

Associação entre a Relação Neutrófilos/Linfócitos e o Grau de Isquemia Eletrocardiográfica no IAMEST

Relationship between Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Electrocardiographic Ischemia Grade in STEMI

Emre Yalcinkaya¹, Uygur Cagdas Yuksel², Murat Celik², Hasan Kutsi Kabul², Cem Barcin², Yalcin Gokoglan², Erkan Yildirim², Atila Iyiso²

Aksaz Military Hospital - Department of Cardiology¹; Gulhane Military Medical Academy - School of Medicine - Department of Cardiology²

Resumo

Fundamento: A relação neutrófilos/linfócitos (N/L) tem sido descrita como boa preditora de eventos cardiovasculares adversos futuros em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST). Mudanças na porção terminal do complexo QRS também têm sido associadas a eventos adversos após IAMEST.

Objetivos: Investigar a associação entre o grau de isquemia no ECG e a relação N/L em pacientes com IAMEST para determinar fatores de risco convencionais adicionais na estratificação precoce de risco.

Métodos: Pacientes com IAMEST foram investigados. O grau de isquemia foi analisado a partir do ECG obtido à admissão. A contagem de leucócitos e seus subtipos foi realizada a partir de hemograma automatizado. De acordo com o grau de isquemia presente no ECG de admissão, os pacientes foram classificados em dois grupos, isquemia grau 2 (IG2) e isquemia grau 3 (IG3).

Resultados: Pacientes com IG3 apresentaram valores médios significativamente menores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo do que os pacientes com IG2 ($44,58 \pm 7,23$ versus $48,44 \pm 7,61$; $p = 0,001$). Como esperado, a taxa de mortalidade intra-hospitalar aumentou proporcionalmente com o aumento no grau de isquemia ($p = 0,036$). Houve diferenças significativas nas porcentagens de linfócitos ($p = 0,010$) e de neutrófilos ($p = 0,004$) e, portanto, a relação N/L diferiu significativamente entre pacientes com IG2 e IG3 ($p < 0,001$). À análise de regressão logística multivariada, apenas a relação N/L emergiu como variável independente com efeito significativo sobre o grau de isquemia no ECG (odds ratio = 1,254; intervalo de confiança de 95% 1,120-1,403; $p < 0,001$).

Conclusões: Nós encontramos uma associação entre IG3 e relação N/L aumentada em pacientes com IAMEST. Acreditamos que esta associação possa oferecer um valor prognóstico adicional para estratificação de risco em pacientes com IAMEST quando usado em combinação com escores de risco padronizados. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(2):112-119)

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST; Relação Neutrófilos/linfócitos; Isquemia Eletrocardiográfica Grau 3.

Abstract

Background: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been found to be a good predictor of future adverse cardiovascular outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Changes in the QRS terminal portion have also been associated with adverse outcomes following STEMI.

Objectives: To investigate the relationship between ECG ischemia grade and NLR in patients presenting with STEMI, in order to determine additional conventional risk factors for early risk stratification.

Methods: Patients with STEMI were investigated. The grade of ischemia was analyzed from the ECG performed on admission. White blood cells and subtypes were measured as part of the automated complete blood count (CBC) analysis. Patients were classified into two groups according to the ischemia grade presented on the admission ECG, as grade 2 ischemia (G2I) and grade 3 ischemia (G3I).

Results: Patients with G3I had significantly lower mean left ventricular ejection fraction than those in G2I (44.58 ± 7.23 vs. 48.44 ± 7.61 , $p = 0.001$). As expected, in-hospital mortality rate increased proportionally with the increase in ischemia grade ($p = 0.036$). There were significant differences in percentage of lymphocytes ($p = 0.010$) and percentage of neutrophils ($p = 0.004$), and therefore, NLR was significantly different between G2I and G3I patients ($p < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis revealed that only NLR was the independent variable with a significant effect on ECG ischemia grade (odds ratio = 1.254, 95% confidence interval 1.120–1.403, $p < 0.001$).

Conclusions: We found an association between G3I and elevated NLR in patients with STEMI. We believe that such an association might provide an additional prognostic value for risk stratification in patients with STEMI when combined with standardized risk scores. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(2):112-119)

Keywords: ST elevation myocardial infarction; neutrophil-to-lymphocyte ratio; electrocardiographically grade 3 ischemia.

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

Correspondência: Emre Yalcinkaya •

Aksaz Asker Hastanesi Kardiyoloji Bolumu Marmaris - Mugla. 48750 – Turquia

E-mail: dremreyalcinkaya@gmail.com

Artigo recebido em 30/05/14; revisado em 24/08/14; aceito em 25/08/14.

DOI: 10.5935/abc.20140179

Introdução

A estratificação precoce de risco é recomendada na prática clínica diária para prever a extensão do infarto, o sucesso no restabelecimento do fluxo coronariano epicárdico e o risco de eventos adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST). Além dos escores de risco atuais, tem havido interesse no desenvolvimento de um conjunto de ferramentas de beira de leito obtidas a partir de informações de admissão para prever o prognóstico da recanalização arterial. Os parâmetros eletrocardiográficos e bioquímicos são os parâmetros de admissão mais estudados para definir o prognóstico de pacientes com IAMEST.

O hemograma é realizado rotineiramente à admissão e carrega informações prognósticas importantes. A relação neutrófilos/linfócitos (N/L), uma combinação de dois marcadores independentes de inflamação, é considerada um marcador simples e inespecífico de inflamação¹. Neste contexto, a relação N/L tem sido avaliada em diversos estudos de doença arterial coronariana (DAC), especialmente no IAMEST, e emergiu como uma nova ferramenta de baixo custo para avaliação de pacientes com IAMEST antes da revascularização²⁻⁵. Além disto, vários parâmetros no eletrocardiograma (ECG) de admissão já foram associados a resultados adversos após o IAMEST⁶. Um destes parâmetros é o grau de isquemia, que pode ser prontamente determinado pela presença de distorção da porção terminal do complexo QRS no ECG de admissão sem exigir nenhuma medida⁷. O aumento no grau de isquemia tem sido encontrado em associação com falha na reperfusão miocárdica independente de outros fatores-chave preditores de desfecho em pacientes com IAMEST⁸. Apesar de tanto a relação N/L quanto o grau de isquemia terem se mostrado úteis preditores de resultados adversos em pacientes com IAMEST, seus mecanismos ainda são pouco claros e com isto, a relação N/L e o grau de isquemia não são integrados a nenhum sistema de escore de risco.

Nós levantamos a hipótese de que o valor prognóstico dos subtipos de leucócitos pode ser pelo menos parcialmente ligado a uma possível associação com o grau de isquemia no ECG no IAMEST. Em nosso estudo, nós procuramos identificar características clínicas e eletrocardiográficas à admissão que pudessem prever a reperfusão miocárdica e investigamos se a relação N/R estaria relacionada ao grau de isquemia no ECG de admissão em pacientes com IAMEST.

Métodos

Pacientes

Nós investigamos 253 pacientes que foram submetidos à intervenção coronariana percutânea primária (ICPp) entre fevereiro de 2011 e junho de 2013 após diagnóstico de IAMEST. O diagnóstico de infarto do miocárdio (IM) foi determinado pela ocorrência de sintomas clássicos de isquemia coronariana dentro de 12 horas, elevação dos biomarcadores cardíacos e detecção da elevação do segmento ST em duas derivações contíguas, como bem estabelecido pelo *American College of Cardiology* e pela *European Society of Cardiology*^{9,10}. As características clínicas

e demográficas foram obtidas de prontuários de pacientes, recuperados da base de dados informatizada do hospital. As seguintes variáveis foram analisadas retrospectivamente: idade, fatores de risco cardiovascular (hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus e hipercolesterolemia), história cardiovascular (revascularização coronariana prévia, insuficiência cardíaca congestiva e IM) e história familiar relevante de DAC, além de pressões arteriais sistólica e diastólica, e frequência cardíaca à admissão. Os critérios de exclusão foram a presença de evidência clínica de infecção ativa, doença inflamatória sistêmica, doença hematológica, doenças terminais hepática e renal, doença autoimune sistêmica, doença maligna conhecida, IM isolado posterior, presença de bloqueio do ramo esquerdo, ritmo acelerado / ventricular ou isquemia grau 1 (IG1) ao ECG de apresentação, falta de dados laboratoriais e registros de ECG indisponíveis. Um total de 50 pacientes que preencheram os critérios de exclusão não foram considerados para o estudo. A população final foi constituída por 203 pacientes. O comitê ético local da nossa instituição aprovou o protocolo do estudo.

Análise eletrocardiográfica

À admissão, ECGs de 12 derivações foram obtidos imediatamente em papel com velocidade de 25 mm/s e ganho de 10 mV. O IAMEST foi estabelecido pela presença de elevação de 0,2 mV do segmento ST medida no ponto J nas derivações V1-V3 ou de 0,1 mV em pelo menos duas derivações contíguas nas demais derivações. O primeiro ECG obtido após ICPp foi analisado para determinação da resolução do segmento ST (RST). Conforme recomendação das diretrizes^{9,10}, nós avaliamos a diferença percentual entre a soma da elevação do segmento ST nos ECGs obtidos à admissão e após o procedimento. Nós definimos como RST completa o achado de resolução $\geq 70\%$, como RST parcial uma resolução entre 30% e 69% e como ausência de RT uma resolução $< 30\%$. O grau de isquemia foi analisado no ECG de admissão. A IG1 foi definida como a presença de ondas T simétricas, altas e com pico, isquemia grau 2 (IG2) como a elevação ST sem distorção da porção terminal do complexo QRS (elevação do ponto J $> 1,0$ mm, mas $< 50\%$ da amplitude da onda R) e isquemia grau 3 (IG3) como a elevação do segmento ST com distorção da porção terminal do complexo QRS (amplitude ST-ponto J $> 50\%$ da onda R nas derivações com configuração qR, ou ausência da onda S nas derivações com configuração Rs), como descrito anteriormente^{7,11-13}. Dois investigadores cegos em relação às informações angiográficas e clínicas dos pacientes analisaram os ECGs. Após exclusão dos pacientes com IG1, os demais pacientes foram classificados como IG2 e IG3 conforme o grau de isquemia.

Análise bioquímica

Amostras de sangue foram coletadas da veia antecubital até 1 hora após a admissão. A contagem dos leucócitos e seus subtipos foi realizada em hemograma automatizado previamente à ICPp e antes do início de qualquer medicamento para evitar interferência com o resultado. A relação N/L foi calculada automaticamente como a razão entre neutrófilos e linfócitos, ambos obtidos a partir da

mesma amostra de sangue. Outras medidas bioquímicas incluíram biomarcadores cardíacos, função renal, e dosagem de eletrólitos e lipídios, determinados de acordo com métodos laboratoriais padronizados.

Análise angiográfica

Após administração de heparina endovenosa em bolo (70 U/kg), a angiografia coronariana foi realizada de acordo com a técnica de Judkins logo que possível. A decisão quanto ao tipo de revascularização coronariana (ICPp ou revascularização do miocárdio) foi feita de acordo com diretrizes atuais^{9,10}. A ICPp se concentrou somente na artéria relacionada ao infarto (ARI). O implante direto de *stent* foi realizado sempre que possível, enquanto que a pré-dilatação com balão foi o tratamento para os demais casos. A ICPp foi considerada bem sucedida quando associada com sucesso angiográfico e alívio dos sintomas de apresentação, sem resultados adversos relacionados ao procedimento (dissecção coronariana, *no-reflow*, êmbolos coronarianos, trombo residual ou estenose residual > 50%) ou resultado adverso maior (acidente vascular cerebral, revascularização do miocárdio de urgência ou morte). Pacientes com implante de *stent* receberam terapia dupla adjuvante com clopidogrel e aspirina. O critério de seleção para escolha entre *stent* farmacológico e não farmacológico e quanto ao uso de antagonistas do receptor plaquetário GP IIb/IIIa foi deixado a critério do operador.

Análise estatística

Os dados foram testados quanto à distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas como porcentagens. O teste t de amostras independentes e o teste do qui-quadrado foram usados para comparação de dados quantitativos e categóricos, respectivamente, entre os grupos. Correlação univariada com a relação N/L foi realizada com coeficientes de correlação de Spearman e Pearson. Após correlações univariadas, um modelo de regressão linear múltipla com seleção *backward* foi aplicado para identificar preditores independentes da relação N/L. Os efeitos de diferentes variáveis sobre o grau de isquemia no ECG foram avaliados com análise multivariada por regressão logística pelo método *backward*. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de *p* era < 0,05. O *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, Illinois, EUA), versão 20, foi utilizado para todos os cálculos e análises estatísticas.

Resultados

No total, 203 pacientes (163 homens, média de idade = 59,78 \pm 13,49 anos) com IAMEST foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com o grau de isquemia no ECG de admissão. O grupo 1 foi composto por 126 pacientes com IG2 (103 homens, média de idade = 59,15 \pm 13,36 anos) e o grupo 2 por 77 pacientes com IG3 (60 homens, média de idade = 60,83 \pm 13,71 anos). As características clínicas e demográficas foram semelhantes em ambos os grupos

(Tabela 1). A ecocardiografia transtorácica realizada à admissão em todos os pacientes mostrou que pacientes com IG3 apresentaram valores significativamente menores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo do que os pacientes com IG2 (44,58 \pm 7,23 versus 48,44 \pm 7,61; *p* = 0,001). Todos os pacientes apresentaram oclusão total ou subtotal da ARI antes da ICPp. A DAE foi estabelecida como a ARI em 39,7% dos pacientes com IG2 e em 59,7% dos pacientes com IG3 (*p* = 0,031), portanto, a frequência de IM anterior foi significativamente mais elevada do que a de IM não anterior em pacientes com IG3 em comparação com pacientes com IG2 (46 pacientes versus 50 pacientes; *p* = 0,002). ICPp com implante de *stent* foi realizada em 147 (72,1%) pacientes que participaram do estudo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de tempo de evolução dos sintomas à admissão, tempo porta-agulha, ICP com implante de *stent*, tipo de *stent* utilizado e medicação administrada (incluindo inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa e terapia antiplaquetária dupla).

Para a RST, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. RST parcial e não RST foram mais frequentes em pacientes com IG3, enquanto que a taxa de RST completa foi maior em pacientes com IG2 (*p* = 0,008). Como esperado, a taxa de mortalidade intra-hospitalar aumentou proporcionalmente com o aumento no grau de isquemia (*p* = 0,036).

Houve diferenças significativas nas porcentagens de linfócitos (*p* = 0,010) e de neutrófilos (*p* = 0,004) e, portanto, a relação N/L foi significativamente diferente entre pacientes com IG2 e IG3 (*p* < 0,001). Por outro lado, a contagem de leucócitos não diferiu entre os grupos. Após categorizar os pacientes de acordo com seus achados de RTS, encontramos que os pacientes sem RTS apresentaram valores mais altos da relação N/L quando comparados com aqueles com RTS parcial e completa. O valor médio da relação N/L foi 3,55 \pm 2,48 para pacientes com RTS completa, 6,26 \pm 3,62 para aqueles com RTS parcial e 8,44 \pm 5,67 para aqueles sem RTS (*p* < 0,001). A relação N/L também foi maior em pacientes com morte intra-hospitalar em comparação com os demais pacientes (6,42 \pm 6,11 vs 4,03 \pm 2,84; *p* = 0,007). Outros parâmetros hematológicos e bioquímicos foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 2).

Na análise de correlação univariada, RTS, grau de isquemia, tempo de evolução dos sintomas até a admissão, mortalidade intra-hospitalar, tempo de internação, pressão arterial sistólica à admissão, e glicose e ureia séricas correlacionaram significativamente com a relação N/L (*p* < 0,05 para todos). As variáveis que se correlacionaram significativamente com a relação N/L, além de outras variáveis (hiperlipidemia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IM anterior e ARI) que apresentaram diferenças significativas entre os grupos IG2 e IG3 foram incluídas na análise de regressão univariada. Para determinar as variáveis independentes que pudessem prever a relação N/L, incluindo variáveis que permaneceram no modelo de regressão univariada (*p* < 0,05), uma análise de regressão linear múltipla com seleção *backward* foi realizada.

Tabela 1 – Características basais demográficas e clínicas

	Grau 2 - Isquemia (n = 126)	Grau 3 - Isquemia (n = 77)	p
Idade, (anos)	59,15 ± 13,36	60,83 ± 13,71	0,391
Homens, n (%)	103 (81,7)	60 (77,9)	0,312
Hipertensão, n (%)	56 (44,4)	38 (49,4)	0,296
Hiperlipidemia, n (%)	39 (31,2)	15 (19,5)	0,047
Diabetes mellitus, n (%)	30 (24)	21 (27,3)	0,360
Tabagismo, n (%)	37 (29,4)	22 (28,6)	0,517
Doença coronariana prévia, n (%)	32 (25,4)	15 (19,5)	0,213
Pressão arterial sistólica à admissão, (mmHg)	129,79 ± 23,63	133,89 ± 22,83	0,231
Pressão arterial diastólica à admissão, (mmHg)	76,24 ± 13,80	78,86 ± 16,47	0,229
Frequência cardíaca à admissão, (bpm)	76,69 ± 11,79	78,92 ± 11,51	0,188
Tempo de evolução dos sintomas à admissão (hora)	4,36 ± 3,18	5,15 ± 3,88	0,129
Hospitalização (dias)	5,26 ± 1,23	5,44 ± 1,38	0,359
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	48,44 ± 7,61	44,58 ± 7,23	0,001
Infarto do miocárdio anterior, n (%)	50 (39,7)	46 (61,0)	0,002
Artéria relacionada ao infarto			
Artéria descendente anterior esquerda	50 (39,7)	46 (59,7)	
Artéria circunflexa	26 (20,6)	14 (18,2)	0,031
Artéria coronária direita	46 (36,5)	15 (19,5)	
ACPE/EVS/intermediária/diagonal/ obtusa marginal	4 (3,2)	2 (2,6)	
ICP com implante de <i>stent</i> , n (%)	87 (69,0)	60 (77,9)	0,112
Resolução do segmento ST, n (%)			
Completa	109 (86,5)	54 (70,1)	
Parcial	14 (11,1)	15 (19,5)	0,008
Ausente	3 (2,4)	8 (10,4)	
Mortalidade intra-hospitalar, n (%)	5 (4,0)	9 (11,7)	0,036

ACPE: artéria coronária principal esquerda, EVS: enxerto de veia safena, ICP: intervenção coronariana percutânea.

Nós observamos que o grau de isquemia no ECG ($\beta = 1,017$; $p = 0,001$), RTS ($\beta = 2,527$; $p < 0,001$) e mortalidade intra-hospitalar ($\beta = -2,445$; $p = 0,025$) foram preditores independentes significativos da relação N/L (Tabela 3). As variáveis incluídas no modelo de regressão univariada para prever a relação N/L e outras (relação N/L, idade e sexo) consideradas preditoras do grau de isquemia no ECG foram avaliadas com análise de regressão logística univariada. As variáveis que permaneceram no modelo de regressão univariada ($p < 0,05$) foram incluídas na análise multivariada por regressão logística pelo método *backward* para determinar os preditores independentes do grau de isquemia no ECG. A análise de regressão logística multivariada mostrou que apenas a relação N/L (odds ratio = 1,254; intervalo de confiança de 95% = 1,120-1,403; $p < 0,001$) emergiu como uma variável independente após mostrar um efeito significativo sobre o grau de isquemia ao ECG (Tabela 4).

Discussão

Nós mostramos neste estudo que a relação N/L esteve independentemente associada ao grau de isquemia no ECG em pacientes com IAMEST.

Com o aumento da compreensão do papel fisiopatológico da contagem de leucócitos no processo do IAMEST, muitos estudos que se concentram neste tópico têm mostrado que o aumento do número de leucócitos está associado com piores desfechos clínicos e pior mortalidade por todas as causas em pacientes com IAMEST^{14,15}. No entanto, os subtipos de leucócitos foram considerados superiores aos leucócitos na modulação da resposta inflamatória na presença de IAMEST. Os neutrófilos são os primeiros leucócitos encontrados na área miocárdica danificada¹⁶. Os neutrófilos ativados exarcebam a resposta inflamatória através da secreção de diversos mediadores inflamatórios, incluindo mieloperoxidase, elastase, radicais de oxigênio

Tabela 2 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos

	Grau 2 - Isquemia (n = 126)	Grau 3 - Isquemia (n = 77)	p
Glicemia, (mg/dL)	141,36 ± 56,51	155,85 ± 60,00	0,085
Ureia, (mg/dL)	37,78 ± 15,92	41,88 ± 19,18	0,102
Creatinina, (mg/dL)	1,08 ± 0,33	1,19 ± 0,81	0,194
Ácido úrico sérico, (mg/dL)	6,08 ± 1,64	5,98 ± 2,09	0,759
Lipoproteínas de alta densidade ligadas ao colesterol, (mg/dL)	41,08 ± 8,41	39,68 ± 8,07	0,260
Lipoproteínas de baixa densidade ligadas ao colesterol, (mg/dL)	118,44 ± 35,55	112,49 ± 40,70	0,296
Triglicerídeos, (mg/dL)	140,48 ± 77,64	151,47 ± 141,43	0,494
Colesterol sérico total, (mg/dL)	186,99 ± 39,37	177,10 ± 45,20	0,117
Leucócitos (10 ³ µL)	11,40 ± 33,34	12,30 ± 40,52	0,088
Neutrófilos, (10 ³ µL)	7,45 ± 3,15	8,95 ± 4,03	0,004
Linfócitos, (10 ³ µL)	2,86 ± 1,55	2,28 ± 1,47	0,010
Relação neutrófilos / linfócitos	3,40 ± 2,38	5,51 ± 3,90	< 0,001
Hemoglobina, (g/dL)	14,12 ± 1,93	14,05 ± 2,16	0,800
Hematócrito, (%)	41,51 ± 5,19	41,19 ± 5,61	0,682
Contagem de plaquetas, (10 ³ µL)	252,11 ± 72,25	254,54 ± 73,70	0,818
Volume médio de plaquetas, (fL)	8,24 ± 1,01	8,27 ± 0,95	0,833
Largura de distribuição dos eritrócitos, (%)	12,78 ± 1,27	13,09 ± 1,82	0,170

Tabela 3 – Modelos de regressão univariada e multivariada baseados em variáveis independentes com probabilidade em prever a relação neutrófilos / linfócitos (N/L)

Variáveis independentes	Análise Univariada		Análise Multivariada*	
	Beta	p	Beta	p
RTS	0,432	< 0,001	2,527	< 0,001
Grau de isquemia ao eletrocardiograma	0,321	< 0,001	1,497	0,001
Tempo de evolução dos sintomas à admissão (min)	0,162	0,028	0,052	0,383
Mortalidade intra-hospitalar, n (%)	0,189	0,007	-2,445	0,025
Duração da hospitalização (dias)	0,165	0,019	0,114	0,558
Pressão sistólica à admissão	-0,151	0,033	-0,016	0,081
Glicemia	0,159	0,023	0,003	0,555
Ureia sérica	0,187	0,008	0,023	0,080
Hiperlipidemia	-0,081	0,251	-0,009	0,985
FEVE	-0,123	0,087	-0,029	0,319
IM anterior	0,012	0,870	0,566	0,230
Artéria relacionada ao infarto	-0,018	0,803	-0,377	0,428

* = valor de p na última etapa com as variáveis independentes que permaneceram no modelo.

Relação NL: relação neutrófilos / linfócitos; RTS: resolução do segmento ST; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: infarto do miocárdio.

livre e derivados do ácido araquidônico¹⁷⁻¹⁹. Estes processos inflamatórios mediados por neutrófilos que ocorrem durante o IAMEST causam dano tecidual adicional, ruptura de placa, ativação de vias de coagulação e trombose, obstrução microvascular, necrose de miócitos e ampliação na área do infarto^{20,21}. Em contraste com os neutrófilos, os linfócitos

que infiltram o miocárdio isquêmico representam a vertente regulatória da resposta inflamatória e citotóxica²² e têm um papel fundamental no processo de cicatrização do coração no curso do IAMEST²³. No entanto, em pacientes com IM, a baixa contagem de linfócitos - particularmente CD4+ - é um achado comum²⁴. Conseqüentemente, o processo

Tabela 4 – Efeitos de diferentes variáveis no grau de isquemia no ECG em regressão logística multivariada

Covariáveis	OR ajustado	IC 95%	p
Relação N/L	1,254	1,120-1,403	< 0,001
IM anterior	2,016	0,979-4,151	0,050
Pressão sistólica à admissão	1,015	1,000-1,030	0,075
Hiperlipidemia	2,107	0,927-4,789	0,051
FEVE	0,952	0,906-1,000	0,185

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; relação N/L: relação neutrófilos/linfócitos; IM: infarto do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

inflamatório que ocorre durante o curso do IAMEST é mediado pela interação complexa entre as respostas imunes inatas mediadas por neutrófilos reativos e subsequentes respostas imunes adaptativas mediadas por linfócitos. Além disto, muitos estudos anteriores demonstraram que o relação N/L tem valor preditivo superior quando comparado à contagem de leucócitos e seus subtipos em prever piores resultados clínicos em pacientes com IAMEST^{2-4,25}. Como resultado destes estudos, tem sido sugerida a adição da relação N/L aos fatores de risco convencionais para a estratificação de risco precoce em pacientes com IAMEST.

Vários parâmetros no ECG de admissão, como a soma da elevação do segmento ST, o número de ondas Q e bloqueio de ramo, têm sido correlacionados com resultados adversos a curto e longo prazo em pacientes com IAMEST^{26,27}. Além disto, estudos recentes têm focado em um destes parâmetros no ECG de apresentação, a determinação da distorção da porção terminal do complexo QRS nas derivações nas quais as elevações do segmento ST são vistas. As fibras de Purkinje locais são menos sensíveis à isquemia e conduzem os impulsos mais lentamente do que os miócitos contráteis²⁸. Os aumentos na amplitude da onda R e reduções na amplitude da onda S e, portanto, as alterações na porção terminal do QRS se desenvolvem devido a um atraso prolongado na condução elétrica do sistema de Purkinje induzido pela isquemia^{29,30}. No que diz respeito a estas alterações, o grau de isquemia pode ser facilmente determinado por alterações na porção terminal do QRS no ECG de superfície de pacientes com IAMEST e não necessita de quaisquer cálculos. Três padrões eletrocardiográficos de isquemia distintos podem ser vistos nas derivações correspondentes à zona isquêmica⁷ (IG1, IG2 e IG3). Entre estes graus de isquemia, a IG3 tem sido correlacionada com isquemia mais severa, maior dano tecidual, níveis mais elevados de pico de CKMB³⁰, menos circulação colateral³¹ e angina pré-infarto que pode prejudicar o coração e evitar mudanças na IG3 por parte dos mecanismos metabólicos de proteção ou pelo fornecimento de sangue residual¹². O estudo também encontrou que a frequência de IG3 foi maior em pacientes com IAMEST anterior do que naqueles com IAMEST não anterior. Nós propomos que o dano microcirculatório e o aumento dos danos teciduais que ocorrem em pacientes com IAMEST anterior sejam devidos à amplitude geralmente maior do território miocárdico envolvido no infarto da artéria coronária descendente anterior esquerda.

Em pacientes com IAMEST, o grau de isquemia surgiu como um preditor forte e independente de resultados adversos relacionados ao procedimento e mortalidade em uma extensão muito maior do que outros parâmetros iniciais no ECG^{32,33}. Muitos estudos têm demonstrado que pacientes com IG3 no ECG de admissão têm infartos maiores, graus piores de perfusão tecidual miocárdica independente da modalidade de reperfusão, falha de RTS, maiores taxas de re-infarto, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e, portanto, aumento da mortalidade e tempo de internação hospitalar em comparação a pacientes com IG2^{30,34}.

A RTS é considerada um marcador simples e talvez mais preciso de reperfusão da microcirculação e reperfusão miocárdica adequada após ICPp no IAMEST³⁵. Recentemente, vários estudos têm apontado para a RTS como um marcador de prognóstico mais forte na identificação de reperfusão tecidual do que o fluxo TIMI epicárdico na ARI^{35,36}. Nós utilizamos portanto a RTS para avaliar reperfusão tecidual devido à sua facilidade de uso e sua conhecida superioridade. Semelhante a estudos anteriores, nosso estudo revelou que pacientes com IG3 no ECG de admissão apresentaram RTS parcial ou nenhuma RTS após ICPp. Além disto, nós mostramos que pacientes sem RTS apresentaram valores mais elevados da relação N/L em comparação a pacientes com RTS completa e parcial.

Embora a rápida restauração da artéria coronária epicárdica seja obtida com ICPp em pacientes com IAMEST, o prognóstico é principalmente dependente da restauração de uma perfusão adequada de áreas com integridade microvascular. Separadamente, tanto a relação N/L elevada quanto a IG3 à admissão são preditoras de má reperfusão a nível tecidual e marcadoras de mal prognóstico em pacientes com IAMEST, provavelmente devido à lesão isquêmica grave na microvasculatura. Esta hipótese tem sido explicada em parte pela pior circulação colateral e maior sobrecarga imposta pelo coágulo observada nestes pacientes. A ativação da inflamação na região infartada pode contribuir para a obstrução na microcirculação e desenvolvimento do fenômeno de *no-reflow* através da interação entre plaquetas e neutrófilos em pacientes com IAMEST³⁷.

Lucchesi e cols.³⁸ mostraram que leucócitos ativados podem modular a atividade elétrica do miocárdio através da liberação de radicais livres de oxigênio. No estudo *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST), a linfopenia se mostrou associada

com um alargamento do QRS³⁹. Além disto, um período de oclusão mais longo causa dano microvascular adicional e, com isto, piores taxas finais de fluxo. No entanto, com base em nosso conhecimento, nenhum estudo prévio relatou a associação entre o relação N/L e graus de isquemia ao ECG, e o nosso presente estudo é o primeiro a este respeito. Nós demonstramos que existe uma correlação positiva entre relação N/L e graus de isquemia no ECG, e assim, especulamos que o pior efeito do IG3 sobre o resultado clínico possa ser parcialmente explicado pelo valor prognóstico da relação N/L.

Limitações

O presente estudo tem uma série de limitações. As principais limitações são o seu desenho retrospectivo, a sua localização em um único centro terciário e o número relativamente pequeno de pacientes, o que pode afetar a generalização do estudo. No entanto, nosso estudo pode servir de inspiração para estudos prospectivos adicionais com amostras maiores. Em segundo lugar, não avaliamos o grau de fluxo TIMI rotineiramente. Uma vez que muitos estudos têm mostrado que a RTS é um preditor prognóstico mais forte do que o grau de fluxo TIMI epicárdico, e com uma melhor correlação com a mortalidade tardia, nós optamos por usar RTS e acreditamos que nossos achados são clinicamente importantes. Por fim, a escolha do momento mais conveniente para a coleta de sangue é desafiadora, já que os neutrófilos têm uma vida curta na circulação (cerca de 7 horas) e porque o tempo exato para o pico da resposta inflamatória após o IAMEST e os pontos de corte da relação N/L permanecem desconhecidos. Apesar de muitos estudos recomendarem uma amostragem seriada para melhor determinação do prognóstico, nós acreditamos que esta imprevisibilidade seja aplicada à contagem dos leucócitos e seus subtipos, mas não à relação N/L, motivo pelo qual nós avaliamos a relação N/L uma única vez na admissão.

Referências

1. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, Akdemir B, Yanikoglu A, Gulcan AR, et al. Relation of Neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print]
2. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):621-7.
3. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):849-56.
4. Nunez J, Nunez E, Bodi V, Sanchis J, Minana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):747-52.
5. Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(23):3438-43.
6. Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, Corsa AT, Jones MC, Grande P, et al. Use of initial ST-segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts. *Am J Cardiol*. 1988;61(10):749-53.
7. Atar S, Barbagelata A, Birnbaum Y. Electrocardiographic diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *Cardiol Clin*. 2006;24(3):343-65.
8. Madias JE. "Grade 3 ischemia" in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Electrocardiol*. 2008;41(1):36.
9. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.

Conclusão

Nós encontramos uma associação entre IG3 e relação N/L elevada, ambos métodos facilmente verificáveis e de baixo custo. Nós especulamos que esta associação é provavelmente causada pelo mesmo mecanismo (perfusão adequada de áreas com integridade microvascular). Os achados desta associação podem ajudar a elucidar os resultados cardiovasculares adversos observados em pacientes com IAMEST. Acreditamos que a incorporação da relação N/L e do grau de isquemia ao ECG como covariáveis em escores de risco padronizados bem validados irá fornecer valor prognóstico adicional para a estratificação de risco em pacientes com IAMEST. No entanto, estes resultados devem ser confirmados em estudos adicionais com maior número de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yalcinkaya E, Yuksel UC, Celik M, Kabul HK, Barcin C, Gokoglan Y, Yildirim E, Iyisoy A; Obtenção de dados: Yalcinkaya E, Celik M, Gokoglan Y, Yildirim E; Análise estatística: Yalcinkaya E, Yuksel UC, Celik M, Barcin C; Redação do manuscrito: Yalcinkaya E, Barcin C.

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.

10. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):485-510. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1039.
11. Billgren T, Maynard C, Christian TF, Rahman MA, Saeed M, Hammill SC, et al. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts rapid progression of necrosis over time and less myocardial salvage by primary angioplasty. *J Electrocardiol*. 2005;38(3):187-94.
12. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A, Kilic S, Kardesoglu E, Bugan B, et al. The impact of preinfarction angina on electrocardiographic ischemia grades in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(3):278-86.
13. Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, Zlotikamien B, Chetrit A, Olmer L, et al. Prognostic significance of the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1128-32.
14. Pellizzon GG, Dixon SR, Stone GW, Cox DA, Mattos L, Boura JA, et al. Relation of admission white blood cell count to long-term outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (The Stent PAMI Trial). *Am J Cardiol*. 2003;91(6):729-31.
15. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, et al; GRACE Investigators. 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.
16. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2894-900.
17. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*. 1995;91(6):1872-85.
18. Chavan V, Patil N, Kamik ND. Study of leukocytic hydrolytic enzymes in patients with acute stage of coronary heart disease. *Indian J Med Sci*. 2007;61(2):73-82.
19. Siminiak T, Flores NA, Sheridan DJ. Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury. *Eur Heart J*. 1995;16(2):160-70.
20. O'Donoghue M, Morrow DA, Cannon CP, Guo W, Murphy SA, Gibson CM, et al. Association between baseline neutrophil count, clopidogrel therapy, and clinical and angiographic outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolytic therapy. *Eur Heart J*. 2008;29(8):984-91.
21. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, Sanchez A, Rubio R, Garcia E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2004;97(1):155-6.
22. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AK, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*. 2006;12(2):178-80.
23. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Naito K, Kaneko H, et al. Regulatory role of dendritic cells in postinfarction healing and left ventricular remodeling. *Circulation*. 2012;125(10):1234-45.
24. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1994;127(5):1226-30.
25. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):636-42.
26. Sejersten M, Ripa RS, Maynard C, Wagner GS, Andersen HR, Grande P, et al. Usefulness of quantitative baseline ST-segment elevation for predicting outcomes after primary coronary angioplasty or fibrinolysis (results from the DANAMI-2 trial). *Am J Cardiol*. 2006;97(5):611-6.
27. Guerrero M, Harjai K, Stone GW, Brodie B, Cox D, Boura J, et al. Comparison of the prognostic effect of left versus right versus no bundle branch block on presenting electrocardiogram in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty in the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):482-8.
28. Holland RP, Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart. *J Clin Invest*. 1976;57(3):541-50.
29. Barnhill JE 3rd, Tendra M, Cade H, Campbell WB, Smith RF. Depolarization changes early in the course of myocardial infarction: significance of changes in the terminal portion of the QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):143-9.
30. Birnbaum Y, Kloner RA, Sclarovsky S, Cannon CP, McCabe CH, Davis VG, et al. Distortion of the terminal portion of the QRS on the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction and correlation with infarct size and long-term prognosis (Thrombolysis in Myocardial Infarction 4 Trial). *Am J Cardiol*. 1996;78(4):396-403.
31. Lee CW, Hong MK, Yang HS, Choi SW, Kim JJ, Park SW, et al. Determinants and prognostic implications of terminal QRS complex distortion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88(3):210-3.
32. Birnbaum Y, Maynard C, Wolfe S, Mager A, Strasberg B, Rechavia E, et al. Terminal QRS distortion on admission is better than ST-segment measurements in predicting final infarct size and assessing the Potential effect of thrombolytic therapy in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;84(5):530-4.
33. Sejersten M, Birnbaum Y, Ripa RS, Maynard C, Wagner GS, Clemmensen P, et al. Influences of electrocardiographic ischaemia grades and symptom duration on outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis versus primary percutaneous coronary intervention: results from the DANAMI-2 trial. *Heart*. 2006;92(11):1577-82.
34. Birnbaum Y, Mahaffey KW, Criger DA, Gates KB, Barbash GI, Barbagelata A, et al; AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) Investigators. Grade III ischemia on presentation with acute myocardial infarction predicts rapid progression of necrosis and less myocardial salvage with thrombolysis. *Cardiology*. 2002;97(3):166-74.
35. Shah A, Wagner GS, Granger CB, O'Connor CM, Green CL, Trollinger KM, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. Reexamining the "gold standard" for myocardial reperfusion assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):666-72.
36. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol*. 2000;85(3):299-304.
37. Arakawa K, Yasuda S, Hao H, Kataoka Y, Morii I, Kasahara Y, et al. Significant association between neutrophil aggregation in aspirated thrombus and myocardial damage in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J*. 2009;73(1):139-44.
38. Lucchesia BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(12):1241-51.
39. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al; EVEREST trial investigators. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):750-8.