

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Covilhã | Portugal

Avaliação do valor prognóstico  
do leucograma nos  
Síndromes Coronárias Agudas

Ana Heloísa da Silva Ribeiro

---

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Junho de 2010

# Universidade da Beira Interior

## Faculdade de Ciências da Saúde



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Covilhã | Portugal

# Avaliação do valor prognóstico do leucograma nos Síndromes Coronárias Agudas

Por

Ana Heloísa da Silva Ribeiro

Orientado por

Doutor Vítor Branco

---

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Junho de 2010

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários a obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob orientação Científica do Doutor Vítor Branco, médico especialista em Medicina Interna, Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar da Cova da Beira e Professor Associado da Faculdade de Ciências da Saúde.

***Dedicatória:***

*Aos meus pais e irmã que me mostraram que o sonho pode ser alcançado, oferecendo-me asas para voar até ele e raízes para voltar.*

*Ao meu namorado, por todas as vezes em que mudou o rumo de um episódio da minha vida.*

*Aos meus amigos, por tudo o que nos sempre caracteriza.*

*À minha família, pelo aconchego e presença constante.*

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade Ciências da Saúde e Universidade da Beira Interior por toda a formação que me proporcionaram durante estes anos, num caminho por vezes árduo que culmina com a concretização desta tese.

Ao meu orientador, Dr. Vítor Branco, por todo contributo e motivação para a concretização deste projecto. Pela sua presença, simpatia, calma (em momentos para mim de crise) e conhecimento que sempre o caracterizavam.

Ao Professor Miguel Castelo-Branco, Dr. Diniz Cunha Leal e Dra. Cristina Coxo, pela simpatia e disponibilidade com que sempre me brindaram nas horas que passei na UCI.

À Dra. Rosa Saraiva por todo o conhecimento que me pôs em mãos, sempre com a maior amabilidade.

Ao Dr. Diogo Silva, por todo o seu apoio e constante simpatia.

Ao Abílio Baptista e à Gráfica do Tortosendo, pela disponibilidade, simpatia e qualidade do seu trabalho.

A todos aqueles que contribuíram para que esta tese fosse uma realidade.

A todos os que, de alguma forma, me ensinaram algo e que me servem de exemplo, para que amanhã eu continue, fielmente, a perseguir aquilo em que acredito, com todas as referências que terei para sempre na memória.

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	III
ÍNDICE.....	IV
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES .....	V
I.    ÍNDICE DE FIGURAS.....	V
II.   ÍNDICE DE TABELAS.....	VI
ABREVIATURAS .....	VII
RESUMO .....	IX
ABSTRACT.....	XI
INTRODUÇÃO.....	1
METODOLOGIA .....	4
RESULTADOS .....	8
DISCUSSÃO.....	22
CONCLUSÃO .....	28
BIBLIOGRAFIA .....	29

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

### I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - SCA admitidos na UCI .....	8
Figura 2 - História médica prévia ao evento.....	9
Figura 3 - Terapêutica efectuada no domicílio previamente ao internamento .....	10
Figura 4 - Score de GRACE intrahospitalar e a 6 meses .....	11
Figura 5 - Terapêutica efectuada no internamento .....	12
Figura 6 - Comparação da idade entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos.....	13
Figura 7 - Comparação da duração do internamento entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos.....	15
Figura 8 - Comparação dos valores de score de GRACE intra-hospitalar entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos.....	18
Figura 9 - Comparação dos valores de score de GRACE a 6 meses entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos.....	18
Figura 10 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Mayer em função da contagem de leucócitos.....	20
Figura 11- Curvas de sobrevivência de Kaplan-Mayer em função da contagem de monócitos .....	20
Figura 12 - Análise Multivariada: preditores para morte/re-enfarte a 6 meses.....	21

## II. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Comparação entre a história médica e a medicação no domicílio dos doentes com contagens normal e elevada de leucócitos.....	14
Tabela 2- Comparação entre a terapêutica efectuada no internamento e contagem de leucócitos na admissão.....	16
Tabela 3 - Comparação entre terapêutica efectuada no internamento e o estado (vivo/morto) aos 6 meses e ocorrência de re-enfarte.....	17
Tabela 4- Comparação da frequência de morte a 30 dias, 6 meses e re-enfarte entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos .....	19

## **ABREVIATURAS**

**AAS** – Ácido acetilsalicílico

**ACTP** – Angioplastia coronária transluminal percutânea

**ADO** – Antidiabéticos orais

**AO** – Anticoncepcionais orais

**ARA** – Antagonista dos Receptores da Angiotensina

**BNP** – Peptídeo Cerebral Natriurético tipo B

**CD** – Cluster of Differentiation

**CHCB** – Centro Hospitalar Cova da Beira

**DM** – Diabetes Mellitus

**EAM** – Enfarte Agudo do Miocárdio

**EAMSST** – Enfarte Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST

**EAMST** – Enfarte Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

**FA** – Fibrilhação Auricular

**GRACE** – Global Registry of Acute Coronary Events

**HBPM** – Heparina de Baixo Peso Molecular

**HMG-CoA** – Hidroximetilglutaril Coenzima-A

**HR** – Hazard Ratio

**HTA** – Hipertensão arterial

**ICa** – Insuficiência Cardíaca

**IC** – Intervalo de Confiança

**IECA** – Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

**IL** – Interleucina

**PCR** – Proteína C Reactiva

**SCA** – Síndrome Coronário Agudo

**SCI** – Síndrome Coronário Intermediário

**SU** – Serviço de Urgência

**UCI** – Unidade de Cuidados Intensivos

## RESUMO

**Introdução e Objectivos:** As doenças cardiovasculares constituem um problema de saúde global. Torna-se assim de extrema importância identificar os doentes em risco de ocorrência de eventos nefastos pós-Síndrome Coronário Agudo através de scores de risco como o de GRACE e de marcadores de prognóstico, de que são exemplo a contagem de leucócitos e níveis de PCR. Este trabalho tem como objectivo estudar os valores da contagem de leucócitos e respectivas subpopulações na amostra e verificar se há associação de valores elevados com maior mortalidade, maior duração de internamento, níveis elevados de PCR e valores mais elevados no score de GRACE.

**Metodologia:** Este estudo retrospectivo – coorte – consistiu na análise dos doentes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Cova da Beira com diagnóstico de Síndrome Coronário Agudo, desde o segundo semestre de 2007 ao primeiro semestre de 2009. Para análise estatística dos resultados foram usados os programas Microsoft Excel 2007 ® e SPSS 2007 ® ,versão 17.0, ambos para Windows, tendo sido considerados como estatisticamente significativos os resultados com  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Na amostra ( $n=170$ ), 52.9 % ( $n=90$ ) dos pacientes apresentavam valores de leucócitos totais normais e 47.1% ( $n=80$ ) apresentavam contagem elevada de leucócitos, tendo os últimos uma mediana de idade inferior à dos primeiros (66 vs 70 anos, respectivamente,  $p=0.031$ ). Doentes com contagem normal de leucócitos apresentam uma maior frequência de hipertensão arterial, dislipidémia e doença isquémica prévia (respectivamente,  $p=0.001$ ,  $p=0.0002$  e  $p=0.049$ ), enquanto a presença de doença auto-imune é mais frequente nos doentes com contagem de leucócitos elevada ( $p=0.047$ ). A frequência de valores de PCR elevados ( $>0.75$  mg/dL) está significativamente associada

a contagem elevada de leucócitos comparativamente a valores normais (53.5% vs 35.1% com  $p=0.024$ ), tal como acontece com uma mediana mais elevada de score de GRACE intra-hospitalar (206 vs 185;  $p=0.005$ ) e a 6 meses (176 vs. 155,  $p=0.013$ ). Não houve associação entre valor de contagem de leucócitos e duração do internamento. Uma contagem elevada de leucócitos associou-se ainda a maior frequência de morte a 30 dias (22.5% vs 8.9%,  $p=0.014$ ), sendo a mortalidade a 6 meses maior neste mesmo grupo ( $p=0.036$ ). Nos doentes com contagem elevada de monócitos constatou-se uma mortalidade inferior comparativamente àqueles com contagem baixa ( $p=0.009$ ). Contagens elevada e normal de monócitos são factores protectores comparativamente à contagem baixa (respectivamente, HR= 0.162, IC 95% 0.046-0.574,  $p=0.005$  e HR=0.187, IC95% 0.043-0.812,  $p=0.025$ ), enquanto doentes com score de GRACE  $\geq 212$  apresentam risco superior de morte/re-enfarte relativamente àqueles com score  $\leq 112$  (HR=5.987, IC 95% 1.339-26.764,  $p=0.019$ ). Um nível elevado de neutrófilos face a um valor normal tem valor preditivo desses mesmos eventos independente do score de GRACE (HR=2.204, IC95% 1.065-4.561,  $p=0.033$ ).

**Discussão e Conclusão:** Constatou-se que valores elevados da contagem de leucócitos se associam significativamente a uma mediana de idade inferior, a valores elevados de PCR e de score de GRACE e maior frequência do evento morte. Níveis elevados de neutrófilos têm valor preditivo de morte/re-enfarte enquanto, inversamente, doentes com contagens elevadas de monócitos apresentaram melhor prognóstico.

**Palavras-Chave:** Leucócitos, EAM, prognóstico, GRACE, PCR, monócitos.

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Cardiovascular diseases are a global health issue. Being so, it is of extreme importance to identify the patient at risk of having hazardous events after an Acute Coronary Syndrome using risk scores like GRACE and through prognostic markers like leukogram and the RCP levels. The objective of this paper is to study the values from the leukogram and respective subpopulations in the sample and to verify if there is an association of higher values with higher mortality, longer duration of ward treatment, higher levels of RCP and higher GRACE score.

**Methods:** This retrospective study – coorte – consisted on the analysis of the patients admitted at the Intensive Care Unit of Centro Hospitalar da Cova da Beira with the diagnosis of Acute Coronary Syndrome since the second semester of 2007 until the first semester of 2009. For the statistical analysis of the results Microsoft Excel 2007 ® and SPSS 2007 ®, 17.0 version, were used. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** In the sample ( $n=170$ ), 52.9% ( $n=90$ ) of the patients had normal values of leukocytes and 47.1% ( $n=80$ ) presents with a higher value. The patients with high leukocyte count have a median age below the one of the patients with a normal count (66 vs 77 respectively,  $p=0.031$ ), being hypertension, high cholesterol and previous ischemic disease more frequent in the latter (respectively,  $p=0.001$ ,  $p=0.0002$  and  $p=0.049$ ) while the presence of auto-immune disease is more frequent in the patients with high leukocyte count ( $p=0.047$ ). The frequency of high RCP values ( $>0.75$  mg/dL) is significantly associated to higher leukocytes counts comparing to normal values (53.5% vs 35.1% with  $p=0.024$ ). The same happens with a higher median of intra-

hospitalar GRACE score (206 vs 185;  $p=0.005$ ) and the measure after six months (176 vs 155,  $p=0.013$ ). There was no association between leukocyte's value count and the duration of hospital stay. A higher count of leukocytes was associated with higher frequency of death at 30 days (22.5% vs 8.9%,  $p=0.014$ ), being the mortality at 6 months higher in these patients ( $p=0.036$ ). Patients with high monocyte count presented less mortality than those with a low monocyte count ( $p=0.009$ ). Higher and normal counts of monocytes are protective factors when compared to a lower count (respectively,  $HR=0.162$ ,  $CI\ 95\% 0.046-0.574$ ,  $p=0.005$  and  $HR=0.187$ ,  $CI\ 95\% 0.043-0.812$ ,  $p=0.0025$ ), while patients with a GRACE score  $>212$  present with a higher risk of death/re-infarction when compared to those with a score  $<112$  ( $HR=5.987$ ,  $CI\ 95\% 1.339-26.764$ ,  $p=0.019$ ). An elevated count of neutrophils when compared to a normal count has a positive predictive value of those same events, being independent of the GRACE score ( $HR=2.204$ ,  $CI\ 95\% 1.065-4.561$ ,  $p=0.033$ ).

**Discussion and Conclusion:** Higher values of leukocyte count are significantly associated to a lower median age, to higher values of RCP and GRACE score, having the patients a higher frequency of death events. Higher levels of neutrophils have predictive value of death/re-infarction while, in an opposite manner, patients with higher monocyte count present with better prognosis.

**Keywords:** Leukocytes, AMI, prognosis, GRACE, RCP, monocytes.

## INTRODUÇÃO

A doença cardíaca isquémica é um distúrbio em que ocorre um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigénio. A aterosclerose restritiva do fluxo arterial para o miocárdio é a causa mais frequente e a sua expressão clínica subdivide-se em Doença Arterial Coronária Crónica (podendo apresentar-se como Angina Estável) e Síndrome Coronário Agudo que, por sua vez, engloba a Angina Instável e o Enfarte Agudo do Miocárdio.

As doenças cardiovasculares constituem um problema de saúde global, sendo o EAM a principal causa de morte e incapacidade do mundo, culminando em avultados custos económicos, não só através de custos directos (tratamento de cada doente), mas também pelos custos indirectos (incapacidade e quebra de produtividade). O seu diagnóstico emerge da conjugação de dados clínicos, bioquímicos, imagiológicos, patológicos e electrocardiográficos (1).

Com base no electrocardiograma classifica-se o EAM em: com supradesnivelamento do segmento ST (EAMST), o que ocorre após obstrução trombótica repentina da artéria coronária; sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMSST), habitualmente causado por redução da oferta ou aumento da demanda de oxigénio, sobrepostos a uma placa aterosclerótica com diversos graus de obstrução. Embora os doentes com angina instável e EAMSST apresentem manifestações clínicas idênticas, estes últimos têm evidência de necrose miocárdica, reflectida por elevações nos marcadores cardíacos.

Para identificar os pacientes com SCA em elevado risco de eventos adversos, nomeadamente morte, falência cardíaca, choque e isquémia, torna-se necessário definir o prognóstico, através de scores de risco – como GRACE (2) – e marcadores de prognóstico como BNP, mieloperoxidase, cistatina C, citocinas (IL 1, 6 e 8), ligando CD40, amilóide sérico A, selectinas (E e P), metaloproteinases da matriz, moléculas de adesão celular, factor de crescimento placentário, fosfolipases A<sub>2</sub> (3-4) e aqueles de fácil acesso, por serem exames de prática corrente, como é o caso do hemograma (contagem de células brancas, de plaquetas e hematócrito) e PCR (3-6).

Demonstrou-se que a inflamação é um importante factor de risco para eventos cardiovasculares (3-8). Em 1974, Friedman (9) associou pela primeira vez um elevado número de leucócitos a maior risco de desenvolver EAM, concluindo Schlant (9,10) em estudos subsequentes que, uma elevada contagem de leucócitos, seria preditivo de maior mortalidade em doentes com história de EAM. Estes doentes teriam também maior probabilidade de recorrência de enfarte (11).

Esta associação pode ser justificada por potenciais mecanismos mediados directa ou indirectamente por leucócitos. Em contexto de isquémia, estas células causam lesão do miocárdio através da secreção de proteases que removem o endotélio (que funciona como barreira anticoagulante), expondo colagénio trombogénico, o que propícia formação de trombos; por obstrução vascular, consequência do aumento da viscosidade sanguínea, da formação de agregados de leucócitos e plaquetas, da aderência directa ao endotélio e da sua menor deformabilidade (3). Contudo, a resposta leucocitária após EAM é parte fulcral da inflamação reparadora que se inicia na tentativa de substituir o tecido necrótico por tecido fibroso, dando origem à cicatriz. Enfartes mais extensos estariam associados a respostas leucocitárias mais exacerbadas (5).

Estudos histológicos mostraram o predomínio de macrófagos no sítio de ruptura ou erosão da placa aterosclerótica e, em menor extensão, mastócitos e linfócitos. Usando citometria de fluxo constatou-se, a nível linfocitário, diminuição da contagem de CD4 positivas, do número e função supressora de células CD4/CD25 positivas e baixo rácio CD4/CD8, podendo mesmo estar invertida esta relação (12-15).

Num estado pró-inflamatório pode ocorrer leucocitose que induza a activação da cascata da coagulação e, conseqüentemente, a formação de trombos e o aparecimento de isquémia através da produção de citocinas (podendo estas provocar disfunção miocárdica directa), sendo estes mecanismos ainda pouco claros (3). Vários estudos associaram infecção com aterosclerose e desenvolvimento de doença cardíaca, nomeadamente infecção por *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus e herpes vírus (8,14).

Os objectivos deste trabalho são estudar os valores de contagem de leucócitos totais e das respectivas sub-populações numa amostra de doentes com diagnóstico de SCA, tratados na UCI do CHCB, verificar se maiores níveis de leucócitos estão associados a maior mortalidade, a internamentos mais prolongados, a níveis mais elevados de PCR e a maior probabilidade prevista de morte e re-enfarte no score de risco GRACE.

## METODOLOGIA

### DESENHO DO ESTUDO:

Realizou-se um estudo retrospectivo – coorte – analisando doentes internados na UCI do CHCB, desde o segundo semestre de 2007 ao primeiro semestre de 2009, com diagnóstico de alta de SCA, nomeadamente SCI e EAM.

### RECOLHA DE DADOS:

Para a recolha de dados foi elaborada uma folha de cálculo no programa informático Microsoft Office Excel 2007®, onde foram registadas todas as informações relativas a cada doente, obtidas a partir do processo clínico electrónico – SAM – Sistema de Apoio ao Médico. Neste programa foi consultada a nota de alta de UCI, relatório do episódio de Urgência, meios complementares de diagnóstico (como hemograma, ureia e creatinina, marcadores de necrose miocárdica, BNP e PCR) e registos de consulta.

Com o objectivo de colmatar deficiências de informação, foram também consultados alguns processos clínicos em papel.

A recolha de dados decorreu entre os meses de Fevereiro e Abril de 2010.

### VARIÁVEIS INCLUÍDAS NO ESTUDO:

As variáveis incluídas no estudo foram:

- ✚ Variáveis demográficas: sexo, idade;
- ✚ História médica prévia (obesidade, tabagismo, DM, HTA, dislipidémia, outras patologias documentadas com aterosclerose, FA, ICa, história familiar de doença isquémica, história pessoal de doença isquémica, cirurgia de

revascularização prévia, ACTP prévia, doença hematológica, doença auto-imune, medicação imunossupressora, status de infecção na admissão);

- ✚ Medicação no domicílio (especialmente antidiabéticos orais, insulina, inibidor HMG-CoA reductase, AAS, IECA, ARA,  $\beta$ -bloqueadores, antibiótico, terapêutica imunossupressora);
- ✚ Duração do internamento na UCI;
- ✚ Score GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, calculado com base na idade do doente, frequência cardíaca, pressão sanguínea sistólica (mmHg), creatinina (mg/dL), classe de Killip, paragem cardíaca na admissão, desvio de ST e elevação de enzimas/marcadores cardíacos;
- ✚ Leucograma (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e eosinófilos) na admissão. Quando o doente era admitido vindo do SU, considerava-se como leucograma de admissão o realizado nesse Serviço; tratando-se de um doente transferido doutro Serviço, considerou-se o leucograma feito no dia da transferência.
- ✚ PCR na admissão;
- ✚ Terapêutica efectuada na UCI (AAS, clopidogrel, inibidor da glicoproteína IIb-IIIa, varfarina, , HBPM, trombólise, diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, IECA, ARA, antagonistas dos canais do cálcio, nitratos, inibidor da HMG-CoA reductase, ACTP, encaminhamento para cirurgia de revascularização, antibiótico e imunossupressão);
- ✚ Estado vivo/morto e re-enfarte até 6 meses após o evento.

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Da amostra inicial foram excluídos os casos com falta de dados relativos ao prognóstico, falta de informação clínica, internamento não relacionado com evento agudo ou diagnóstico de alta diferente de SCA.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Para análise estatística foram usados os programas Microsoft Excel 2007 ® e SPSS 2007® (*Statistical Package for the Social Sciences* ®), versão 17.0, ambos para Windows, nos quais se analisaram os dados de acordo com a metodologia descritiva, nomeadamente, com frequências, média, desvio-padrão, mediana, valor máximo e valor mínimo. A existência de associações entre variáveis qualitativas foi testada usando o teste não-paramétrico Pearson chi-square (qui-quadrado), aplicando-se o teste de Fisher quando os grupos comparados tinham um número pequeno de elemento, isto é, se alguma das células tinha valor 0 ou se mais do que 25% das células tem um valor esperado inferior a cinco. Para averiguar a natureza da distribuição de frequências das variáveis contínuas, foram utilizados os testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Foram aplicados os testes (não-paramétricos) de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney nas variáveis com distribuição de frequências não-normal.

A probabilidade cumulativa de sobrevivência a 6 meses foi estimada usando o método de Kaplan-Meier e as diferenças observadas entre os grupos estabelecidos de leucócitos e monócitos foram comparadas utilizando a o teste log-rank (Mantel-Cox)

Para identificar variáveis com valor preditivo independente do evento mortalidade/re-enfarte (Hazard Ratio) aplicou-se o Modelo de Regressão de Cox.

Para definir grupos de leucócitos, cada um dos seus subtipos e PCR, utilizaram-se os valores limites de referência considerados pelo laboratório do CHCB.

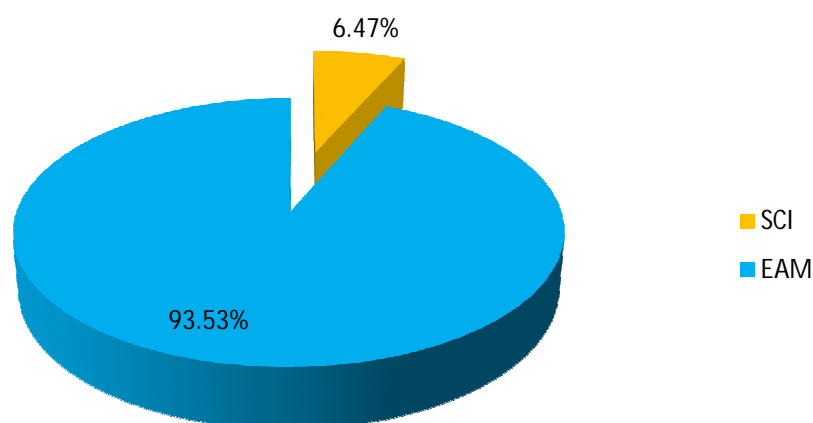
Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0.05$ .

Este estudo preenche todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação do Centro Hospitalar da Cova da Beira, tendo sido emitido um parecer favorável pela Comissão de Ética, o que permitiu o início e posterior desenvolvimento deste projecto.

## RESULTADOS

Foram avaliados 205 episódios correspondendo ao período de internamento definido, sendo excluídos 35 casos por apresentarem algum dos critérios de exclusão. Foram incluídos na análise final 170 episódios de internamento por SCA, ocorridos no período de 2007, 2º semestre até 2009, 1º semestre.

Todos os pacientes incluídos no estudo (n=170) tinham como diagnóstico de alta SCA, dos quais 6.47% (n=11) correspondem a SCI e 93.53% (n=159) a EAM. (Figura 1)

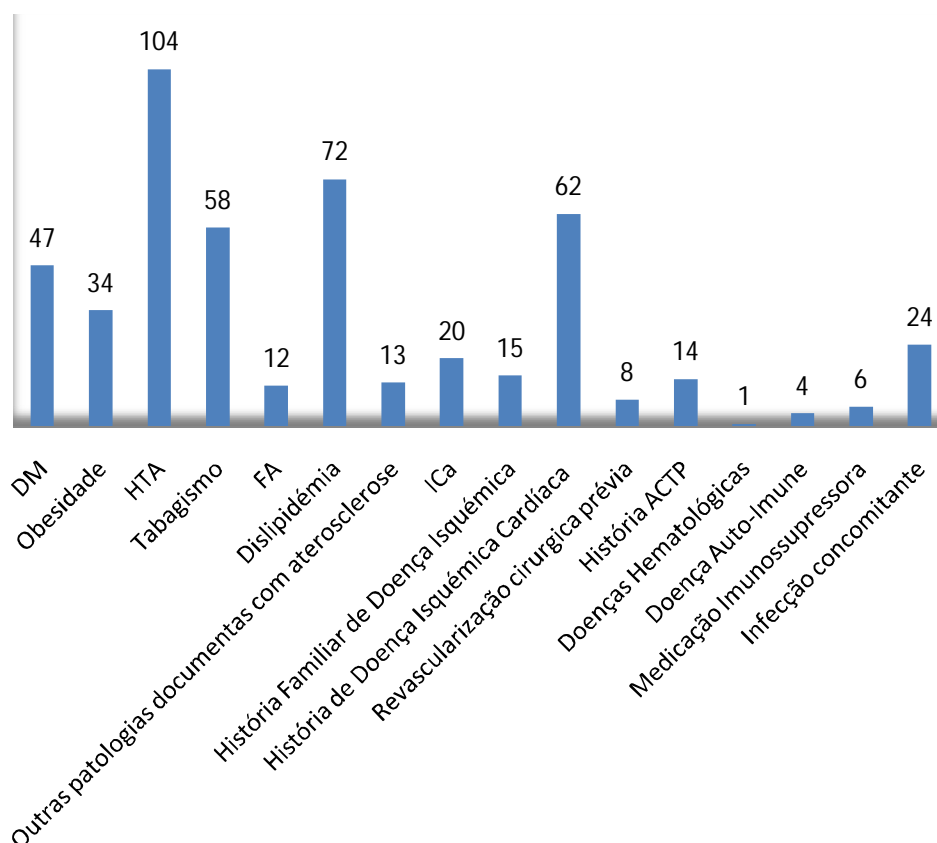


**Figura 1** - SCA admitidos na UCI

A idade média da amostra foi  $67.2 \pm 13.2$  anos, pertencendo 71.18% (n=121) ao sexo masculino e 28.82% (n=49) ao sexo feminino.

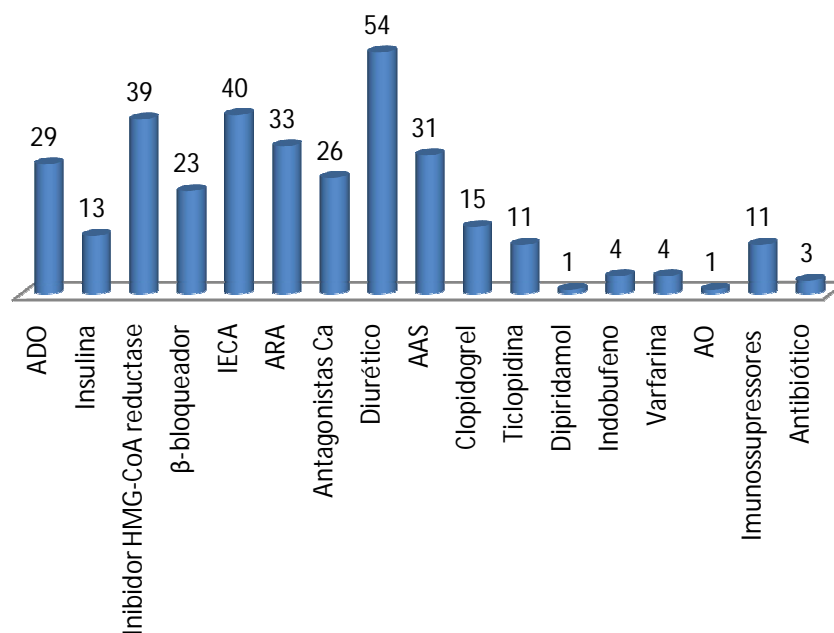
Na história médica anterior ao evento a que se refere este estudo, constatou-se que as condições mais frequentes são HTA (61.2%, n=104), dislipidemia (42.4%, n=72), tabagismo (34.1%, n=58), DM (27.6%, n=47) e obesidade (20%, n=34),

podendo ainda verificar-se que 36.5% (n=62) já tinham história de doença isquémica cardíaca, tendo mesmo 4,7% (n=8) sido submetidos a revascularização cirúrgica prévia e 8.2% (n=14) a ACTP. Na admissão, 14.1% (n=24) apresentavam infecção concomitante. (Figura 2)



**Figura 2** - História médica prévia ao evento em estudo

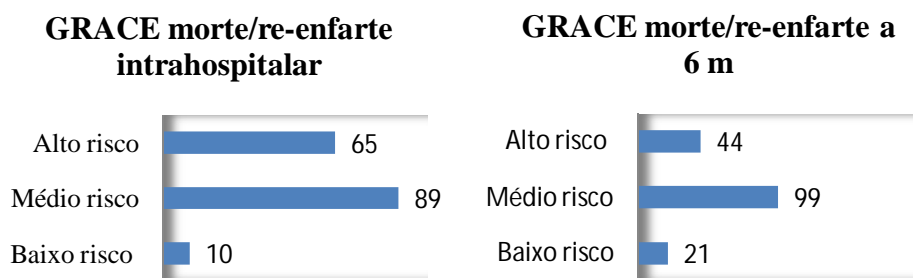
Dos 166 pacientes dos quais se conhecia a medicação em curso no domicílio (Figura 3), 17.5% (n=29) encontravam-se medicados com ADO, 7.8% (n=13) com insulina, 23.5% (n=39) com inibidores de HMG-CoA reductase, 13.9% (n=23) com  $\beta$ -bloqueadores, 24.1% (n=40) com IECAs, 19.9% (n=33) com ARAs e 18.7% (n=31) com AAS. Sob antibioterapia encontrava-se 1.8% (n=3) dos doentes.



**Figura 3** - Terapêutica efectuada no domicílio previamente ao internamento

Na admissão na UCI, a nível do leucograma, 52.9% (n=90) dos pacientes apresentavam valores de leucócitos totais normais, isto é compreendidos entre 4,5 e 11 x 10<sup>3</sup>/uL, enquanto 47.1% (n=80) apresentava contagem elevada de leucócitos (>11 x 10<sup>3</sup>/uL). No que diz respeito a valores de PCR, 43.9% (n=65) dos 148 com essa medição efectuada na análise apresenta valores elevados – superiores a 0.75 mg/dL.

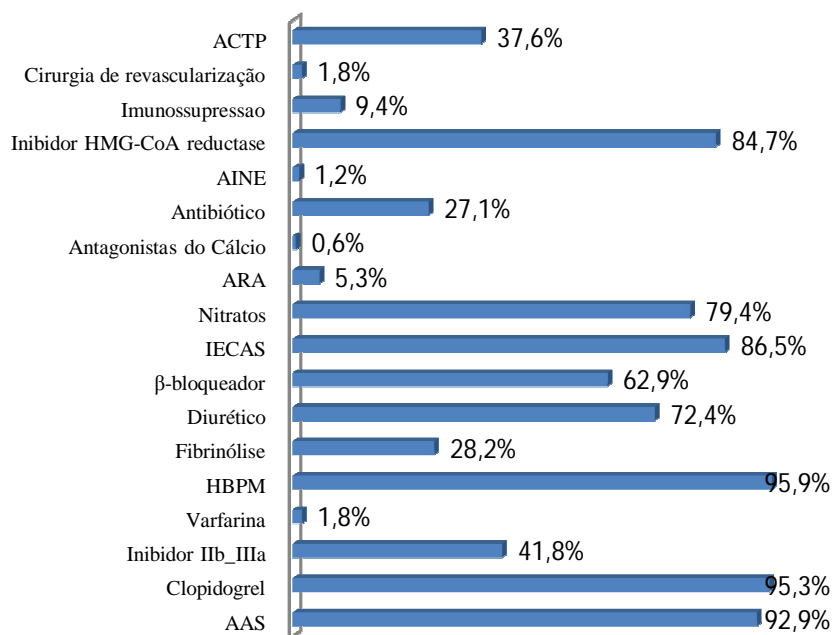
Quando determinado o score de GRACE (para os 164 doentes que tinham a informação necessária) e dividido em baixo (score≤112), médio (de 113 a 211) e alto (≥212) riscos, verificou-se que, para a probabilidade de morte/re-enfarte intra-hospitalar, 39.6% (n=65) dos doentes eram pertenciam a grupo de alto risco GRACE, 54.3% (n=89) de médio risco e 6.1% (n=10) de baixo risco, enquanto para a mesma probabilidade aos 6 meses havia 26.8% (n=44) de alto, 60.4% (n=99) de médio e 12.8% (n= 21) de baixo riscos (Figura 4).



**Figura 4** - Score de GRACE intrahospitalar e a 6 meses

O tempo máximo de internamento na UCI foi de 29 dias, sendo que para 50% dos pacientes o tempo de permanência na UCI foi igual ou inferior a 2 dias.

No internamento, 95.3% (n=162) dos pacientes estiveram medicados com clopidogrel, 92.9% (n=158) com AAS, 86.5% (n=147) com IECAs, 84.7% (n=144) com inibidores HMG-CoA reductase, 62.9% (n=107) com  $\beta$ -bloqueadores e 5.3% (n=9) com ARAs. A 41.8% (n=71) dos pacientes foi administrado inibidores da glicoproteína IIb-IIIa, 28.2% (n=48) foram submetidos a fibrinólise, tendo sido encaminhados 37.7% (n=64) para ACTP e 1.8% (n=3) para cirurgia de revascularização cardíaca (Figura 5).

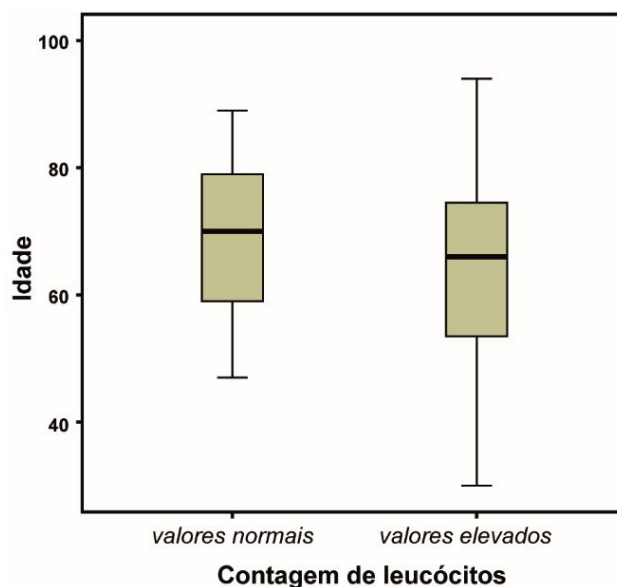


**Figura 5** - Terapêutica efectuada no internamento

Ao fim de trinta dias verificaram-se 26 óbitos e 4 re-enfartes, enquanto seis meses após SCA era desconhecido o estado de 6 pacientes e registavam-se 34 óbitos e 7 re-enfartes.

### **INFERÊNCIAS ESTATÍSTICAS:**

Quando analisado o comportamento das diferentes variáveis em relação à contagem de leucócitos verifica-se que os pacientes, com valores elevados, têm uma mediana de idade inferior à dos pacientes com valores normais (66 vs 70, respectivamente; Figura 6,  $p=0.031$ ), não se encontrando relação entre elevada contagens de leucócitos e o sexo masculino ( $p=0.75$ ).



**Figura 6** - Comparação da idade entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos

De igual forma, não houve relação entre elevada contagem de leucócitos e antecedentes considerados na história médica prévia, podendo, contudo, verificar-se que a HTA, dislipidemia e doença isquémica prévia são mais frequentes em pacientes com níveis de leucócitos normais (respectivamente,  $p=0.001$ ,  $p=0.0002$  e  $p=0.049$ ), enquanto a presença de doença auto-imune é mais frequente em doentes com contagem de leucócitos elevada ( $p=0.047$ ) (Tabela 1).

Não foram encontradas associações entre os diferentes fármacos anteriores ao internamento e valores de leucócitos (Tabela 1).

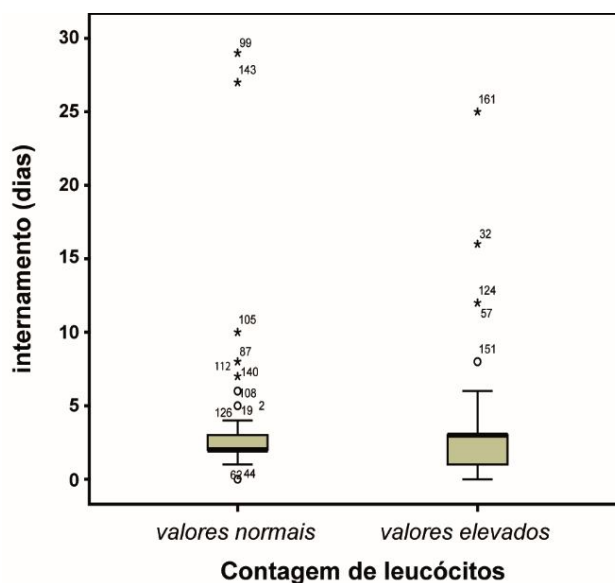
	Contagem de leucócitos		p-value
	Normal n (%)*	Elevada n (%)**	
<b>Total</b>	90 (52.9)	80 (47.1)	
<b>História Médica</b>			
DM	27 (30)	20 (25)	0,467
Obesidade	16 (17.8)	18 (22.5)	0,442
HTA	66 (73,3)	38 (47,5)	0,001
Tabagismo	26 (28,9)	32 (40)	0,127
FA	7 (7,8)	5 (6,3)	0,698
Dislipidémia	50 (55,6)	22 (27,5)	0,0002
Outras patologias.. documentas com aterosclerose	8 (8,9)	5 (6,3)	0,518
ICa	11 (12,2)	9 (11,3)	0,844
História Familiar de Doença Isquémica	7 (7,8)	8 (10)	0,61
História de Doença Isquémica Cardíaca Prévia	39 (43,3)	23 (28,7)	0,049
Revascularização cirúrgica prévia	6 (6,7)	2 (2,5)	0,284
História de ACTP	10 (11,1)	4 (5)	0,148
Doenças Hematológicas	1 (1,1)	0	0,529
Doença Auto-Imune	0	4 (5)	0,047
Medicação Imunossupressora	1 (1,1)	5 (6,3)	0,101
Infeção concomitante	11 (12,2)	13 (16,3)	0,452
<b>Medicação no domicílio</b>			
AAS	20 (23)	11 (13,9)	0,134
Clopidogrel	8 (9,20)	7 (8,9)	0,94
IECA	26 (29,9)	14 (17,7)	0,067
ARA	18 (20,7)	15 (19)	0,784
β-bloqueador	14 (16,1)	9 (11,4)	0,381
Inibidor de HMG-CoA reductase	24 (27,6)	15 (19)	0,192
Insulina	7 (8)	6 (7,6)	0,914
ADO	17 (19,5)	12 (15,2)	0,461
AB	1(1.1)	2 (2.5)	0.605
Imunossupressores	4 (4.6)	7 (8.9)	0.27

\*4,5- 11x 10<sup>3</sup> /μL

\*\*>11x 10<sup>3</sup> /μL

**Tabela 1-** Comparação entre a história médica e a medicação no domicílio dos doentes com contagens normal e elevada de leucócitos

Tal como aconteceu com a história médica prévia e a medicação no domicílio, também não houve diferença entre o tempo de internamento dos pacientes com valores de leucócitos altos, comparativamente àqueles com valores normais (Figura 7,  $p=0.508$ ).



**Figura 7** - Comparação da duração do internamento entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos

Verificou-se maior frequência de prescrição de IECAs a doentes com contagem de leucócitos normal ( $p=0.006$ ), enquanto àqueles com contagem de leucócitos elevada foi mais prescrita terapêutica imunossupressora ( $p=0.019$ ). (Tabela 2)

	Contagem de leucócitos		p-value
	Normal n (%)*	Elevada n (%)**	
<b>Total</b>	90 (52,9)	80 (47,1)	
<b>Terapêutica no internamento</b>			
AAS	86 (95,6)	72 (90)	0,158
Clopidogrel	87 (96,7)	75 (93,8)	0,477
Inibidor IIB-IIIa	38 (42,2)	33 (41,3)	0,898
Fibrinólise	24 (26,7)	24 (30)	0,63
ACTP	33 (36,7)	31 (38,8)	0,78
Cirurgia de revascularização	1 (1,1)	2 (2,5)	0,602
Inibidor HMG-CoA	77 (85,6)	67 (83,8)	0,744
ARA	6 (6,7)	3 (3,8)	0,503
IECA	84 (93,3)	63 (78,8)	0,006
$\beta$ -bloqueador	62 (69,7)	45 (56,3)	0,071
Imunossupressão	4 (4,4)	12 (15)	0,019
Antibioterapia	23 (25,6)	23 (28,7)	0,64

\* $4,5-11 \times 10^3 /\mu L$

\*\* $>11 \times 10^3 /\mu L$

**Tabela 2-** Comparação entre a terapêutica efectuada no internamento e contagem de leucócitos na admissão

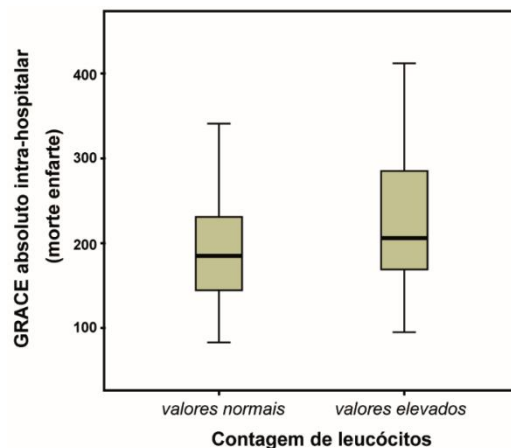
Quando relacionada a terapêutica efectuada no internamento com a ocorrência dos eventos morte e re-enfarte (Tabela 3) verificou-se que, no grupo dos pacientes que faleceram, houve menos pacientes medicados com AAS, clopidogrel, inibidores HMG-CoA reductase, IECAs,  $\beta$ -bloqueadores e submetidos a ACTP, tendo sido mais comum a administração de antibiótico e imunossupressores. No que diz respeito ao re-enfarte, verificou-se que a terapêutica com imunossupressores foi mais frequente no grupo onde se registou o referido evento.

Terapêutica no internamento	Estado 6m		p-value	Re-enfarte 6m		p-value
	Vivo (%) (n=130)	Morto (%) (n=34)		Sim (%) (n=7)	Não (%) (n=149)	
AAS	97,7	73,5	<0,001	85,7	94,6	0,323
Clopidogrel	97,7	85,3	0,01	85,7	96,6	0,244
Inibidor IIB-IIIa	45,4	29,4	0,093	57,1	42,7	0,45
Fibrinólise	28,5	26,5	0,818	14,3	27,5	0,441
ACTP	43,1	17,6	0,006	28,6	38,9	0,708
Cirurgia de revascularização	2,3	0	0,496	0	2	0,871
Inibidor HMG-CoA reductase	87,7	70,6	0,015	71,4	86,6	0,257
ARA	4,6	5,9	0,76	14,3	4,7	0,261
IECA	93,1	58,8	<0,001	71,4	89,9	0,169
β-bloqueador	69	41,2	0,003	85,7	64,2	0,243
Imunossupressão	5,4	26,5	<0,001	42,9	8,1	0,02
Antibioterapia	17,7	61,8	<0,001	42,9	24,2	0,368

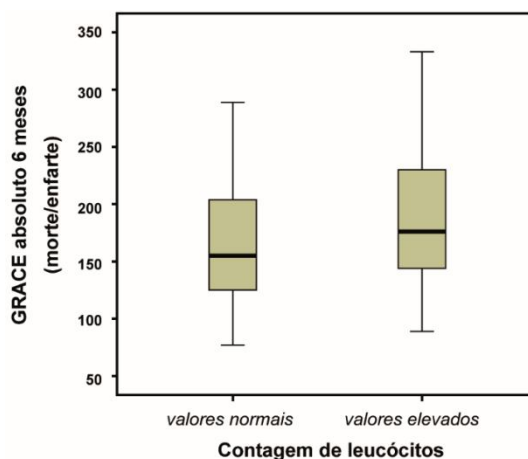
**Tabela 3** - Comparação entre terapêutica efectuada no internamento e o estado (vivo/morto) aos 6 meses e ocorrência de re-enfarte

Constatou-se que a frequência de valores de PCR elevada (>0.75 mg/dl) está significativamente associada a contagem elevada de leucócitos comparativamente a valores normais (53.5% vs 35.1% com p=0.024).

Tal como se verificou com os valores de PCR, a mediana dos valores de score de GRACE intra-hospitalar é mais elevada em pacientes com valores altos de leucócitos comparativamente aos pacientes com valores normais (206 vs 185; Figura 8 p=0.005), podendo, também, estabelecer-se a mesma relação com o score a 6 meses (176 vs. 155; Figura 9, p=0.013).



**Figura 8** - Comparação dos valores de score de GRACE intra-hospitalar entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos



**Figura 9** - Comparação dos valores de score de GRACE a 6 meses entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos

Quando se relacionaram valores de score de GRACE com status vivo/morto 6 meses após o evento verificou-se que ocorreram mais óbitos no grupo com score  $\geq 212$  comparativamente ao grupo formado pelos doentes de médio e baixo riscos na amostra, em que valores de GRACE  $< 212$  (61.5 % vs 5.9 %,  $p < 0.001$ ).

Na Tabela 4 pode constatar-se que o evento morte aos 30 dias é mais frequente nos pacientes com contagem de leucócitos elevada do que naqueles com valores

normais (22.5% vs 8.9%, p=0.014), havendo tendência para maior frequência desse mesmo evento aos 6 meses no mesmo grupo, embora não seja estatisticamente significativo (27.3% vs 15.3%, p=0.062). Por outro lado, valores elevados de leucócitos não se associam a uma maior taxa de re-enfarte.

	Contagem de leucócitos		p-value
	Normal (%)*	Elevada (%) **	
<b>Total</b>	52,9	47,1	
<b>Evento</b>			
Morte aos 30 dias	8,9	22,5	0,014
Morte aos 6 meses	15,3	27,3	0,062
Re-enfarte aos 6 meses	3,5	5,6	0,517

\*4,5- 11x 10<sup>3</sup> /μL

\*\*>11x 10<sup>3</sup> /μL

**Tabela 4-** Comparação da frequência de morte a 30 dias, 6 meses e re-enfarte entre doentes com contagens normal e elevada de leucócitos

Quando se analisaram as curvas de Kaplan-Meyer, verificou-se que há separação dos grupos de acordo com a categoria de contagem de leucócitos totais e monócitos desde o início do seguimento, persistindo e acentuando-se essa diferença até aos 6 meses considerados. Elevadas contagens de leucócitos estiveram significativamente associados à diminuição da sobrevivência (p=0.036) (Figura 10), concomitantemente verificou-se que, doentes com elevada contagem de monócitos, apresentavam menos mortalidade, contrastando com os pacientes com níveis de monócitos baixos que apresentavam maior mortalidade (p=0.009) (Figura 11).

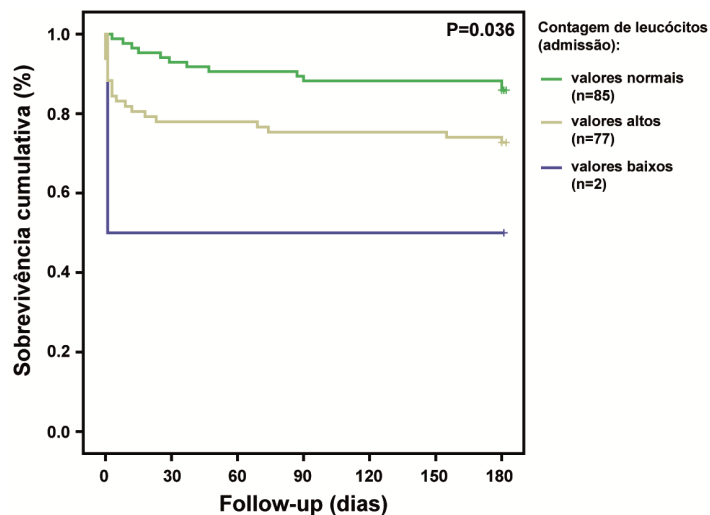


Figura 10 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Mayer em função da contagem de leucócitos

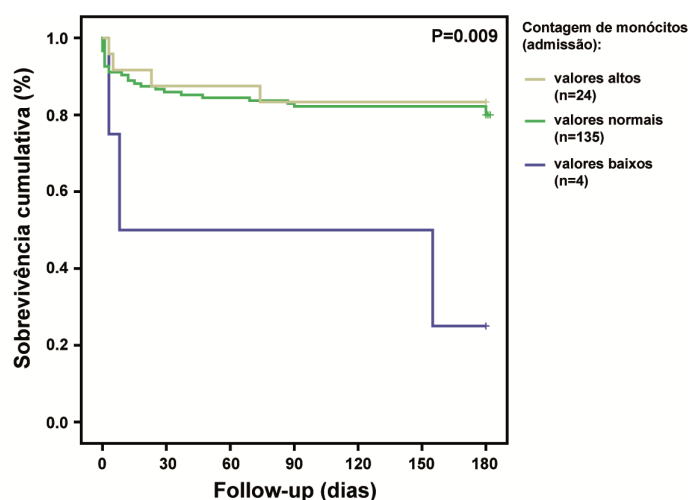


Figura 11- Curvas de sobrevivência de Kaplan-Mayer em função da contagem de monócitos

Através da análise multivariada depreendeu-se que os pacientes com score de Grace  $\geq 212$  têm um risco superior de morte/re-enfarte face ao grupo com score  $\leq 112$  (HR=5.987, IC 95% 1.339-26.764, p=0.019), não se verificando esse mesmo risco em pacientes com score de GRACE compreendidos entre 113 e 211 comparativamente a doentes com score  $\leq 112$  (HR=0.79, IC 95% 0.167-3.737, p=0.767). Um nível elevado de neutrófilos face a um valor normal tem valor preditivo de morte/re-enfarte

independente do score de GRACE (HR=2.204, IC95% 1.065-4.561, p=0.033). No que diz respeito à contagem de monócitos, valores normais ou elevados são um factor protector de morte/re-enfarte face a valores baixos: para contagem de monócitos normal vs diminuída, HR= 0.162, IC 95% 0.046-0.574, p=0.005; para contagem de monócitos elevada vs diminuída HR=0.187, IC95% 0.043-0.812, p=0.025 (Figura 12). Os pacientes com contagem de monócitos normal não apresentaram risco superior de morte/re-enfarte perante os doentes com contagem de monócitos elevada (HR=0.863, IC95% 0.347-2.147, p=0.751).

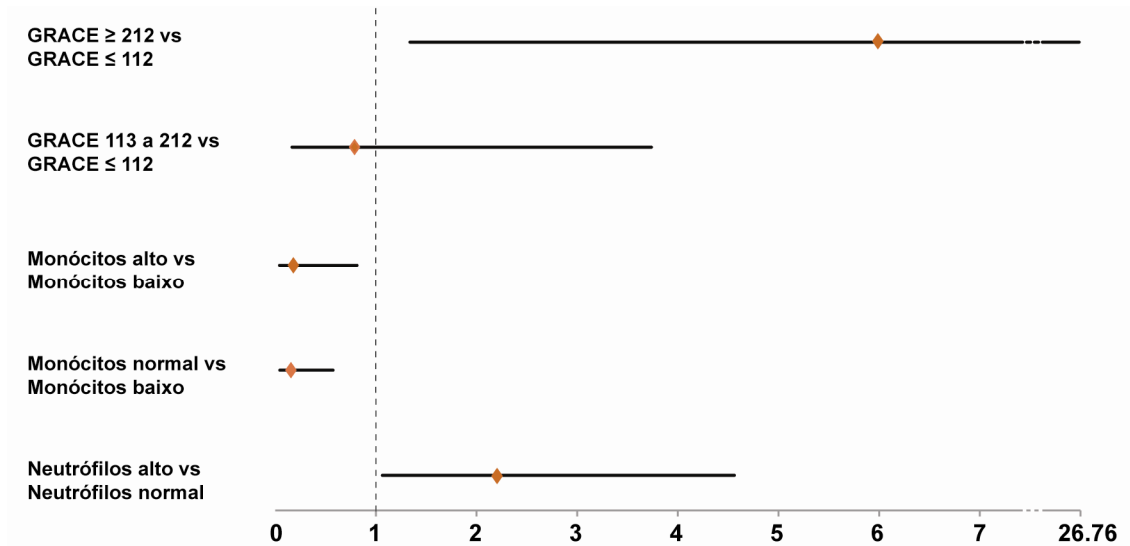


Figura 12 - Análise Multivariada: preditores para morte/re-enfarte a 6 meses

## DISCUSSÃO

A importância deste estudo deve-se à elevada incidência de SCA e à elevada prevalência das suas sequelas em indivíduos de diversas idades (1), tornando-se assim, indubitavelmente importante compreender e reconhecer os factores com relevância na patogénese e no prognóstico, como é exemplo a inflamação (3-21,24-32), de modo a poder auxiliar os clínicos assistentes na decisão terapêutica e a proporcionar o desenvolvimento de novas terapêuticas com vista à acção nesses mesmos factores. A título de exemplo refere-se os ensaios terapêuticos com pexelizumab, um anticorpo monoclonal anti-fração C5 do complemento (17).

Com o objectivo de facilitar a interpretação e utilização prática da contagem de leucócitos como meio de definição de prognóstico em contexto de SCA, utilizaram-se os valores de referência do CHCB para contagem de valores, nomeadamente, de  $4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$  a  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ , em vez da frequente análise por quartil/quintil. Embora haja pequenas variações inter-laboratórios, estes valores correspondem aos valores ditos limitantes da normalidade na literatura existente.

Neste estudo, em que a maior parte dos doentes foram admitidos por EAM, verificou-se que 52.9 % apresentavam uma contagem de leucócitos normal, sendo nesse grupo mais frequente história prévia de hipertensão arterial, dislipidémia e doença isquémica prévia. Vários estudos divergem quanto a este resultado. Enquanto Barron (7), Prasad (18) e Furman (19) descrevem também associação entre doença isquémica cardíaca prévia, HTA e hipercolesterolémia com valores significativamente mais baixos de leucócitos (não associando contudo DM), Grzybowski (20) e Menon (21) demonstraram, nos seus estudos, maior frequência de doentes com história de

doença crónica (incluindo angina), EAM, hipercolesterolemia, HTA e DM em grupos definidos por contagem de leucócitos mais elevada. No grupo de doentes com valores elevados de leucócitos constatou-se uma maior frequência de doença auto-imune, tendo este critério sido factor de exclusão em outro estudo (5), poderia influenciar antes do evento, alterações do comportamento leucocitário e no evento, respostas desreguladas e, eventualmente, exacerbadas, havendo a possibilidade de constituir um factor de enviesamento de resultados.

No grupo formado por doentes com contagem elevada de leucócitos, a idade mediana foi inferior à dos pacientes com contagem normal de leucócitos, estando documentados resultados que contrastam com este facto (9), enquanto outros como Prasad (18) e Furman (19) estão em concordância.

Não foi encontrada diferença entre a duração do internamento dos dois grupos em estudo, não havendo literatura referente a esta variável.

Durante o internamento verificou-se maior frequência de prescrição de IECAs a doentes com valores de leucograma normal, enquanto àqueles, com valores elevados, foi mais prescrita terapêutica imunossupressora (tendo sido também, neste último grupo, mais frequente a presença de doença auto-imune concomitante). Quando relacionada a terapêutica efectuada no internamento com a ocorrência do evento morte observou-se que, no grupo dos pacientes que faleceram, houve menos pacientes medicados com AAS, clopidogrel, inibidores HMG-CoA reductase, IECAs,  $\beta$ -bloqueadores e submetidos a ACTP, intervenções estas associadas na literatura a um melhor prognóstico (22,23). Neste mesmo grupo foi mais comum a administração de antibiótico e imunossupressores, eventualmente por patologia presente na admissão, mas também por complicações infecciosas desenvolvidas no internamento. No que diz

respeito ao re-enfarte verificou-se que a terapêutica, com imunossupressores, foi mais frequente no grupo onde se registou o referido evento.

Segundo este estudo, elevados níveis de PCR estão associados a uma elevada contagem de leucócitos comparativamente a valores normais (53.5% vs 35.1% com  $p=0.024$ ), tal como já foi descrito na literatura (11). Tendo em conta que a PCR é uma proteína de fase aguda que se eleva em resposta a estímulos inflamatórios, dano tecidual e infecção, em caso de isquémia do miocárdio, ao ser estimulada uma resposta de fase aguda evidente através de leucocitose (entre outras alterações como febre e desarranjos metabólicos), as células envolvidas, como macrófagos e monócitos, desempenharão um papel primordial na síntese de citocinas pró-inflamatórias (IL1, 6 e TNF) que a nível hepático vão estimular a produção da referida proteína (2,14,24,25), havendo, contudo, alguma controvérsia na explicação deste mecanismo (11). Por outro lado, é ainda referido que há evidências de efeitos directos da PCR no endotélio, desempenhando assim um papel causal na doença vascular na presença de inflamação sistémica (26).

Doentes com score de GRACE  $\geq 212$  registaram maior número de óbitos comparativamente a doentes com score  $< 212$  e apresentaram risco superior de morte/re-enfarte relativamente ao grupo de baixo risco na análise multivariada, estando ainda valores mais altos associados ao grupo de doentes com contagem elevada de leucócitos. Ao longo do tempo, o score de GRACE demonstrou capacidade discriminatória superior a outros scores para predizer a mortalidade e recorrência de enfarte a curto e a longo prazo (2), tendo sido usado como ponto de referência em alguns estudos para a avaliação do valor de prognóstico dos leucócitos (19).

Na amostra verificou-se maior frequência do evento morte aos 30 dias nos pacientes com contagem de leucócitos elevada relativamente aos que apresentavam valores normais, havendo tendência para maior frequência desse mesmo evento após 6 meses da ocorrência de SCA nesse mesmo grupo (embora não seja estatisticamente significativo), visualizando-se essas diferenças nas curvas de Kaplan-Mayer. Vários estudos obtiveram a mesma associação (5-7,9,18,20), sendo referidos como mecanismos justificativos a resistência à terapia trombolítica devido a alterações na microcirculação causada pelos leucócitos, estado de hipercoagulabilidade, cardiotoxicidade indirecta mediada por citocinas pró-inflamatórias, promotores da lesão isquémica após reperfusão e expansão do enfarte (3,5). Quanto à acção dos leucócitos na doença coronária, apontam-se vários mecanismos possíveis, tais como dano endotelial por enzimas proteolíticas, obstrução vascular, diminuição da perfusão, agregação leucocitária anormal, efeitos no fluxo sanguíneo, expressão aumentada de factores teciduais dos monócitos, activação da cascata de coagulação, associação com factores de risco para aterosclerose, instabilidade eléctrica, formação de trombos aumentada, aumento da aderência leucocitária e envolvimento no síndrome de stress hematológico (27). Na literatura é descrito que o risco de morte atribuível à contagem de leucócitos tem início com  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$  (5) (possivelmente ainda com valores menores(5,7)), havendo, segundo Cannon (28), uma mortalidade especialmente elevada acima deste nível que se aproxima do limite superior da normalidade considerado pela literatura e laboratório do CHCB.

Aquando da análise da contagem de neutrófilos constatou-se que a neutrofilia, face a um valor normal, tem valor preditivo de morte/re-enfarte. Estudos clínicos demonstraram neutrófilos activados em pacientes com SCI e EAM que podem causar

dano oxidativo e proteolítico nas artérias coronárias e ainda contribuem para a patogénese da ruptura da placa aterosclerótica (27,29). Os neutrófilos servem de mediadores na resposta inflamatória aguda à isquémia do miocárdio, através de mecanismos bioquímicos (como libertação de metabolitos do ácido araquidónico, radicais livres de oxigénio, mieloperoxidase, elastase e enzimas proteolíticas como fosfatases ácidas), resultando em dano tecidual adicional. Uma elevada contagem destas células mostrou-se, noutros estudos, associada a piores resultados angiográficos, enfarte com maior extensão e pior prognóstico a curto prazo em EAMST (15).

Contrariamente ao que se verificou com os neutrófilos, houve maior sobrevivência no grupo com contagem elevada ou normal de monócitos relativamente a valores baixos. A infiltração de macrófagos constitui o passo inicial para a formação da placa aterosclerótica. Apesar da sua desestabilização poder ser atribuída principalmente a processos no seu interior, os monócitos circulantes no sangue periférico são capazes de secretar mediadores de todos os factores major envolvidos no processo. Previamente ao seu envolvimento na patogénese de SCA, estas células sofrem alterações fenotípicas que resultam na sua activação, aumentando assim a interacção com endotélio e a capacidade de causar dano no miocárdio (que por sua vez promove o recrutamento de monócitos adicional). De facto, o EAM associa-se à rápida indução de substâncias quimioattractivas de células mononucleares e factor estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF) que promovem a infiltração de monócitos na área em isquémia, bem como a sua diferenciação em macrófagos e proliferação destes, tratando-se de processos necessários à cicatrização efectiva da área. Assim sendo, os monócitos desempenham um papel agressor antes do EAM e protector no pós EAM (30). Todavia, há controvérsia neste ponto, pois activação aumentada de monócitos documentada por

níveis elevados de neopterinina identificaram pacientes em risco de morte/re-enfarte após SCA (29), enquanto um outro estudo, embora realizado no Oriente, associa um pico na contagem de monócitos  $\geq 900/\text{mm}^3$  a uma maior incidência de eventos cardíacos, demonstrando ainda a sua associação com falência da bomba e aneurisma do ventrículo direito após reperfusão (24). São ainda necessários mais estudos para determinar o papel do monócitos no prognóstico de SCA.

Este trabalho apresenta como limitações o seu design observacional, o estudo de doentes com SCA apenas internados em UCI, a não consideração da inactividade física como factor de risco cardiovascular, o facto de não definir o tipo de doença auto-imune presente, medicação imunossupressora administrada, local e tipo de infecção concomitante; a falta de registos de urgência/transferência impedindo o cálculo do score de GRACE para todos os doentes em estudo. Como se consideraram os hemogramas efectuados no SU ou em caso de transferência de outro Serviço, os do dia da mesma, não houve contabilização do tempo decorrido desde o início da sintomatologia até à realização dos hemogramas.

## CONCLUSÃO

Neste estudo dos doentes admitidos na UCI concluiu-se que existe uma associação entre uma elevada contagem de leucócitos ( $>11 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) e uma idade inferior dos doentes com SCA, sendo estes doentes frequentemente diabéticos, hipertensos e portadores de história de doença cardíaca isquémica prévia comparativamente a doentes com contagem normal. No entanto, não houve diferenças na duração do internamento.

Constatou-se que uma elevada contagem de leucócitos se associou a valores elevados de PCR e de score de GRACE, ambos documentados na literatura como capacitados para identificar os pacientes com SCA em elevado risco de eventos adversos.

A uma contagem elevada de leucócitos foi ainda possível associar uma maior frequência de morte a 30 dias, tendo também estes doentes uma maior mortalidade, comparativamente àqueles com valores normais no período de 6 meses. Um nível de neutrófilos elevado revelou-se como preditivo de morte/re-enfarte independente do score de GRACE, tal como os doentes com score de GRACE  $\geq 212$  apresentaram maior risco desses mesmos eventos. Por seu lado, os monócitos revelaram comportar-se de forma inversa, estando contagens elevada e normal de monócitos associadas a um melhor prognóstico.

Sugere-se a estudos futuros a investigação do comportamento dos monócitos em SCA, relacionando a sua contagem com variáveis demográficas, história médica prévia, tempo decorrido entre o procedimento de colheita de sangue e início da sintomatologia, bem como outras características do evento agudo em estudo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
2. Gonçalves PA, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-872
3. Turner SJ, Ketch RT., Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 806-816.
4. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology- Official Journal of the Japanese Journal of Cardiology* 2009; 53: 317-333.
5. Núñez J, Lorenzo F, Llàcer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, et al. Prognostic Value of White Blood Cell Count in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Mortality. *Revi Esp Cardiol* 2005; 58(6): 631-639.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or Leucocyte Count With Coronary Heart Disease: Meta-analyses of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
7. Barron HV, Cannon C, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between White Blood Cell Count, Epicardial Blood Flow, Myocardial Perfusion, and Clinical Outcomes in the Setting of Acute Myocardial Infarction: A Thrombolysis In Infarction 10 Substudy. *Circulation* 2000;102: 2329-2334.

8. Mulvihill NT, Foley. JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 87: 201-204.
9. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The Association Between White Blood Cell Count and Acute Myocardial Infarction Mortality in Patients  $\geq$  65 Years of Age: Findings From the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1654-1661.
10. Schlant RC, Forman S, Stamler J, Canner PL. The natural history of coronary heart disease: prognostic factor after recovery from myocardial infarction in 2789 men. The 5-year findings of the coronary drug project. *Circulation* 1982; 66: 401-414.
11. Byrne CE, Fitzgerald A, Cannon CP, Fitzgerald DJ, Shields DC. Elevated white cell count in acute coronary syndromes: relationship to variants in inflammatory and thrombotic gene., *BMC Medical Genetics* 2004; 5.
12. Syrjälä, H., Surcel HM; Ilonen J. Low CD4/CD8 T lymphocyte ratio in acute myocardial infarction. *Clin. Exp. Immunol* 1991; 83: 826-828.
13. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006.
14. Hansson G K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
15. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurn HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-657.

16. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5-12.
17. Théroux P, Armstrong PW, Mahaffey KW, Hochman JS, Malloy KJ, Rollins S, et al. Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMMA trial. *Eur Heart J* 2005.
18. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Constantini CO, Mehran R, Garcia E, et al. Relation Between Leukocyte Count, Myonecrosis, Myocardial Perfusion, and Outcomes Following Primary Angioplasty. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1067-1071.
19. Furman M I, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman S, 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: 42-48.
20. Grybowski M, Welch RD, Parsons L, Ndumele CE, Chen E, , Zalensky R, et al. The Association between White Blood Cell Count and Acute Myocardial Infarction In-hospital Mortality: Findings from the National Registry of Myocardial Infarction. *ACAD EMERG MED* 2004; 11: 1049-1060.
21. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman M, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and Adverse Hospital Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 368-372.
22. Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early Invasive versus Selectively Invasive

- Management for Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-1104.
23. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober K, Maggioni AP, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
24. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Takahashi T, Ishikawa S, et al. Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 241-246.
25. Kitsis RN, Jialal I. Limiting Myocardial Damage during Acute Myocardial Infarction by Inhibiting C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2006; 355: 513-516.
26. Braunwald, E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
27. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells W. Leukocyte Count and Coronary Heart Disease, Implications for Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1945-56.
28. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. The OPUS-TIMI 16 Investigators. Association of White Blood Cell Count With Increased Mortality in Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87: 636-9.
29. 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: 561-568.

30. Shantsila E, Lip GYH. Monocytes in Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1433-1438.
31. Ray, KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon SP, Braunwald E. Long-term Prognostic Value of Neopterin, A Novel Marker of Monocyte Activation in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2007; 115.
32. Moe KT, Wong P. Current Trends in Diagnostic Biomarkers of Acute Coronary Syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 210-215.
33. Fauci AS, Braunwaield E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup>*. McGraw-Hill 2008.