

Determinantes Prognósticos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST

Prognostic Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation

Jessica Carolina Matos D'Almeida Santos², Mário de Seixas Rocha^{1,2}, Marcos da Silva Araújo¹

Hospital Português¹; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública², Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Em pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) sem Supradesnívelamento do Segmento ST (SST), sugere-se que uma série de marcadores (células inflamatórias, hiperglicemia e função renal) é capaz de identificar indivíduos com maior risco para eventos cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar o impacto desses parâmetros laboratoriais em desfechos intra-hospitalares de pacientes com SCA sem SST.

Métodos: Foram avaliados prospectivamente 195 pacientes admitidos consecutivamente com SCA sem SST. Foram registrados dados clínicos, demográficos e laboratoriais ao longo do período de internação no hospital, em relação à ocorrência ou não de eventos combinados.

Resultados: A idade média foi de 67 ± 12 anos, e 52% eram homens. Na análise da área sob a curva ROC, somente a razão neutrófilo/linfócito (AUC: 70%, IC95%: 56%-82%, $p = 0,006$) e a creatinina (AUC: 62%, IC95%: 50%-80%, $p = 0,03$) discriminaram aqueles pacientes com SCA sem SST que apresentaram algum desfecho. Os pacientes que sofreram algum evento adverso durante a internação apresentaram menores contagens de linfócitos ($1502 \pm 731 / \text{mm}^3$ vs. $2020 \pm 862 / \text{mm}^3$; $p = 0,002$), menores taxas de filtração glomerular ($51 \pm 27 \text{ mL/min}$ vs. $77 \pm 34 \text{ mL/min}$; $p < 0,001$) e maiores níveis séricos de creatinina ($2,1 \pm 2,7 \text{ mg/dL}$ vs. $1,1 \pm 1,3 \text{ mg/dL}$; $p = 0,047$) do que aqueles que tiveram uma hospitalização sem intercorrências. A análise de regressão logística demonstrou que as variáveis que permaneceram como preditores independentes e significativos foram: taxa de filtração glomerular (OR: 1,03; IC95%: 1,00-1,13; $p = 0,002$), e contagem de linfócitos (OR: 1,02; IC95%: 1,01-1,04; $p = 0,03$).

Conclusão: A avaliação da função renal e a contagem de linfócitos fornecem uma informação potencialmente útil para a estratificação prognóstica em doentes com SCA sem SST (Arq Bras Cardiol. 2013; 100(5):412-421).

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda, Hiperglicemia, Insuficiência Renal, Contagem de Leucócitos.

Abstract

Background: In patients with acute coronary syndromes (ACS) without ST segment elevation (SSE), it is suggested that a series of markers (inflammatory cells, hyperglycemia and renal function) can identify individuals with increased risk for cardiovascular events.

Objective: To evaluate the impact of these laboratory parameters on intra-hospital outcomes of patients with ACS with no SSE.

Methods: We prospectively evaluated 195 patients consecutively admitted with ACS with no SSE. Demographic and clinical laboratory data were recorded during the course of the hospitalization period in relation to the occurrence of combined events.

Results: Mean age was 67 ± 12 years, and 52% were men. In analyzing the area under the ROC curve, only neutrophil/lymphocyte ratios (AUC: 70%, CI 95% 56%-82%, $p = 0.006$) and creatinine (AUC: 62%, CI 95% 50%-80%, $p = 0.03$) discriminated those patients with ACS with no SSE who presented an adverse outcome. The patients who suffered an adverse event during hospitalization had lower lymphocyte counts ($1502 \pm 731/\text{mm}^3$ vs. $2020 \pm 862/\text{mm}^3$; $p = 0.002$), lower glomerular filtration rates ($51 \pm 27 \text{ mL/min}$ vs. $77 \pm 34 \text{ mL/min}$; $p < 0,001$) and higher serum creatinine levels ($2.1 \pm 2.7 \text{ mg/dL}$ vs. $1.1 \pm 1.3 \text{ mg/dL}$; $p = 0.047$) than those who progressed through hospitalization without incident. The logistic regression analysis showed that variables remaining as independent and significant predictors were: glomerular filtration rate (OR: 1.03; CI 95%: 1.00 - 1.13, $p = 0.002$), and lymphocyte count (OR: 1.02; CI95%: 1.01 to 1.04, $p = 0.03$).

Conclusion: Assessment of renal function and lymphocyte count provide potentially useful information for the prognostic stratification in patients with ACS with no SSE (Arq Bras Cardiol. 2013; 100(5):412-421).

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Hyperglycemia; Renal Insufficiency; Leukocyte Count.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jessica D'Almeida Santos •

Cond Jardim Piatã, Q2 L2, CEP 41650-200, Salvador, BA - Brasil

E-mail: dalmeidajessica@gmail.com

Artigo recebido em 13/06/12, revisado em 12/12/12, aceito em 17/12/12.

DOI: 10.5935/abc.20130077

Introdução

A SCA sem Supradesnívelamento do Segmento ST (SST) é uma condição de incidência elevada¹, e o estabelecimento do risco de futuros eventos é fundamental na avaliação e manejo desses pacientes. Com esse objetivo, diversos marcadores prognósticos foram investigados. Células inflamatórias, hiperglicemia e disfunção renal foram considerados promissores, e são facilmente acessíveis já que fazem parte da avaliação laboratorial inicial.

A presença de leucocitose foi associada com alta mortalidade em pacientes com SCA sem SST²⁻⁴. Entretanto, recentemente, aumento na contagem de subpopulações de células brancas foi considerado melhor preditor de eventos adversos que a leucocitose. A presença de neutrofilia está associada com um risco cerca de seis vezes maior de morte⁵, e com a ocorrência de reinfarto e re-hospitalização por angina⁶. Uma baixa contagem de linfócitos esteve independentemente associada com mortalidade e Infarto do Miocárdio (IM)⁷. Um novo marcador, a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), poderia integrar o risco preditivo desses dois tipos de células brancas em um só fator prognóstico, e ele foi considerado superior à contagem de leucócitos e seus subtipos^{8,9}.

Outra variável potencialmente útil nesse cenário é a determinação da glicemia. Pacientes com SCA, que apresentam hiperglicemia na admissão ao hospital, representam uma população de alto risco¹⁰, apresentando maiores taxas de reinfarto, angina recorrente, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico¹¹, independentemente do diagnóstico de diabete melito^{12,13}.

A disfunção renal também tem sido associada com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com SCA em diversos estudos da literatura¹⁴⁻¹⁶. Disfunção renal severa esteve associada com um risco quatro vezes maior de óbito intra-hospitalar nesses pacientes¹⁴.

Células inflamatórias, níveis glicêmicos e disfunção renal são, desse modo, variáveis que têm merecido destaque na literatura; contudo, poucas dessas pesquisas foram realizadas em nosso meio. O objetivo deste estudo é avaliar a importância dos parâmetros laboratoriais citados previamente na avaliação do prognóstico de pacientes com SCA sem SST em um hospital de referência em cardiologia em Salvador/BA. Um objetivo secundário é determinar se a revascularização invasiva reduz o impacto das variáveis predictoras, quando comparada com a terapia medicamentosa.

Métodos

Desenho do estudo e seleção da amostra

Pacientes consecutivos admitidos na Unidade de Emergência e depois internados na Unidade Coronariana do Hospital Português (Salvador/BA) com o diagnóstico de Angina Instável (AI) ou Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) sem SST no período de janeiro a dezembro de 2010 participaram do estudo. Foram incluídos todos aqueles com: dor torácica ou equivalente isquêmico dentro de 48h da admissão, e pelo menos uma das três seguintes características: 1) alterações isquêmicas eletrocardiográficas (inversão de ondas T ou

infradesnívelamento do segmento ST); 2) marcadores séricos de necrose miocárdica acima do limite superior de normalidade; ou 3) documentação prévia de doença arterial coronariana. Foram excluídos pacientes com: supradesnívelamento do segmento ST ≥ 1 mm em duas ou mais derivações ao ECG da admissão, angiograma coronário normal, doença valvular primária hemodinamicamente significativa (insuficiência ou estenose mitral e aórtica), miocardiopatia hipertrófica, neoplasias malignas, doenças infecciosas, doenças autoimunes, e pacientes que sofreram trauma ou cirurgia recente.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Protocolo do estudo e definições

Amostras de sangue para determinação dos níveis glicêmicos, contagem de células inflamatórias e creatinina sérica foram obtidas na apresentação inicial ao pronto-socorro. Os seguintes dados foram avaliados: contagem total de células brancas, neutrófilos, linfócitos e RNL, Glicemia Admissional (GA), creatinina e Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Além dessas variáveis, foram também analisados dados demográficos, IM prévio, comorbidades, tabagismo, índice de massa corpórea, a apresentação clínica (AI ou IAM sem SST), a função sistólica do Ventrículo Esquerdo (VE), os níveis de Troponina I (Tnl) e CK-MB na admissão ao pronto-socorro, os achados na coronariografia e dados da estratégia de revascularização.

O analisador hematológico CellDyn 3700 foi utilizado para determinação da contagem de leucócitos e seus subtipos. Leucocitose foi definida como uma contagem de leucócitos > 10.000 cel/mL, neutrofilia como uma contagem absoluta de neutrófilos > 7.000 cel/mL, e linfocitopenia como uma contagem absoluta de linfócitos < 1.500 cel / mL. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o valor do RNL: aqueles com $RNL > 4,7$; e os com $RNL \leq 4,7$. Esse ponto de corte foi baseado em estudo publicado previamente⁹.

A creatinina foi medida pelo método colorimétrico de Jaffé (Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA)¹⁷. O *clearance* de creatinina foi calculado através da fórmula de Cockcroft-Gault, definida como $[(140 - idade) \times peso \text{ kg} / (72 \times \text{creatinina sérica mg/dL})] \times (0,85 \text{ se pertencente ao sexo feminino})$ ¹⁸. A função renal foi classificada de acordo com as definições do Kidney Disease Outcome Quality Initiative¹⁹.

A glicose plasmática foi determinada enzimaticamente pelo método da glicose oxidase (Vitros 250 OrthosClinicalDiagnostics, Rochester, NY)²⁰. Hiperglicemia na admissão foi definida como $GA > 200$ mg/dL.

O paciente foi considerado diabético, hipertenso ou dislipidêmico se ele confirmou ter sido informado desse diagnóstico previamente, ou se estava em uso de medicação para controle da doença.

A função sistólica do VE foi classificada de acordo com sua fração de ejeção, seguindo as definições preconizadas pela American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography²¹.

Foi considerada doença coronariana obstrutiva qualquer obstrução $\geq 70\%$, ou $\geq 50\%$ se em tronco de coronária esquerda, identificada na coronariografia. Os pacientes tratados com terapia medicamentosa foram comparados com os revascularizados por angioplastia coronariana ou Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM) durante a hospitalização.

Desfechos hospitalares

Os desfechos intra-hospitalares estudados foram: IM não fatal, AI recorrente, Fibrilação Atrial (FA) aguda, choque cardiogênico e morte. IM não fatal foi definido como o surgimento de uma onda Q ou elevação da Tnl durante hospitalização, apesar de valores normais durante as primeiras 24h. Para pacientes que apresentaram infarto na admissão, um novo pico de CK-MB (maior em 50% do valor anterior e acima do valor normal) foi necessário para o diagnóstico de reinfarto. Um episódio de angina ao repouso foi definido como AI recorrente se um dos seguintes critérios esteve presente: decisão do médico de administrar nitrato sublingual ou iniciar nitrato intravenoso, ou necessidade de angiografia coronariana urgente. Para o diagnóstico de FA aguda durante a internação foi necessário evidência eletrocardiográfica de um ritmo irregular mantido com ausência de ativação atrial, sem histórico médico de fibrilação atrial crônica. Choque cardiogênico foi definido como pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg, por no mínimo 30 minutos, ou a necessidade de suporte vasoativo para manter a PAS > 90 mmHg, durante a hospitalização.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com pacote SPSS, versão 14,0. Variáveis contínuas são descritas como médias \pm desvio padrão, e as variáveis dicotômicas são apresentadas como proporções. Foram utilizados o teste *t* de Student, o teste χ^2 e o teste exato de Fisher quando apropriados. Os valores com $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

A associação entre fator prognóstico e desfecho foi determinada utilizando-se análise de regressão logística. As variáveis que apresentaram $p < 0,10$ foram consideradas em modelo de regressão logística múltipla com eliminação manual. Permaneceram no modelo as variáveis que atingiram significância ($p < 0,05$).

A capacidade das variáveis em discriminar os indivíduos com maior risco de eventos adversos foi também analisada através da área sob a curva ROC.

Resultados

Características da população

Cento e noventa e cinco pacientes foram estudados ao todo. A idade média foi de 67 ± 12 anos, e 52% ($n = 102$) eram do sexo masculino. Sessenta e nove por cento dos pacientes ($n = 134$) foram diagnosticados com AI e 31% ($n = 61$), com IAM sem SST. As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes são mostradas na tabela 1.

Os eventos combinados ocorreram em 16,4% ($n = 32$) dos indivíduos (Tabela 2). Dentre os pacientes que foram a óbito, um tinha o diagnóstico de AI (20%), e quatro de IAM sem SST (80%).

Análise da curva ROC

O gráfico 1 mostra as curvas ROC para as variáveis RNL, glicemia e creatinina sérica em relação à capacidade de identificar os desfechos.

De acordo com a análise da curva ROC, tanto a RNL (área sob a curva [AUC]: 70%, IC95%: 56%-82%, $p = 0,006$) como a creatinina (AUC: 62%, IC95%: 50%-80%, $p = 0,03$) discriminaram aqueles pacientes com SCA sem SST que apresentaram algum desfecho. A curva da variável glicemia apresentou AUC de 63% (IC95%: 51%-75%), contudo ela foi marginalmente significativa ($p = 0,062$).

Os valores das AUC das três variáveis são mostrados na tabela 3.

As variáveis contagem de leucócitos, neutrófilos e linfócitos, e TFG também foram analisadas pela curva ROC. Elas, entretanto, não foram capazes de discriminar aqueles indivíduos com maior risco.

Ocorrência dos desfechos em relação às variáveis clínicas e laboratoriais

As características gerais da amostra de acordo com a ocorrência de eventos combinados são mostradas na tabela 4. Os pacientes que sofreram algum evento adverso durante a internação apresentaram menores contagens de linfócitos ($1502 \pm 731/\text{mm}^3$ vs. $2020 \pm 862 / \text{mm}^3$; $p = 0,002$), menores TFG (51 ± 27 mL/min vs. 77 ± 34 mL / min; $p < 0,001$) e maiores níveis séricos de creatinina ($2,1 \pm 2,7$ mg / dL vs. $1,1 \pm 1,3$ mg/dL; $p = 0,047$) do que aqueles que tiveram uma hospitalização sem intercorrências. As contagens de leucócitos e neutrófilos, a RNL e a GA não apresentaram médias significativamente diferentes entre os dois grupos de pacientes ($7781 \pm 3252 / \text{mm}^3$ vs. $8140 \pm 2835/\text{mm}^3$, $p = 0,5$; $5653 \pm 3058/\text{mm}^3$ vs. $5220 \pm 2496/\text{mm}^3$, $p = 0,4$; $5,0 \pm 4,4$ vs. $3,5 \pm 4,3$, $p = 0,07$; 153 ± 71 mg/dL vs. 136 ± 80 mg/dL, $p = 0,3$; respectivamente).

A presença de linfocitopenia (OR: 3,1; IC95%: 1,4-6,7; $p = 0,006$) e RNL $> 4,7$ (OR: 3,3; IC95%: 1,4-7,6; $p = 0,006$) foram mais frequentes naqueles pacientes que sofreram algum desfecho. Em contrapartida, a presença de leucocitose, neutrofilia e hiperglicemia não apresentou significância estatística. A ocorrência de eventos adversos hospitalares foi mais frequente nos pacientes com idade maior que 65 anos, 75 vs. 54,6% (OR: 2,49; IC95%: 1,06-5,88; $p = 0,049$), em comparação com aqueles sem intercorrências.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes, com relação a: frequência de fatores de risco para doença arterial coronariana e comorbidades, da função sistólica de VE, e nas médias das dosagens de CK-MB e Tnl.

Dessa forma, as variáveis consideradas preditoras na análise univariada foram: contagem de linfócitos, como variável contínua e categórica, RNL $> 4,7$, níveis séricos de creatinina, TFG, e idade superior a 65 anos.

A tabela 5 mostra as Odds Ratio das variáveis estudadas de acordo com a ocorrência de desfechos.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes (n = 195)

Variável	Descrição
Idade (anos)	67 ± 12
Sexo Masculino	102 (52%)
IMC (>30 Kg/m ²)	48 (24,6%)
Tabagismo	21 (10,8%)
HAS	170 (87,2%)
Diabetes	80 (41%)
Dislipidemia	96 (49,2%)
Doença Vascular Periférica	10 (5,1%)
Doença Cerebrovascular	13 (6,7%)
IM Prévio	46 (23,6%)
Diagnóstico	
AI	134 (68,7%)
IAM sem SST	61 (31,3%)
Função Sistólica do Ventriculo Esquerdo	
Normal (FEVE ≥55%)	168 (86%)
Disfunção Leve (FEVE entre 45%-54%)	9 (4,6%)
Disfunção Moderada (FEVE entre 30%-44%)	5 (2,6%)
Disfunção Grave (FEVE < 30%)	4 (2%)
Dosagem de CK-MB	4,7 ± 18,7
Dosagem de Tnl	0,760 ± 3,880
Contagem Total de Leucócitos (cel/mL)	8082 ± 2900
Contagem de Neutrófilos (cel/mL)	5290 ± 2590
Contagem de Linfócitos (cel/mL)	1937 ± 862
RNL	3,8 ± 4,4
Leucocitose (>10.000 cel/mL)	36 (18,5%)
Neutrofilia (>7.000 cel/mL)	36 (18,5%)
Linfocitopenia (<1.500 cel/mL)	63 (32,3%)
RNL > 4,7	38 (19,5%)
Glicemia (mg/dL)	138 ± 79
Hiperglicemia (>200 mg/dL)	20 (10,3%)
Função Renal	
Creatinina Sérica (mg/dL)	1,3 ± 1,6
Clearance de Creatinina (mL/min)	73 ± 34
TFG < 60 mL/min	67 (34,4%)
Coronariografia	138 (70,8%)
Presença de DAC obstrutiva	104 (53,3%)
Angioplastia coronariana	58 (29,7%)
Cirurgia de revascularização	8 (4,1%)

Dados são mostrados como médias ± desvio padrão, ou n (%). AI: Angina Instável; DAC: Doença Arterial Coronariana; DVP: Doença Vascular Periférica; FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; IAM sem SST: Infarto do Miocárdio sem Supradesnívelamento do Segmento ST; IM: Infarto do Miocárdio; IMC: Índice de Massa Corpórea; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; RNL: Razão Neutrófilo/Linfócito; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; Tnl: Troponina I.

Artigo Original

Tabela 2 – Desfechos intra-hospitalares (n = 32)

Desfechos	Frequência
Óbito	5 (2,6%)
AI Recorrente	18 (9,6%)
FA Aguda	10 (5,1%)
Choque Cardiogênico	6 (3,1%)
IM não fatal	4 (2,1%)

AI: Angina Instável; FA: Fibrilação Atrial; IM: Infarto do Miocárdio.

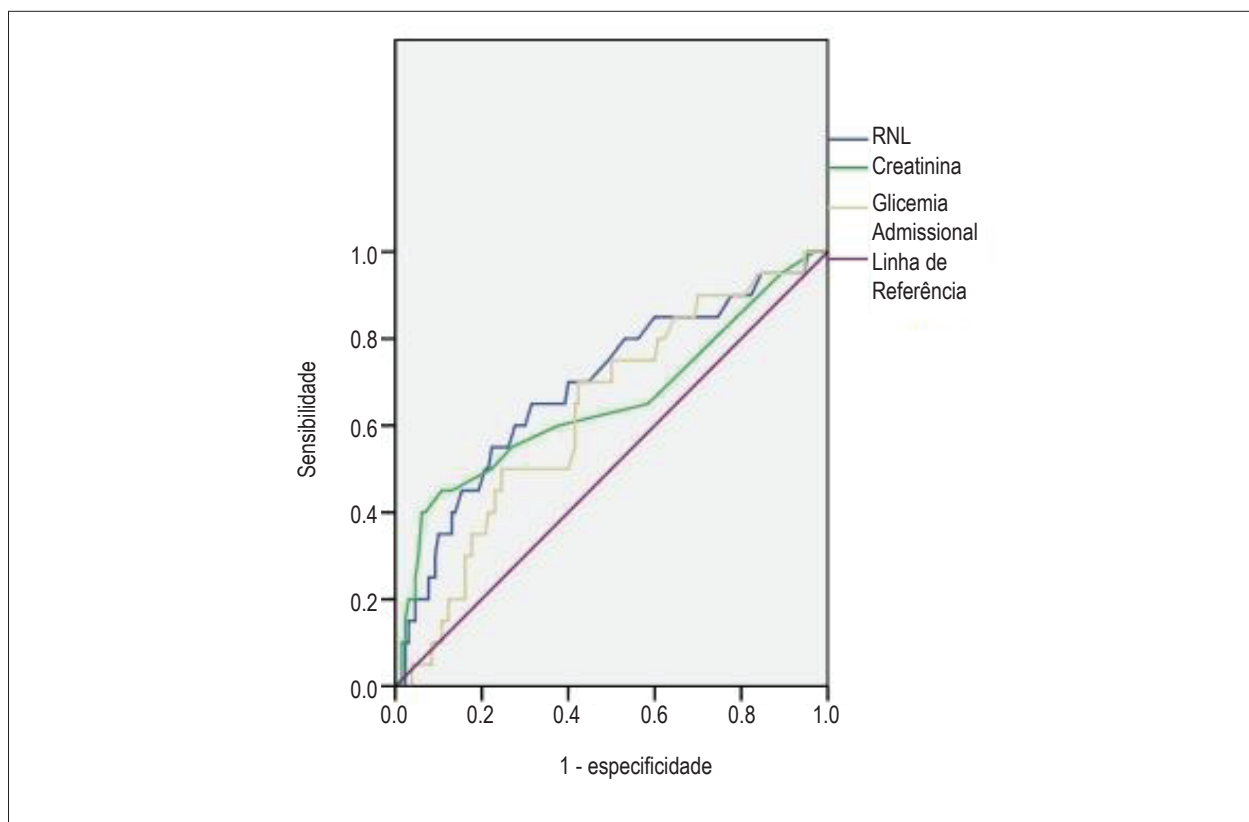


Gráfico 1 - Curva ROC das três variáveis estudadas. RNL: Razão Neutrófilo/Linfócito.

Tabela 3 – Áreas sob as curvas (AUC) ROC, intervalos de confiança (IC) e valores de p das variáveis RNL, glicemia e creatinina sérica

Variáveis	AUC	IC95%	p
RNL	0,7	0,56 – 0,82	0,006
Glicemia	0,63	0,51 – 0,75	0,062
Creatinina Sérica	0,65	0,5 – 0,8	0,03

RNL: Razão Neutrófilo/Linfócito.

Tabela 4 – Características da população de acordo com a ocorrência dos eventos combinados

Variáveis	Eventos Combinados		p
	Sim (n = 32)	Não (n = 163)	
Idade > 65 anos (n = 113)	24 (75%)	89 (54,6%)	0,049
Sexo Masculino (n = 102)	19 (59,4%)	83 (50,9%)	0,44
HAS (n = 170)	29 (90,6%)	141 (86,5%)	0,77
Dislipidemia (n = 96)	18 (56,3%)	78 (47,9%)	0,44
Diabete Melito (n = 80)	15 (46,9%)	65 (39,9%)	0,56
Tabagismo (n = 21)	4 (12,5%)	17 (10,4%)	0,76
História Familiar de DAC (n = 21)	2 (6,3%)	19 (11,7%)	0,54
IMC	27,1 ± 4,9	26,8 ± 5,2	0,78
IM Prévio (n = 46)	8 (25%)	38 (23,3%)	0,82
Doença Cerebrovascular (n = 13)	4 (12,5%)	9 (5,5%)	0,23
DVP (n = 10)	2 (6,3%)	8 (4,9%)	0,67
Função Sistólica do Ventriculo Esquerdo			
Normal (n = 168)	25 (78%)	143 (87,7%)	0,16
Disfunção Leve (n = 9)	3 (9,4%)	6 (3,7%)	0,17
Disfunção Moderada (n = 5)	2(6,3%)	3 (1,8%)	0,19
Disfunção Grave (n = 4)	1 (3,1%)	3 (1,8%)	0,51
Dosagem de CK-MB	5,4 ± 18,3	4,6 ± 18,8	0,83
Dosagem de Tnl	1,006 ± 4,800	0,174 ± 3,696	0,71
RNL > 4,7 (n = 38)	12 (38,7%)	26 (16%)	0,006
TFG < 60 mL/min (n = 67)	16 (50%)	51 (31,3%)	0,065
Hiperglicemia (n = 20)	4 (20%)	16 (12,2%)	0,31
Contagem Total de Leucócitos (cel/mL)	7780 ± 3251	8140 ± 2835	0,53
Contagem de Neutrófilos (cel/mL)	5652 ± 3057	5220 ± 2496	0,4
Contagem de Linfócitos (cel/mL)	1502 ± 731	2020 ± 862	0,002
RNL	5,0 ± 4,4	3,5 ± 4,3	0,07
GA (mg/dL)	153 ± 71	136 ± 80	0,35
Creatinina Sérica (mg/dL)	2,1 ± 2,7	1,1 ± 1,3	0,047
TFG (mL/min)	51 ± 27	77 ± 34	< 0,001

Dados são mostrados como médias ± desvio padrão, ou n (%). DAC: Doença Arterial Coronariana; DVP: Doença Vascular Periférica; IM: Infarto do Miocárdio; IMC: Índice de Massa Corpórea; GA: Glicemia Admissional; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; RNL: Razão Neutrófilo/Linfócito; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; Tnl: Troponina I.

Preditores independentes dos desfechos intra-hospitalares

Entraram no modelo de regressão logística aquelas variáveis que apresentavam $p < 0,10$, ou relevância clínica já bem documentada. Foram então selecionadas a partir da análise univariada as seguintes variáveis: idade maior que 65 anos, contagem de linfócitos e RNL como variáveis contínuas, e TFG.

A análise de regressão logística demonstrou que as variáveis que permaneceram como preditores independentes e significativos de aumento de mortalidade e dos outros eventos clínicos foram: TFG (OR: 1,03; IC95%: 1,00-1,13; $p = 0,002$), e contagem de linfócitos (OR: 1,02; IC95%: 1,01-1,04; $p = 0,03$).

Ocorrência dos desfechos em relação ao tratamento

A análise secundária do estudo foi avaliar se a revascularização invasiva reduz o impacto das variáveis predictoras nos desfechos intra-hospitalares de pacientes com SCA sem SST.

Os doentes que foram submetidos a revascularização invasiva e tinham TFG < 60 mL/min tiveram taxa de eventos adversos semelhantes aos pacientes com disfunção renal conduzidos com terapia medicamentosa (44% vs. 56%; $p = 0,37$; respectivamente). De modo similar, a revascularização invasiva não esteve associada com menor risco de desfechos, quando comparada com o tratamento clínico, em pacientes com linfopenia (41% vs. 59%; $p = 0,56$; respectivamente).

Tabela 5 – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) das variáveis estudadas para a ocorrência de desfechos intra-hospitalares

Variável	OR (95%IC)	p
Idade > 65 anos (n = 113)	2,49 (1,06 – 5,88)	0,049
Sexo Masculino (n = 102)	1,4 (0,65 – 3,04)	0,44
HAS (n = 170)	1,5 (0,42 – 5,375)	0,77
Dislipidemia (n=96)	1,4 (0,65 – 3,0)	0,44
Diabete Melito (n = 80)	1,3 (0,62 – 2,85)	0,56
Tabagismo (n = 21)	1,2 (0,38 – 3,9)	0,76
História Familiar de DAC (n = 21)	0,5 (0,1 – 2,285)	0,54
IM Prévio (n = 46)	1,1 (0,455 – 2,64)	0,82
Doença Cerebrovascular (n = 13)	2,4 (0,7 – 8,49)	0,23
DVP (n = 10)	1,3 (0,26 – 6,385)	0,67
Função Sistólica do VE		
Normal (n = 168)	0,5 (0,19 – 1,3)	0,16
Disfunção Leve (n = 9)	2,7 (0,64 – 11,4)	0,17
Disfunção Moderada (n = 5)	3,6 (0,57 – 22,19)	0,19
Disfunção Grave (n = 4)	1,7 (0,17 – 17,1)	0,51
Leucocitose (n = 36)	0,8 (0,3 – 2,3)	0,81
Neutrofilia (n = 36)	1,1 (0,4 – 2,8)	1,0
Linfocitopenia (n = 63)	3,1 (1,4 – 6,7)	0,006
RNL > 4,7 (n = 38)	3,3 (1,43 – 7,62)	0,006
Hiperglicemia (n = 20)	1,8 (0,534 – 6,05)	0,31
TFG < 60 mL/min (n = 67)	2,2 (1,0 – 4,7)	0,065

DAC: Doença Arterial Coronariana; DVP: Doença Vasculiar Periférica; IM: Infarto do Miocárdio; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; RNL: Razão Neutrófilo/Linfócito; VE: Ventrículo Esquerdo; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Discussão

Neste estudo, TFG foi considerada determinante independente de eventos adversos intra-hospitalares em pacientes com SCA sem SST. Recentemente, vários estudos prospectivos demonstraram que reduções na TFG estão associadas com pior prognóstico em várias situações clínicas. Em pacientes com AI e IAM sem SST, a disfunção renal foi preditor de mortalidade hospitalar¹⁴, em 30 dias¹⁶, e em 7 meses¹⁵. No registro GRACE, reduções moderadas e severas da TFG representaram um risco duas e quatro vezes maior de óbito, respectivamente²².

O mecanismo pelo qual diminuições na TFG estão associadas com maior risco cardiovascular provavelmente está relacionado às alterações hemodinâmicas e metabólicas, como anemia, alterações na coagulação, proteinúria e homocisteinemia, observadas nessa condição²³. Além disso, na maioria dos estudos, reduções na TFG estão relacionadas com maior frequência de fatores de risco para DCV^{14,15,24}, que individualmente poderiam conferir maior risco de eventos adversos em pacientes com SCA.

Elevações nos níveis séricos de creatinina estiveram relacionados com maior risco de eventos adversos nesse estudo ($p = 0,047$ na análise univariada). Essa variável também foi considerada preditora ($p = 0,03$) na análise da curva ROC, apesar de apresentar capacidade discriminativa modesta (AUC

de 65%). Fácila e cols.²⁵ demonstraram que a determinação da creatinina tem grande importância para a estratificação inicial de pacientes com SCA sem SST, e capacidade preditiva semelhante à TFG (estatística C = 0,81 para as duas variáveis).

Dessa forma, a avaliação da função renal, tanto pela creatinina sérica como pela TFG, parece fornecer uma informação valiosa para a estratificação do risco intra-hospitalar em doentes com SCA sem SST.

A contagem de linfócitos também esteve, no modelo multivariado, associada a um risco aumentado de desfechos. Já foi bem documentado que a inflamação tem um papel crucial na aterotrombose. Para fins prognósticos, as pesquisas clínicas concentram-se sobre a contagem de leucócitos como um todo, neutrófilos, e proteína C-reativa. Entretanto, pouco se sabe sobre o papel dos linfócitos, os quais desempenham função importante no controle do sistema inflamatório e na fisiopatologia da DAC. Núñez e cols.⁷ constataram que em pacientes com AI, somente linfócitos, dentre os subtipos de células brancas, estiveram associados com morte e IM durante um *follow-up* de cinco anos. Dragu e cols.⁶, em estudo com 1.307 pacientes com IM (68% deles apresentavam supradesnivelamento de ST), reportaram que linfocitopenia esteve independentemente relacionada com óbito em longo prazo. Horne e cols.²⁶ ampliaram esses resultados para pacientes com angina estável e AI.

Ainda não foi elucidado se essa associação é causal ou representa apenas um marcador de lesão miocárdica e microvascular. A explicação mais aceita é que a linfocitopenia é reflexo de um estresse agudo, secundária à liberação de cortisol⁷. Em um modelo alternativo, na SCA, o sistema imune seria agudamente desregulado, provocando perda de células T regulatórias, e um consequente estado pró-inflamatório, com liberação de citocinas e deslocamento de monócitos e neutrófilos para o local em isquemia²⁷.

Neste trabalho, constatamos que a contagem total de células brancas e a contagem de neutrófilos não foram capazes de discriminar aqueles pacientes com maior risco de eventos adversos. Leucocitose e neutrofilia foram associadas com maior risco de morte em SCA²⁻⁵. Em contrapartida, no estudo de Cannon e cols.²⁸, essa relação só foi verdadeira em pacientes infartados; naqueles com AI, essa relação não atingiu significância estatística. Lloyd-Jones e cols.²⁹ relataram que em pacientes com AI, leucocitose não esteve associada com desfechos intra-hospitalares, incluindo angina recorrente, IM e revascularização. Em uma população de 71 pacientes com AI, uma baixa contagem de linfócitos esteve relacionada com um risco alto de futuros eventos cardíacos³⁰. Não houve associação entre a contagem de células brancas ou de neutrófilos com os eventos. De forma similar, Núñez e cols.⁷ demonstraram que em pacientes com dor torácica aguda, ECG não diagnóstico e sem elevação de troponinas, além de linfócitos, nenhuma outra subpopulação de leucócitos foi associada com IM ou morte. De acordo com esses dados, a contagem de células brancas e de neutrófilos parece não ser um bom marcador de prognóstico em pacientes com AI. Nessa população, a contagem de linfócitos provavelmente identifica melhor aqueles com maior risco.

No presente estudo, 69% dos pacientes (mais de dois terços da amostra) foram diagnosticados com AI, o que pode justificar os resultados encontrados. Além disso, devido ao tamanho relativamente modesto da amostra, talvez o estudo apresente um poder limitado para detectar uma associação entre leucocitose e neutrofilia e os desfechos.

Neste estudo, observamos que os enfermos que apresentaram elevação da RNL tiveram maior proporção de complicações, com *p* tendendo a significância (*p* = 0,07). Os doentes com RNL > 4,7 apresentaram risco cerca de duas vezes maior de sofrer os desfechos combinados (*p* = 0,006 na análise univariada). Concordando com esses resultados, na análise da curva ROC, a RNL também foi um preditor dos eventos intra-hospitalares. Já foi demonstrado previamente que essa variável está independentemente relacionada com pior prognóstico em curto e longo prazos em todas as manifestações da SCA^{8,9}. No nosso estudo, entretanto, a associação entre RNL e desfechos perdeu significância quando foi adicionada na análise multivariada.

Com relação à GA, os pacientes que sofreram alguma complicação tiveram uma glicemia média mais elevada que aqueles que tiveram uma hospitalização sem intercorrências; contudo, essa relação não foi significativa. Na curva ROC, a GA também não foi capaz de discriminar os pacientes de maior risco. Os resultados deste estudo são divergentes com a literatura, que demonstrou consistentemente que hiperglicemia aguda é um importante marcador no contexto

da SCA^{10,12,13}. Pacientes com GA elevada apresentam um risco de óbito maior em 22% que pacientes normoglicêmicos³¹. Ishihara e cols.¹¹ demonstraram que para mortalidade hospitalar, a hiperglicemia na admissão é um marcador de risco mais forte que história prévia de DM. Müdespacher e cols.¹⁰ constataram que a cada acréscimo de 1 mmol/L na GA foi acompanhada de um aumento de 8% no risco de óbito intra-hospitalar. A diferença entre os nossos resultados e a dos estudos citados antes se deve provavelmente ao pequeno tamanho da população; contudo, não podemos excluir que as diferenças entre essas populações possam também interferir nos resultados.

As diretrizes recentes apoiam a estratégia intervencionista (realização de coronariografia e intervenção tão logo quanto possível, idealmente dentro de 24 horas da admissão) para reduzir a isquemia recorrente em pacientes de risco intermediário ou alto com SCA sem SST³². Entretanto, em alguns subgrupos de alto risco, como os pacientes muito idosos, com disfunção renal ou com insuficiência cardíaca, ainda é controverso o benefício da revascularização invasiva precoce. Diversas variáveis foram associadas com pior prognóstico nesse contexto, mas poucas têm também implicações terapêuticas.

Pacientes com função renal deteriorada são menos propensos a receber terapias reconhecidas em melhorar a evolução durante hospitalização por SCA²². Além disso, esses enfermos são frequentemente excluídos de estudos clínicos controlados randomizados³³, ou representam uma pequena porcentagem de pacientes em estudos observacionais³⁴. Dessa forma, permanece incerto se esses pacientes têm benefício prognóstico maior quando manejados com a revascularização invasiva em adição a terapia medicamentosa. Naqueles com disfunção renal grave ou diálise, a estratégia intervencionista parece ser prejudicial³⁵.

Até o momento, apenas um estudo avaliou as implicações terapêuticas da linfopenia em doentes com SCA sem SST. Núñez e cols.³⁶ demonstraram que uma baixa contagem de linfócitos é um marcador de pacientes com SCA sem SST de alto risco, e a estratégia intervencionista nesse contexto reduz o risco de IM não fatal em longo prazo (três anos). Os autores sugerem que a disponibilidade e o baixo custo desse biomarcador o tornam uma ferramenta promissora na estratificação de risco e escolha da estratégia de revascularização desses pacientes.

No presente estudo, a revascularização invasiva não reduziu o risco conferido pela disfunção renal ou linfopenia, quando comparada com a terapia medicamentosa.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Além do tamanho da amostra, este foi um estudo unicêntrico; assim, seus resultados podem não ser completamente estendidos para outras populações. Além disso, este é um estudo observacional, e as estratégias terapêuticas não foram randomizadas, o que poderia levar a um viés de seleção.

Em conclusão, o principal achado deste estudo é que a estimativa da função renal e a contagem de linfócitos são preditores independentes de eventos adversos intra-hospitalares na nossa população de pacientes com SCA sem SST.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Santos JCMD, Rocha MS; Obtenção de dados: Santos JCMD, Araújo MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Rocha MS.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Programa PIBIC/Bahiana.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte do trabalho de conclusão de curso de Jessica Carolina Matos D'Almeida Santos pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Referências

1. dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MT, Palacio MA, Ramos RF, et al. Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency center. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):597-602.
2. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu V, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST-segment elevation acute chest pain. *Am J Cardiol.* 2006;98(7):885-9.
3. Sabatine MC, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes - A TACTICS-TIMI 18 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(10):1761-8.
4. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2004;147(1):42-8.
5. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2009;32(10):561-8.
6. Dragu R, Huri S, Zuckerman R, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):405-12.
7. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Nunez E, Mainar L, Heatta AM, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):251-7.
8. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-7.
9. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106(4):470-6.
10. Müdspacher D, Radovanovic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(4):346-52.
11. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J.* 2005;150(4):814-20.
12. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-8.
13. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Sprvijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without Diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):982-8.
14. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13 307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J.* 2004;25(22):1998-2005.
15. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;147(4):623-9.
16. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med.* 2010;170(10):888-95.
17. Chromy V, Rozkosna K, Sedlak P. Determination of serum creatinine by Jaffe method and how to calibrate to eliminate matrix interference problems. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(8):1127-33.
18. Melloni C, Peterson ED, Chen AY, Szczech LA, Newby LK, Harrington RA, et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(10):991-6.
19. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.
20. Beach EF, Turner JJ. An enzymatic method for glucose determination in body fluids. *Clin Chem.* 1958;4(6):462-75.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Members of the Chamber Quantification Writing Group. 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;18(12):1440-63.
22. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Piñero G, Avezum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart.* 2003;89(9):1003-8.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.
24. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J.* 2008;156(2):277-83.
25. Fácila L, Núñez J, Bodí V, Sanchis J, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. Prognostic value of serum creatinine in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(3):209-16.

26. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638-43.
27. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread. *Am Heart J.* 2008;156(6):1065-73.
28. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol.* 2001;87(5):636-639.
29. Lloyd-Jones DM, Camargo Jr CA, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Effect of leukocytosis at initial examination on prognosis in patients with primary unstable angina. *Am Heart J.* 2000;139(5):867-73.
30. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000;86(4):449-51.
31. Rocha S, Nabais S, Magalhães S, Salgado A, Azevedo P, Marques J, et al. Glicemia na admissão: factor preditivo de morte após síndrome coronária aguda em doentes não diabéticos? *Rev Port Cardiol.* 2007;26(12):1367-77.
32. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al; 2011 Writing Group Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123(18):e426-579.
33. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA.* 2006;296(11):1377-84.
34. Yu J, Ooi SY, Sergie Z, Baber U. Is there attenuation of benefit of invasive therapy in patients with chronic kidney disease? Results from randomized trials and registry data. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(4):521-7.
35. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenstrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation.* 2009;120(10):851-8.
36. Núñez J, Sanchis J, Bodi V, Nunez E, Heatta AM, Miñana G, et al. Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med.* 2009;20(8):768-74.