

ABRAHÃO AFIUNE NETO

**LEUCOCITOSE E MONOCITOSE SÃO MARCADORES
DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA**

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração - Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio de Pádua Mansur

São Paulo

2004

“Dizem que o que todos procuramos é um sentido para a vida.

Não penso que seja assim. Penso que o que estamos procurando é uma experiência de estar vivos, de modo que as nossas experiências de vida, no plano puramente físico, tenham ressonância no interior de nosso ser e da nossa realidade mais íntimos, de modo que realmente sintamos o enlevo de estar vivos.”

Joseph Campbell

“A esperança é um princípio vigoroso pois leva o cérebro e o coração a trabalhar e incentiva o homem a dar o Máximo de que é capaz.”

Collier

DEDICATÓRIA

Para Isabel, minha esposa,
amiga e companheira de todas
as horas, pela dedicação e
compreensão.

Ao meu pai, Abidon e minha mãe, Nahima (*in
memorian*), por terem me ensinado o caminho da
justiça e da honestidade.

Aos meus irmãos Salomão e Dieb, amigos e
incentivadores.

Aos meus familiares, pelo apoio.

Aos meus filhos: Fernanda,
Rodolfo e Abrahão Jr.,
sentido maior de minha
vida, pelo carinho, estímulo
e alegria que me trazem.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que sempre me acompanha e ilumina.

Ao Prof. Dr. Antonio de Pádua Mansur, pelo apoio e orientação desta tese de doutorado.

Ao Prof. Dr. José Antonio F. Ramires, pelo incentivo em iniciar esta tese de doutorado apoiando a produção científica em nosso meio.

Ao Prof. Dr. Charles Mady, pelo incentivo e apoio como amigo.

À Profa. Dra. Euza Guimarães Momotuk, pela amizade e apoio em ajudar na viabilização deste projeto com seu apoio científico e amigo.

Aos participantes da banca de qualificação Prof. Dr. Michel Batlouni, Prof. Dr. Dikran Armaganijan e Prof. Dr. Luis Antonio Machado César, pela ajuda, ensinamentos e críticas construtivas para que seja possível a conclusão desta tese.

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas, na pessoa da Dra. Célia M. Strunz.

Aos professores da Faculdade de Medicina da UFG, na pessoa do Prof. Dr. Celmo Celeno Porto, pela amizade, cooperação e incentivo.

Aos médicos e professores do INCOR, pela amizade e convivência fraterna neste período de aperfeiçoamento.

Ao Prof. Dr. Jorge Youssef Afiune, otimista e incentivador desta tese.

Ao Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos Correa, jovem inteligente e amigo pela ajuda nas correções necessárias.

À Dra. Tatiana Momotuk, Dra. Renata Bizzetto, Dra. Larissa Luzia Torres Barros e Dra. Adibe Georges Khoury, pela ajuda constante.

À Sra. Neusa Rodrigues Dinni, Sra. Eva Malheiros G. Oliveira e Srta. Juliana Lattari Sobrinho, responsáveis e competentes funcionárias da Pós-Graduação do Incor, pelo apoio necessário nas horas certas.

A todos que me inspiraram, incentivaram e deram o seu apoio para esta realização.

Aos pacientes, sem os quais não seria possível a realização desta tese.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de Abreviações

1. Introdução	01
1.1. Epidemiologia da doença aterosclerótica.....	02
1.2. Fatores de risco e marcadores de risco.....	04
1.3. Fisiopatologia da doença arterial coronária	08
1.4. Marcadores inflamatórios	10
2. Objetivos.....	16
3. Casuística e métodos.....	18
3.1. Critérios de Inclusão.....	19
3.1.1. Seleção do grupo Controle.....	19
3.1.2. Seleção do grupo com angina estável.....	20
3.1.3. Seleção do grupo de pacientes com infarto do miocárdio.....	20
3.2. Critérios de exclusão.....	21
3.3. Avaliação clínica e exame físico	21
3.4. Definição de fatores de risco para doença coronária.....	22
3.5. Análise eletrocardiográfica	22
3.6 - Exames laboratoriais.....	23
3.6.1. Hemograma	24
3.6.2. Glicemia.....	24
3.6.3. Fração MB da creatinoquinase	24
3.6.4 perfil lipídico	24
3.6.5 Fibrinogênio	25
3.6.6 lipoproteína (a) Ipa	25
3.7 - Cateterismo cardíaco	25
3.8 - Aspectos éticos.....	26
3.9 - Descrição da Análise Estatística.....	27
4. Resultados.....	28
4.1. Comparação dos Resultados entre os Grupos Controle, Angina Estável e Infarto Agudo do Miocárdio	29
4.1.1. Características Clínicas	29
4.1.2. Perfil Lipídico e Bioquímico	29
4.1.3. Hemograma.....	30

4.2. Comparação dos Resultados entre os Grupos Controle e Doença Arterial Coronariana	32
4.2.1 Características Clínicas	32
4.2.2. Perfil Lipídico e Bioquímico	33
4.2.3. Hemograma	34
4.3. Análise Multivariada na Distinção dos Grupos Controle e Doença Arterial Coronária	38
4.4. Análise Multivariada na Distinção dos Grupos Controle, Angina Estável e Infarto Agudo do Miocárdio	40
5. Discussão	42
5.1. Considerações gerais	43
5.2. Fatores de risco tradicionais	46
5.3. Hemograma e Leucograma	49
6. Conclusões	55
7. Referências bibliográficas	57
8. Anexos	72

RESUMO

Fundamento: Inflamação é um importante mecanismo na etiopatogenia da doença arterial coronária (DAC). Desta forma, a contagem sanguínea de células inflamatórias potencialmente se constitui em marcador de risco para desenvolvimento desta patologia. No entanto, ainda há controvérsia quanto ao valor preditor do leucograma.

Objetivo: Testar a hipótese de que existe associação entre a contagem sanguínea de células inflamatórias e presença de doença coronariana clinicamente manifesta.

Métodos: Em um modelo de corte transversal, foram estudados 231 indivíduos não diabéticos (155 homens e 76 mulheres, idade 58 ± 12 anos), selecionados entre abril de 1997 e janeiro de 1998, divididos em 2 grupos: Controle (88 indivíduos com teste funcional ou coronariografia negativa para doença coronariana obstrutiva) e DAC (143 pacientes, sendo 59 com angina estável e 84 com infarto agudo do miocárdio). Foram comparados entre os grupos características clínicas, perfil lipídico e leucometria mensurada no momento da admissão do IAM e eletivamente nos outros 2 grupos.

Resultados: O grupo DAC apresentou maior número de leucócitos (7.926 ± 3.340 *versus* 6.406 ± 1.712 , $p=0,001$) em relação ao controle, às custas de neutrofilia (4.754 ± 2.146 *versus* 3.765 ± 1.280 , $p=0,001$) e monocitose (617 ± 223 *versus* 515 ± 204 , $p= 0,001$). Não houve diferença significativa na contagem de linfócitos (2.094 ± 1782 *versus* 1.832 ± 599 , $p=0,183$). Em análise multivariada de regressão logística, diferenças clínicas e de perfil lipídico não alteraram as associações acima descritas. No entanto, a monocitose perde sua associação após ajusta para neutrofilia. Subdividindo o grupo DAC em infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina estável (AE), percebe-se que as diferenças são mais acentuadas entre os grupos IAM e Controle: os grupos IAM e AE tiveram contagem de neutrófilos respectivamente 37% e 12% maior que o grupo controle ($p < 0,001$ e $p = 0,07$; respectivamente). Quanto a monocitose, houve diferença entre IAM e Controle (30%, $p < 0,001$), porém não houve diferença significativa entre os grupos AE e controle ($p = 0,35$). A análise multivariada de regressão polinomial mostra que das variáveis do leucograma, neutrofilia é a única com associação independente na distinção dos 3 grupos avaliados.

Conclusões: Leucograma está associado à presença de doença arterial coronária, às custas de neutrofilia e monocitose. Neutrofilia é o componente do leucograma cuja associação com DAC é independente.

ABSTRACT

Background: inflammation is an important mechanism in the ethiopathology of coronary artery disease (CAD). Thus, inflammatory blood cell counts potentially constitute a risk marker for the development of such pathology. However, there is still controversy as to the predicting value of white blood cell counts (WBC).

Objective: To try out the hypothesis that there is an association between the inflammatory blood cell count and the presence of clinically manifest coronary disease.

Methods: in a cross section model, 231 non-diabetic subjects were studied (155 men and 76 women, aged \pm 58 12 years old), selected between April 1997 and January 1998, divided into 2 groups: Control (88 subjects with functional test or negative coronariography for obstructive coronary disease) and CAD (143 patients, 59 of whom had stable angina and 84 acute myocardial infarction). Between the groups, clinical characteristics, lipidic profile and measured leucometry were compared upon admission for AMI and electively in the other two groups.

Results: The CAD group presented a larger number of leucocytes (7.926 ± 3.340 versus 6.406 ± 1.712 , $p=0,001$) in relation to the control group, due to neutrophilia (4.754 ± 2.146 versus 3.765 ± 1.280 , $p=0,001$) and monocytosis (617 ± 223 versus 515 ± 204 , $p= 0,001$). There was no statistically significant difference regarding lymphocytes counts (2.094 ± 1782 versus 1.832 ± 599 , $p=0,183$). In a multivariate analysis with logistic regression, lipidic profile and clinical differences did not alter the abovementioned associations. However, monocytosis loses its association after adjustment for neutrophilia. By subdividing the CAD group into acute myocardial infarction (AMI) and stable angina (SA), it is noticed that the differences are more marked between the AMI and the Control group: in the AMI and SA groups, neutrophil counts were 37% and 12%, respectively, higher than the control group ($p < 0,001$ e $p = 0,07$; respectively). As for monocytosis, there was a difference between the AMI and the Control group (30%, $p < 0,001$); however, there was no statistically significant difference between the SA and the Control group ($p = 0,35$). A multivariate analysis of polynomial regression shows that of the variables of WBC counts, neutrophilia is the only one to bear an independent association in the distinction of the three groups herein evaluated.

Conclusions: WBC count is associated with the presence of coronary artery disease, due to neutrophilia and monocytosis. Neutrophilia is a component of WBC counts whose association is independent from CAD

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos indivíduos segundo características clínicas Controle x DAC	29
Tabela 2 – Distribuição dos resultados perfil lipídico e bioquímico controle x DAC	30
Tabela 3 – Distribuição dos grupos com valores do hemograma controle x DAC	31
Tabela 4 – Distribuição dos indivíduos segundo características clínicas controle x angina estável e infarto IAM.....	33
Tabela 5 – Distribuição dos resultados perfil lipídico e bioquímico controle x angina estável e infarto IAM	34
Tabela 6 – Distribuição dos grupos com valores do hemograma controle x angina estável e infarto IAM	35

LISTA DE QUADROS

Quadro I – Análise Multivariada dos Grupos Controle x Angina Instável e IAM.....	38
Quadro II – Análise Multivariada em relação a Associação entre neutrofilia e monocitose	39
Quadro III – Modelo Final da Regressão Logística na descrição de variáveis preditoras de doença arterial coronária.....	40
Quadro IV – Associação entre variáveis preditoras e doença arterial coronária.....	41
Quadro V – Modelo final da Regressão Logística na descrição de variáveis preditoras de doença arterial coronária.....	41

LISTA DE ABREVIACES

DC	Doenças Circulatórias
DAC	Doença Arterial Circulatória
DCbV	Doença Cérebro Vasculare
OMS	Organização Mundial de Saúde
DIC	Doença Isqumica do Coração
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
PCR	Proteína C Reativa
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular solúvel
LDL-C	Colesterol da LDL
HDL-C	Colesterol da HDL
HOPE	The Heart Outcomes Prevention Evaluation
MRFIT	Multiple Risk Factor Interention Trail
PCR-t	Proteína C reativa titulada
IL6	Interleucina 6
IL1	Interleucina 1
TNF	Fator de Necrose tumoral-alfa
IFN	Interferon –Gama
CD40	Molcula reguladora de sinais imunolgicos
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
AE	Angina Estável
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
Lpa	Lipoproteína(a)
APO A1	Apolipoproteína A1
APO B	Apolipoproteína B
DP	Desvio Padrão
VS	Versus
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
NHANESII	National Health and Nutrition Examination Survey
ARIC	Atherosclerosis Risk in Comunitas
SOLVD	Analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction
TACTICS –TIMI 18	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
	Thrombolysis In Myocardial Infarction 18
IL8	Interleucina 8
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Iskemis Events

1. INTRODUÇÃO

1.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Quando Adam Hammer relatou por primeira vez, em 1878, o achado de gorduras nas artérias coronárias, correlacionando-o com a trombose, ele sequer imaginava que estaria lançando a pedra fundamental da caracterização do depósito de lípidos como fator preponderante para a doença cardiovascular¹.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte entre homens e mulheres, nos países desenvolvidos.^{2,3} Segundo a Organização Mundial de Saúde (1999), no início do século XX, a doença cardiovascular foi responsável por menos de 10% das mortes em todo mundo e, ao final deste século, responde por 50% de todas as mortes em países desenvolvidos e 25% nos países em desenvolvimento.

De cada milhão de mortes nos Estados Unidos da América, a metade é devida à doença arterial coronária (DAC) e 20% se devem à doença cerebrovascular (DCbV). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, no ano 2020, as doenças cardiovasculares sejam responsáveis por aproximadamente 25 milhões de mortes em todo o mundo, quando uma em cada três mortes deve ter a doença arterial coronária como principal causa. Na América Latina, incluindo o Brasil, as doenças circulatórias respondem por um terço de todas as mortes.^{4,5}

Tem-se registrado tendência de redução progressiva da mortalidade por doenças circulatórias nos EEUU, a partir de 1960, e nos anos 80 houve uma redução anual de 3,5% na mortalidade por doença isquêmica do coração, em ambos os sexos.⁶ No Japão, na Austrália e no Oeste Europeu percebe-se o declínio da mortalidade por doenças circulatórias (DC), isquêmicas do coração

(DIC) e cerebrovasculares, em ambos os sexos, o que não ocorre no Leste Europeu, onde vigora a tendência ao aumento. No Brasil, observa-se progressiva redução na mortalidade por doenças circulatórias (DC) nos homens e mulheres.⁷ Tem sido menor o risco de morte por DIC entre os homens enquanto se mantêm semelhantes em ambos os sexos as doenças cerebrovasculares.⁸ A distribuição geográfica das doenças circulatórias no país mostra queda nas regiões Sudeste, Sul e Norte para todas faixas etárias e ambos os sexos, no período compreendido entre 1979 e 1996. As DIC e as DCbV se comportaram de maneira semelhante, com tendência de queda, nas regiões Sudeste, Sul e Norte, em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, enquanto houve aumento da mortalidade nas regiões Centro Oeste e Nordeste, em todas as faixas etárias, no período que vai de 1980 a 1998. A tendência de queda foi maior nos estados da região Sul, (principalmente no Rio grande do Sul) seguida dos estados do sudoeste (destaque para o Rio de Janeiro). Porto Alegre mostrou a maior tendência de queda da mortalidade por DC, DIC E DCbV, em todas as faixas etárias.⁹

Justifica-se esta acentuada queda na mortalidade com o fato de os fatores de risco estarem melhores tratados nestas regiões e capitais. Comparada com a mortalidade por DIC nos países mais desenvolvidos da Europa a situação brasileira se apresentou semelhante.¹⁰ Em relação às doenças cerebrovasculares, o índice de mortalidade nos homens e mulheres no Brasil, depois de 1985, tem sido sempre menor do que os valores registrados para os países que compõem o projeto MONICA.¹¹

Dados do Ministério da Saúde do Brasil (2000) apontam que, em 1998, 32,43% de todas as mortes (256.333 óbitos) se deveram às doenças

cardiovasculares (21.073 por DIC e 83.465 por DCbV). As DC foram a principal causa de morte nas mulheres¹² e as DCbV foram as principais causas de morte na população brasileira, exceto para os homens nas faixas etárias mais jovens, quando predominaram as DIC. Observa-se tendência decrescente, com destaque para os indivíduos mais idosos, principalmente quando com mais de 70 anos.¹³

1.2. FATORES DE RISCO E MARCADORES DE RISCO

Estudos epidemiológicos prospectivos e experimentais evidenciaram fatores de risco associados ao desenvolvimento precoce e mais acelerado da aterosclerose e suas manifestações clínicas. A relação causal entre os fatores de risco e a doença coronária aterosclerótica deve incluir plausibilidade biológica, relação dose dependente, reprodutibilidade dos estudos epidemiológicos em outros grupos populacionais e especificidade de associação com potencial reversibilidade por intervenções apropriadas.¹⁴

A aterosclerose coronária é doença multifatorial e diversos estudos têm destacado associação consistente com alguns fatores de risco, entre os quais a idade, o sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, inadequados níveis séricos de LDL e HDL colesterol, diabetes e hipertrofia ventricular esquerda. Recentemente esta listagem de fatores de risco foi ampliada, incluindo inatividade física, outras frações lipídicas, variáveis hematológicas e marcadores genéticos.^{15,16,17,18,19}

Listam-se ainda os fatores que não preenchem os critérios de causalidade, estando, entretanto, associados á maior probabilidade da doença, e que são

chamados *marcadores de risco*.²⁰ Citam-se os elevados níveis de leucócitos na corrente sanguínea como um marcador de risco para a doença coronária. Embora seja um indicador de inflamação não constitui a causa direta da doença aterosclerótica, funcionando, portanto, como um marcador, já que identifica as pessoas com maiores chances de apresentarem um evento daquela natureza.

Para a definição dos fatores de risco foram confirmados a associação causal e o potencial de reversibilidade das intervenções apropriadas. O tabagismo constitui o maior fator de risco modificável para a doença coronária e se inclui entre as principais causas de morte, respondendo por mais de 400.000 mortes anualmente nos EUA.

No estudo de Framingham o tabagismo foi indicado como fator de risco mais importante para o infarto do miocárdio do que para angina estável.²¹ O fumo acelera o desenvolvimento da placa aterosclerótica,^{22,23} aumenta a oxidação do LDL-c e reduz os níveis de HDL-c; tem efeitos adversos sobre a hemostasia, aumenta os marcadores da inflamação como proteína-C-reativa (PCR), moléculas solúveis de adesão intracelular (ICAM-1), fibrinogênio^{24,25} e a agregação plaquetária espontânea e aumenta a aderência de monócitos ao endotélio vascular.²⁶

O estudo PROCAM, que avaliou trabalhadores de indústrias alemãs, mostrou que, no subgrupo de indivíduos com idade entre 45 e 64 anos, 9,1% dos fumantes e 3,9% dos não fumantes apresentaram eventos cardiovasculares, risco superior a duas vezes para os indivíduos fumantes. Mostrou ainda associação com níveis mais altos de LDL-C, triglicérides, colesterol total e fibrinogênio e níveis mais baixos de HDL-c.²⁷

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) os níveis elevados de

pressão arterial e hipertrofia ventricular se correlacionam de forma consistente com o aumento de risco de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e com outras doenças cardiovasculares. Nos EEUU, cerca de 50 milhões de indivíduos são hipertensos, sendo que um terço deles não é diagnosticado e apenas um quarto recebe tratamento efetivo.²⁸

O *Veterans Administration Cooperative Study Group*²⁹ mostrou relação causal entre hipertensão arterial e DCV e comprovou o impacto da terapêutica antihipertensiva sobre a redução da mortalidade. Recentemente, o estudo HOPE - The Heart Outcomes Prevention Evaluation³⁰ confirmou os benefícios do tratamento da hipertensão arterial na redução da doença coronária, das doenças cardiovasculares e na redução de novos casos de diabetes.

Estudos epidemiológicos publicados nas duas últimas décadas têm demonstrado a presença de aterosclerose na infância. A doença arterial coronária nos homens se apresenta mais cedo do que na mulher (diferença média de dez anos). Embora sejam diversas as razões para a proteção da mulher, entre 25 e 50% da redução do risco no sexo feminino resultam de alterações metabólicas favoráveis das lipoproteínas na pré menopausa.

Sua associação com a idade pressupõe que a correção dos fatores de risco tradicionais e mudanças no estilo de vida que possam interferir na história natural da doença.

O papel do colesterol na patogênese da aterosclerose foi considerado controverso até recentemente³¹, quando grandes estudos epidemiológicos mostraram nítida relação entre os níveis de colesterol sérico e doença arterial coronária. A dislipidemia passou a ser considerada (depois da idade) importante fator preditivo para doença arterial coronária. Vários estudos entre os quais

MRFIT e o Framingham Heart Study³² mostraram, em 1984, forte associação entre baixos níveis de HDL e risco de doença cardiovascular, levando à sua aceitação como fator de risco independente para doença arterial coronária em ambos os sexos. Entretanto, apesar da comprovada associação entre HDL colesterol e doença arterial coronária, seus mecanismos fisiopatológicos não estão bem estabelecidos. Acredita-se que o HDL atenua a aterogenicidade do LDL colesterol, quando níveis baixos são diretamente aterogênicos

A presença de partículas pequenas e densas de LDL colesterol, associada a níveis elevados de triglicérides e baixos de HDL, tem sido considerada como fator de risco.³³ O papel dos triglicérides como fator de risco para doença arterial coronária, ainda é controverso necessitando de estudos epidemiológicos com base na metodologia científica. O aumento dos triglicérides está freqüentemente associado a situações com potencial aterogênico como diminuição da fração HDL-colesterol, presença de LDL mais densas e conseqüentemente mais oxidadas, diabetes e aceleração do processo aterogênico aumentando a atividade dos fatores de coagulação. Na realidade, a LDL é um constituinte normal de células e tecidos e é fisiologicamente transportada por macrófagos, não sendo naturalmente patogênica e tornando-se agressiva somente quando modificada.³⁴ Além de desregular a fagocitose pelos macrófagos a LDL modificada se torna tóxica para a célula endotelial. Liberando citoquinas, torna-se quimiotática para macrófagos plasmáticos (monócitos) ou teciduais (células musculares lisas da camada média) e neutrófilos; o macrófago ingurgitado de LDL modificada (célula esponjosa), perde sua mobilidade e fica retido na íntima, perdendo sua função removedora de gordura.

A LDL pode ser modificada por mecanismos como a oxidação e a

glicosilação.^{35,36} Estudos epidemiológicos e em prevenção primária e secundária como o 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mostram que a redução do LDL colesterol leva à redução da morbidade e mortalidade.³⁷ A lipoproteína (a) Lpa é rica em colesterol e tem sido associada à aterogênese em homens e mulheres da raça branca, embora não exista consenso na literatura sobre ser ou não a Lpa fator de risco isolado para a aterosclerose. Seu envolvimento na aterosclerose poderia ocorrer por ser análoga à LDL, ou por ser predisponente à trombose, apresentando-se como um elo entre dois sistemas intimamente relacionados com o processo aterosclerótico, que são a coagulação e o transporte de lípidos.³⁸

O estudo de Framingham aponta ainda o diabetes como importante fator de risco independente para a doença coronária. A hiperglicemia leva à glicosilação das LDL, tornando-as agressivas ao endotélio e a outras células. Pacientes diabéticos apresentam maior incidência de aterosclerose nos grandes e pequenos vasos e maior taxa de complicações do que os não diabéticos.

1.3. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

O ateroma foi descrito há 150, quando, em meados do século XIX, Virchow, aceitando a teoria da insudação, interpretava o depósito de gorduras na íntima das artérias como uma simples passagem de substâncias gordurosas do plasma através da parede endotelial. Naquela mesma época, o patologista alemão Rokitanski, adepto da teoria da incrustação, considerava o depósito de gordura secundário no processo ateromatoso, onde a alteração primária seria a deposição de fibrina e plaquetas na superfície endotelial, alterando o endotélio e

permitindo a passagem da gordura plasmática para a íntima. Na segunda metade do século XX, Ross e Clomset retomaram a lesão endotelial como ponto de partida para a aterogênese, criando a teoria da injúria como reação endotelial.³⁹ Por várias décadas o endotélio vascular foi considerado como uma camada unicelular, barreira semipermeável entre o sangue e o interstício.

A disfunção endotelial foi caracterizada pela primeira vez em humanos em 1986 por Ludmer e cols.⁴⁰ Em situações fisiológicas o endotélio mantém o tônus vasomotor reduzido, prevenindo a adesão de leucócitos e plaquetas e inibindo a proliferação de células musculares lisas vasculares. Na disfunção endotelial, entretanto, parece desempenhar papel patogênico no desenvolvimento inicial da aterosclerose e de síndromes coronárias instáveis, estando associado aos fatores de risco para doença aterosclerótica, presente mesmo antes de que o comprometimento vascular seja evidente.^{41,42} Como resultado da injúria do endotélio, monócitos sanguíneos são quimiotaticamente atraídos para a parede da artéria, penetrando no espaço subendotelial onde, através de complexos processos, se transformam em macrófagos. Esses macrófagos incorporam grandes quantidades de partículas de LDL oxidadas e se transformam em células espumosas, que constituem a primeira lesão detectável, química e microscopicamente, decorrente do depósito de lipídeos na íntima da artéria. Posteriormente continua a migração de monócitos para a íntima e passam a migrar células musculares lisas, a partir da camada média. Acumulam-se gotículas de lipídeos, que assumem o aspecto de células espumosas, vistas macroscopicamente como estrias gordurosas. Com a evolução do processo nem todas as LDL modificadas são englobadas por macrófagos e parte delas permanece depositada na matriz extracelular sob a forma de grupos de gotículas

de gordura, formando os ateromas que levam a intensa desorganização da íntima e ao espessamento da parede arterial, visto a olho nu. A evolução do processo e a formação de tecido conjuntivo fibroso (fibroateroma) constituem a lesão básica da aterosclerose.⁴³

O papel causal da oclusão trombótica coronariana no infarto agudo do miocárdio foi postulado no início do século XX. Apenas recentemente investigações clínicas e patológicas elucidaram a inter-relação entre parede do vaso, plaquetas e formação do trombo no desencadeamento do evento isquêmico coronariano.^{44,45,46} A aterosclerose coronariana não complicada por trombose é, freqüentemente, uma doença benigna. Entretanto, complica-se na presença de trombose aguda, podendo precipitar quadros de angina instável, infarto agudo do miocárdio e até morte súbita. O mecanismo responsável pela súbita transformação de uma doença estável em uma condição que predispõe a risco de vida é a ruptura da placa aterosclerótica, associada a trombose local. O risco da ruptura da placa, ligado diretamente à sua vulnerabilidade, é a trombogênese local, fator de maior relevância do que o grau de estenose e o tamanho da placa.⁴⁵

1.4. MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A aterosclerose é considerada atualmente como uma doença inflamatória que ocorre como resposta a um dano. Registra-se um acúmulo de evidências sobre o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose e na ocorrência de eventos aterotrombóticos, como determinante de síndromes coronárias e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. A aterosclerose passa, então,

gradualmente, de um modelo de doença crônica degenerativa e exclusiva de pacientes idosos, para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, que pode estar presente desde a infância.^{47,48} A inflamação da placa aterosclerótica é fator importante na sua instabilidade, embora a causa dessa inflamação ainda não tenha sido esclarecida, atribuindo-se responsabilidade às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas e ao fator tecidual no desenvolvimento da ruptura e trombose da placa.^{49,50} Alguns marcadores inflamatórios (proteína-C-reativa titulada (PCR-t), fibrinogênio, proteína sérica amilóide A, citocinas e o comportamento de células do sangue periférico envolvidas na inflamação, como leucócitos, linfócitos e monócitos) vêm sendo intensamente estudados nos portadores de angina estável e instável, infarto agudo do miocárdio, doenças isquêmicas cerebrovasculares e doenças arteriais periféricas, a partir do avanço tecnológico que permite a determinação da concentração sérica de tais parâmetros.^{51,52,53}

Os marcadores de inflamação são considerados fatores emergentes de risco cardíaco e podem ser potencialmente utilizados na estratificação clínica e na prevenção primária e secundária da aterosclerose. A PCRt é considerada como um marcador inflamatório de especial interesse, devido à facilidade de determinação da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica. Sua validade tem sido estudada desde 1957, a partir de estudos experimentais, transversais, retrospectivos, de casos e controles e em coortes prospectivas, em que a PCRt foi utilizada como marcador inflamatório.^{54,55} Aceita-se sua utilização na detecção de indivíduos expostos a um risco de evento isquêmico agudo, podendo ser incluído no perfil lipídico para estratificar pacientes com risco de eventos futuros.

A PCRt é produzida no fígado e liberada após a estimulação pela interleucina-6 (IL-6) da citocina pró-inflamatória. O risco relativo ajustado para a ocorrência de um evento cardiovascular futuro, a cada quintil aumentado de PCRt, é de 26% nos homens e 33% nas mulheres, persistindo a associação com o risco cardíaco na presença de tabagismo, história familiar, hiperlipidemia, diabetes, hipertensão, insuficiente atividade física e inadequado índice de massa corpórea.⁵⁶ A elevação dos níveis de PCRt é um preditor independente de evolução adversa nos pacientes com angina instável ou infartos sem onda Q, caracterizando-se como um importante marcador de inflamação vascular subclínica crônica e risco cardiovascular, com valor de risco preditivo positivo independente e adicional às dosagens de lípides plasmáticos e presença de outros fatores de risco bem estabelecidos.

Outros marcadores inflamatórios têm sido avaliados em estudos moleculares epidemiológicos para a doença aterosclerótica. Nas suas formas clínica e sub-clínica e na prevenção da ocorrência de eventos adversos futuros, podem se apresentar as proteínas de fase aguda, que se alteram sob ação das citocinas, a interleucina-1(IL-1), fator de necrose tumoral-alfa (TNF), interferon-gama (IFN) e interleucina-6 (IL-6). Mudanças nas concentrações plasmáticas dessas proteínas refletem a presença e a intensidade de um processo inflamatório.⁵⁷ A IL-6 é o estímulo mais importante para produção de proteínas na fase aguda pelos hepatócitos, causando aumento dos níveis circulantes de proteína C reativa e fibrinogênio.

Analisando-se o valor prognóstico dos marcadores inflamatórios na doença arterial coronária, percebe-se que os níveis séricos de TNF aumentam durante a isquemia aguda, sem que se possa afirmar, todavia, que os níveis aumentados

de TNF na fase estável pós infarto do miocárdio estão associados a risco aumentado de eventos coronarianos recorrentes. Trabalhos publicados recentemente mostraram independência entre as elevadas concentrações plasmáticas em pacientes pós infarto agudo do miocárdio e outros fatores de risco. A IL-6 possui papel importante na inflamação e na lesão tecidual, mas as evidências epidemiológicas são esparsas. Alguns estudos mostraram que o aumento das concentrações de IL-6 foi maior entre homens que apresentavam infarto do miocárdio do que naqueles que não apresentaram infarto, sendo que o risco de infarto no futuro aumentava de acordo com os quartis de medidas (para cada aumento de quartil houve acréscimo de 38% no risco para eventos, independente de ajuste para outros fatores de risco).

Estudou-se o valor prognóstico da proteína C reativa na doença arterial coronária, podendo-se perceber que, na angina instável, o estado pro inflamatório é um fator determinante na evolução, a curto prazo, reforçando a importância da inflamação nas síndromes isquêmicas agudas.⁵⁸ Um estudo de longo prazo, prospectivo, utilizando casos e controles, envolvendo mulheres na menopausa, mostrou que a proteína C reativa foi o preditor mais poderoso para riscos cardiovasculares.⁵⁹ A associação entre níveis basais de proteína C reativa e o risco de infarto agudo do miocárdio no futuro foi observado também no homem.

Parece haver, portanto, consenso sobre a associação entre marcadores inflamatórios e a doença arterial coronária, com interpretações diversas sobre a relação causa-efeito na aterosclerose, deixando claro, entretanto, que os marcadores inflamatórios podem participar ativamente na fisiopatologia da aterosclerose ou representar o processo aterosclerótico em progressão. Aceita-

se assim a proteína C reativa como capaz de induzir aumento da expressão do fator tecidual (causa da aterosclerose) ou de representar o processo inflamatório em andamento (efeito da aterosclerose).

Diversos estudos se sucederam, mostrando a presença de novos marcadores. O CD40, uma molécula reguladora de sinais imunológicos, foi identificada junto com seu receptor, em células de lesões ateroscleróticas. Além de ativar o fator tecidual, modulou funções de monócitos e macrófagos, críticas para as manifestações clínicas do ateroma.⁶⁰ A identificação recente de macrófagos ativados na placa vulnerável, a associação de proteína C reativa e os níveis de interleucina-6 sugerem participação inflamatória crucial.

O leucograma anormal registrado logo após o IAM foi descrito por Libman, em 1916. Em 1933 Scherck afirmou que o IAM era acompanhado do aumento posterior da velocidade de hemossedimentação, com duração maior do que na elevação do leucograma.

Diversos estudos básicos e clínicos demonstraram que a aterosclerose é caracterizada por uma infiltração celular composta de linfócitos e monócitos que podem gerar alteração na temperatura local dentro do leito coronariano. O processo inflamatório altera a termogenicidade local e tem sido correlacionado com a densidade das células derivadas da linha celular. Outras publicações mostraram a relação do aumento dos valores de células sangüíneas brancas nos pacientes com doença arterial coronária em relação à população de pacientes utilizados como controle.^{61,62,63} Recentemente foi relatada associação entre a elevação da contagem de leucócitos e doença arterial coronária, podendo-se citar o estudo GRACE, sobre síndrome coronária aguda.⁶⁴

Associa-se a leucocitose às síndromes coronárias agudas e à angina

estável sem, entretanto, mostrar relação entre leucocitose e monocitose em pacientes com angina estável e infarto agudo do miocárdio.

Considerando-se que a inflamação e ativação das células do sistema imunológico têm participação importante na patogênese da aterosclerose, aceita-se a associação significativa entre diferentes marcadores plasmáticos e a doença arterial coronariana, relacionada direta ou indiretamente aos tradicionais fatores de risco.

Assumindo que a elevação na contagem de leucócitos e monócitos esteja associada à doença arterial coronária estável e instável, este trabalho pretende analisar o leucograma de pacientes com DAC, com angina estável e instável (IAM) em relação a outros fatores de risco.

2. OBJETIVOS

Definem-se como objetivos do trabalho:

- Analisar o leucograma nos grupos de casos e de controle, buscando diferenças nos valores de leucócitos e de monócitos;
- Identificar os fatores de risco tradicionais presentes na população estudada, relacionando-os com a doença arterial coronária e com os marcadores de risco selecionados (leucócitos e monócitos).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um trabalho descritivo e analítico realizado sobre uma coorte de pacientes inscritos na Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, hospital público terciário. Daquela população de estudo foram selecionados 231 pacientes não diabéticos com idades entre 15 e 88 anos (155 homens e 76 mulheres) atendidos no período compreendido entre abril de 1997 e janeiro de 1998.

Esta amostra se dividiu em:

- GRUPO 1 ou Grupo Controle (88 indivíduos);
- GRUPO 2 (Casos), com doença coronariana (DAC) (143 indivíduos), subdividido em:

GRUPO 2a: 54 indivíduos com angina estável assintomática, sem infarto agudo do miocárdio comprovação diagnóstica por exames complementares;

GRUPO 2b: 89 indivíduos com infarto agudo do miocárdio em fase aguda com comprovação diagnóstica

3.1 - Critérios de Inclusão

3.1.1. Seleção do grupo Controle: Os 88 pacientes que fizeram parte do Grupo Controle foram recrutados, em parte, entre indivíduos com baixa probabilidade de doença arterial coronariana, assintomáticos, sem fatores de risco para DAC, com eletrocardiograma de repouso e esforço compatíveis com a normalidade. Também foram agregados indivíduos com artérias coronárias e ventriculografia esquerda normais ao cateterismo cardíaco e cinecoronariografia

com resultados normais, embora apresentassem precordialgia atípica, selecionados aleatoriamente dentre os pacientes do ambulatório de cardiologia e hemodinâmica do INCOR.

3.1.2. Seleção do grupo com angina estável: Nos 54 casos a doença coronária foi documentada angiograficamente em pacientes assintomáticos ou portadores de angina estável típica aos grandes ou médios esforços (classes I e II da Canadian Cardiovascular Society).⁶⁵ Na ausência de antecedentes de infarto do miocárdio o diagnóstico de DAC estável se baseou na presença de angina estável, típica, com eletrocardiograma de esforço positivo (infradesnivelamento do segmento ST maior ou igual a 1mm).

3.1.3. Seleção do grupo de pacientes com infarto do miocárdio: Este grupo foi composto por 89 pacientes com ou sem supradesnivelamento de ST, internados na unidade de emergência do Instituto do Coração na fase aguda, cujo diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foi baseado na presença de dois ou mais dos critérios especificados:

- Dor típica, com mais de 20 minutos de duração;
- Aumento da enzima CK atividade maior que 25 U/L;
- Presença de supradesnivelamento do segmento ST \geq 1mm em pelo menos duas derivações frontais ou \geq 2mm em pelo menos duas derivações precordiais no eletrocardiograma de repouso;
- Aparecimento de novas ondas Q no eletrocardiograma de repouso.

3.2 - Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes com as características acima mencionadas, apresentando história previa de diabetes melito (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl), insuficiência renal crônica (creatinina sérica ≥ 2.0 mg/dl), insuficiência hepática, doenças endócrinas, hematológicas, respiratórias ou metabólicas clinicamente significativas e neoplasias.

3.3 - Avaliação clínica e exame físico

Utilizando formulário específico (anexo B), uniformemente preenchido por médicos do serviço, foram registrados os dados clínicos: idade, sexo, raça, peso, altura, índice de massa corpórea, pressão arterial e fatores de risco para doenças cardiovasculares (valores de colesterol total, triglicérides, glicemia, dosagem do fibrinogênio, tabagismo, HDL colesterol LDLcolesterol, Lpa, APO A1., APO B e ácido úrico). As pressões sistólica e diastólica foram determinadas por duas medidas consecutivas com intervalo de cinco minutos .O índice de massa corpórea foi calculado a partir da equação: peso corpóreo (quilogramas) dividido pelo quadrado da altura (metros). As amostras de sangue foram obtidas após jejum noturno de 12 horas em todos os indivíduos e avaliadas por uma única bioquímica no laboratório clínico do INCOR. Os pacientes ficaram em abstinência de fumo por 12 horas e a coleta se realizou no período entre 7.30.e 9.30 da manhã. Todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiografia de repouso e de esforço, após a avaliação clínica inicial. O eletrocardiograma de repouso foi realizado após cinco minutos de repouso, sempre no mesmo local e com o mesmo operador.

3.4 - Definição de fatores de risco para doença coronária

Foram considerados como fatores de risco para a doença coronária:

- **Tabagismo:** hábito de fumar mais de cinco cigarros por dia ou ser fumante há mais de seis meses;
- **Dislipidemia:** níveis séricos de triglicérides maior que 200mg/dl e/ou colesterol total maior que 240mg/dl e/ou HDL-colesterol abaixo de 35mg/dl para o sexo masculino e 40mg/dl para o sexo feminino e/ou LDL-colesterol acima de 130mg/dl para pacientes controle e LDL-colesterol acima de 100mg/dl para pacientes com DAC;
- **Diabete melito:** níveis de glicose no sangue acima de 126mg/dl após jejum noturno de 12 horas;
- **Hipertensão arterial sistêmica:** segundo o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (1998), pressão arterial diastólica entre 90 e 99mm/Hg (estágio I), entre 100 e 109 mmHg (estágio II) e maior ou igual a 110mmHg (estágio III). Presença de antecedentes familiares (pais e irmãos com história de doença coronária) idade menor que 55 anos para os homens e menor que 65 anos para as mulheres.⁶⁶

3.5 - Análise eletrocardiográfica

3.5.1. O eletrocardiograma de repouso foi registrado nas 12 derivações, utilizando-se aparelho Hewlett Packard, modelo 1700A de acordo com os critérios convencionais.

3.5.2. O Eletrocardiograma de esforço foi realizado segundo o Consenso Nacional de Ergometria de 1995.⁶⁷ Utilizou-se a esteira rolante de rampa móvel

MAT 2100, acoplada ao sistema ML 8000 *Stress Test System*, da Fukuda Denshi Co.Ltd. Adotou-se o protocolo de Ellestad,⁶⁸ com o registro de 12 derivações clássicas simultâneas (Quadro 1).

Quadro 1- Protocolo máximo de Ellestad em esteira rolante

Estágio	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	Tempo (min)	METs*	Tempo Total (min)	VO2 ml/min/kg
1	1,7	10	4	3	15	15
2	3,0	10	6-7	5	25	25
3	4,0	10	8-9	7	35	35
4	5,0	10	10-12	9	45	45
5	5,0	15	13-15	11	55	55
6	6,0	15	16-30	13	65	65

* METs= equivalente metabólico =3.5ml O₂/kg.min

As medidas da pressão arterial foram realizadas a cada 60 segundos de forma automática, através do aparelho Colin, modelo STPB 780, acoplado ao software do ML 8000.

O diagnóstico de isquemia miocárdica (resposta positiva) foi baseado na presença de infradesnivelamento do segmento ST, de morfologia horizontal e/ou descendente, igual ou maior a 1mm para o sexo masculino e 2mm para o feminino, ou infradesnivelamento do segmento ST ascendente com o ponto Y maior ou igual a 2mm para homens e 3mm para mulheres. Foi também considerado como resposta positiva o supradesnivelamento de ST maior que 1mm.

3.6 - Exames laboratoriais

A coleta de sangue foi feita pela manhã, após jejum de 12 horas e as dosagens foram realizadas pelo Laboratório Clínico do Instituto do Coração e

analisadas pelos seguintes métodos:

3.6.1. Hemograma: Contagem eletrônica automatizada para eritrócitos (normal, em milhões/mm³, de 4,2 a 5,2 nas mulheres e de 4,6 a 6,2 nos homens); hemoglobina (normal, de 12g %a 16g% para as mulheres e de 14g% a 17g% para os homens); hematócrito (normal entre 37% e 47% nas mulheres e entre 40% e 54% nos homens); plaquetas (normal de 150 a 350mil/mm³) e glóbulos brancos (normal de 5.000 a 10.000/mm³). A contagem global e diferencial de eritrócitos, leucócitos e plaquetas; a determinação do hematócrito e a dosagem da hemoglobina foram realizados em equipamento automatizado modelo STKS marca Coulter. A contagem diferencial de leucócitos manual foi realizada quando indicado por aparelho e/ou de acordo com os parâmetros: monócitos maior ou igual a 20%, basófilos >e igual a 3% eosinófilos >e igual a 40% e linfócitos >e igual a 50% em adultos. Os esfregaços do sangue total foram corados pelo Leishman e a leitura realizada em microscópio óptico Olympius.

3.6.2. glicemia: Foi usado o método enzimático em ultravioleta, aceitando-se como normais valores entre 70 e 115mg/dl; utilizou-se Kit da marca Roche em equipamento automatizado Cobas Integra 700 F Hoffmann – La Roche Ltda. Diagnostics Division, Basiléia, Suíça.

3.6.3. fração MB da creatinoquinase (normal até 10U.I) Foi obtida pelo método imunoenzimático, com Kit marca Roche, em equipamento automatizado Cobas Mira, marca Roche, nos pacientes com hipótese diagnóstica de infarto agudo do miocárdio.

3.6.4 perfil lipídico: O Triglicérides (normal até 200mg/dl) e o colesterol

(normal até 200mg/dl) foram determinados pelo método calorimétrico e enzimático de rotina marca Roche em equipamento Cobas Integra 700. Os níveis de HDL colesterol (normal acima de 35mg/dl) foram determinados através da precipitação seletiva com uso de cloreto de magnésio e ácido fosfotungstístico com Kit marca Roche em equipamento Cobas Integra 700, e o LDL colesterol (normal até 130mg/dl) através da fórmula de Freidewald: $LDL=CT-[HDL+TG/5]$, observando-se níveis de triglicérides inferiores a 400mg/dl para o cálculo. A apolipoproteína A (normal entre 1,15 e 1,90g/l nos homens e entre 1,15 e 2,20g/l nas mulheres) e apolipoproteína B (normal entre 0,70 e 1,60 nos homens e entre 0,60 e 1,50 nas mulheres) foram obtidas pelo método da imunotubidimetria, determinadas com Kit marca Roche em equipamento automatizado Cobas Integra 700 La Roche Ltda Diagnostics Division, Basileia, Suíça.

3.6.5 fibrinogênio: Foi utilizado o método de Clauss em equipamento automatizado modelo MTX, marca Organon (normal de 190 a 450mg/dl).

3.6.6 lipoproteína A Ipa (normal até 25mg/dl) foi determinada pelo método imunoturbidimétrico através de Kit da marca Diasorim em equipamento Cobas mira.

3.7 - Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco foi realizado no serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração do HCFMUSP, através da técnica de Sones e Shirley.⁶⁹ A análise do cateterismo foi realizada por pelo menos dois cardiologistas experientes. Foram feitas imagens múltiplas dos sistemas coronários direito e

esquerdo, nas projeções oblíquas anterior esquerda e direita. Projeções adicionais foram feitas a critério do hemodinamicista, analisando-se:

- Ventrículo esquerdo: avaliação qualitativa da função ventricular, classificada em: (1) normal; (2) alterações (discinesias, acinesia e hipocinesia) regionais da contratilidade; e (3) disfunção global.
- Coronárias subpericárdicas: As artérias coronárias subpericárdicas (diagonais da descendente anterior, descendente ou ventricular posteriores da coronária direita e marginais da circunflexa) foram classificadas, segundo o número, em: normal, uniarterial, biarterial, triarterial e tronco de coronária esquerda (TCE); segundo o processo aterosclerótico, com mais de 50% de redução do lúmen vascular, quando comparado com o segmento normal mais próximo.

3.8 - Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pela comissão Científica do Instituto do Coração e de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em documento 429/03/08, de 12 de junho de 2003, sob o título *Leucocitose e monocitose são marcadores de risco para a doença arterial coronária* detalhado no processo SDC 872/93/67.

Depois de esclarecidos detalhadamente sobre o projeto de pesquisa, seus riscos e benefícios, permaneceram como parte do estudo aqueles pacientes que assinaram o termo de consentimento (anexo A).

3.9 - Descrição da Análise Estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio-padrão e as variáveis categóricas foram representadas por proporções. As primeiras foram comparadas entre dois grupos por teste t de Student e entre três grupos por análise de variância (ANOVA). As variáveis categóricas foram comparadas entre grupos por teste do qui-quadrado. Utilizou-se análise de regressão logística para determinar as variáveis independentemente associadas à presença de doença arterial coronária e análise de regressão multinomial na avaliação das variáveis que independentemente se associam à distinção dos três grupos analisados (controle, AE e IAM).

Para a realização dos estudos estatísticos foram utilizados os programas SAS versão 6.12 (SAS Institute Inc.,1996) e SPSS versão 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Definiu-se previamente pela aceitação de um nível de significância estatística onde $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Comparação dos Resultados entre os Grupos Controle e Doença Arterial Coronariana

4.1.1. Características Clínicas

Os dados da Tabela 1 mostram que o grupo de indivíduos com doença arterial coronariana se assemelha ao grupo controle em relação à idade, índice de massa corpórea, nível de pressão diastólica e hábito de tabagismo. Percebe-se discreta tendência a maior número de homens no grupo com doença coronariana ($p=0,081$).

TABELA 1:

DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS SEGUNDO CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

	<i>Controle</i>		<i>DAC</i>		<i>P</i>
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
Idade	58	11	58	13	0,77
IMC	27	4,8	27	3,7	0,94
PAD	86	13	87	15	0,46
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
Gênero masculino	53	60	102	70	0,08
Tabagismo	23	12	39	21	0,75
Hipertensão	23	26	56	39	0,098
Antecedentes familiares	26	29	41	30	0,89

Valores de p se referem à comparação por teste t de Student para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. DP: desvio padrão; n : número de indivíduos; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica.

4.1.2. Perfil Lipídico e Bioquímico

A leitura da Tabela 2 não mostra diferença entre os grupos em relação ao colesterol total e LDL-colesterol. O grupo DAC apresentou menores

concentrações de HDL-colesterol e apoproteína AI ($p=0,001$ e $p=0,03$ respectivamente) e maiores concentrações de VLDL-colesterol e triglicérides (respectivamente $p=0,006$ e $p=0,01$), em relação ao controle. As médias de glicemia e de fibrinogênio foram semelhantes e percebe-se concentração não significativa de ácido úrico no grupo controle.

**TABELA 2:
DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS NO DESENHO DO PERFIL
LIPÍDICO E BIOQUÍMICO DOS PACIENTES**

	<i>Controle</i>		<i>DAC</i>		<i>P</i>
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
Colesterol total	204	47	209	52	0,48
HDL- colesterol	47	13	40	13	0,001
VLDL- colesterol	28	13	33	15	0,006
LDL- colesterol	129	40	133	41	0,4
Triglicérides	144	71	178	112	0,01
Lipoproteína(a)	31	27	40	31	0,06
Apolipoproteína AI	1,5	0,3	1,4	0,3	0,03
Apolipoproteína B	1,3	0,3	1,4	0,3	0,06
Glicemia	103	23	104	28	0,75
Fibrinogênio	366	73	385	99	0,13
Ácido úrico	5,8	1,6	6,2	1,6	0,08

Valores de p se referem à comparação por teste t de Student para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. DP: Desvio padrão.

4.1.3. Hemograma

A Tabela 3 permite a afirmação de que o número de leucócitos foi 24% maior no grupo portador de doença coronariana ($p=0,001$), devido à maior presença de neutrófilos (26%; $p=0,001$) e monócitos (20%; $p=0,001$). Não houve diferença na contagem de linfócitos entre os grupos.

TABELA 3:

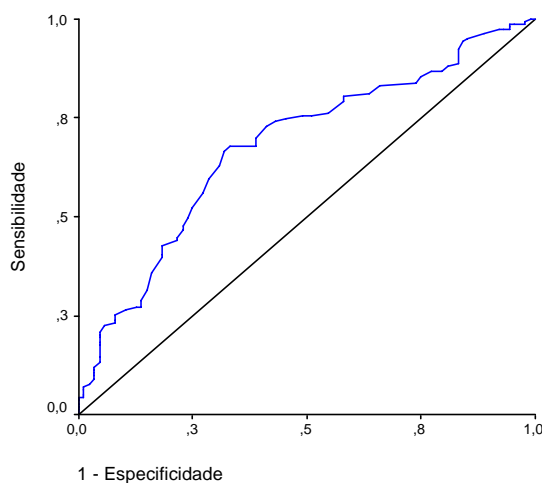
DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO AOS VALORES ENCONTRADOS NO HEMOGRAMA

	<i>Controle</i>		<i>DAC</i>		<i>P</i>
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
Leucócitos	6406	1712	7926	3340	0,001
Neutrófilos	3765	1279	4754	2146	0,001
Bastonetes	60	129	142	257	0,001
Segmentados	1274	2060	2230	3100	0,005
Eosinófilos	248	259	328	383	0,08
Basófilos	41	38	40	45	0,82
Linfócitos	1832	599	2094	1782	0,18
Monócitos	515	204	617	223	0,001
Plaquetas	217.171	67.405	224.140	64.194	0,43
Hemoglobina	14	1,5	14	1,6	0,85
Hematócrito	42	4,2	42	4,3	0,80

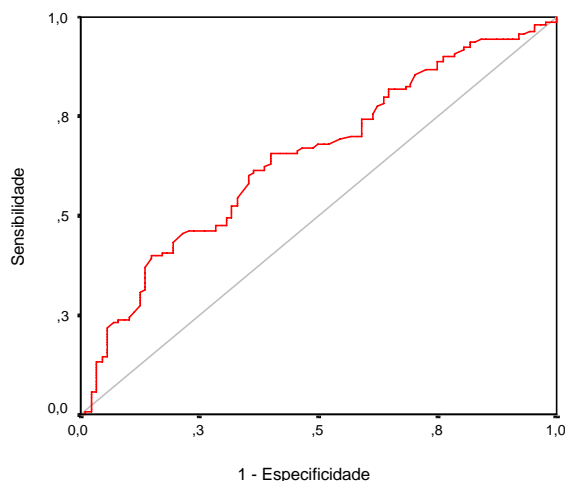
Valores de p se referem à comparação por teste *t* de Student para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. DP: Desvio padrão.

A distribuição dos valores referentes ao leucócitos na curva de ROC mostra diferenças significativas entre os grupos controle e DAC 0,680 [0,610 ; 0,751]. O mesmo se dá em relação aos monócitos (0,65; 95% IC 0,57-0,72).

Curva ROC dos leucócitos controle x DAC



Curva ROC dos pacientes dos grupos Controle e DAC (monócitos).



A área sob a curva acima é de 0,647 [0,575 ; 0,719]. Estes resultados indicam que a quantidade de Monócitos diferencia razoavelmente os pacientes dos grupos Controle e DAC.

4.2. Comparação dos Resultados entre os Grupos Controle, Angina Estável e Infarto Agudo do Miocárdio

4.2.1. Características Clínicas

O grupo de pacientes portadores de angina estável (AE) reuniu pacientes com idade mais avançada ($p = 0,001$), que decresceu nos grupos controle que apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM), sucessivamente. Foi maior a frequência de pacientes do gênero masculino no grupo IAM, seguido pelo grupo de angina estável ($p=0,07$). Os grupos são, portanto, considerados heterogêneos em relação às características demográficas estudadas. Registrou-se maior frequência de indivíduos tabagistas no grupo IAM ($p=0,002$). Não se encontraram diferenças significativas em relação ao índice de massa corporal, nos três grupos ($p=0,83$), nem quanto à medida da pressão arterial diastólica registrada na admissão ($p=0,16$). Estes dados podem ser conferidos na leitura

da Tabela 4.

TABELA 4:
DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A IDADE, O IMC, A PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA, O GÊNERO E O HÁBITO DE FUMAR

	<i>Controle</i>		<i>Angina Estável</i>		<i>IAM</i>		<i>P</i>
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
Idade	58	11	63	12	54	13	0,001
IMC	27	4,8	27	4,2	27	3,4	0,83
PAD	86	13	85	14	89	16	0,16
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>P</i>
Gênero Masculino	53	60	38	64	64	76	0,07
Tabagistas	23	12	7	12	32	38	0,002

Valores de p se referem à comparação por ANOVA para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. DP: desvio padrão; n: número de indivíduos; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica.

4.2.2. Perfil Lipídico e Bioquímico

A análise da Tabela 5 mostra que a avaliação do perfil lipídico não aponta diferenças significativas entre os grupos, em relação ao colesterol total ($p=0,01$). Entretanto, a medida de HDL-colesterol foi menor no grupo IAM, seguido pelo grupo AE ($p=0,001$); a medida de apolipoproteína A I foi maior no grupo IAM ($p=0,004$). As concentrações de triglicérides e VLDL-colesterol foram maiores no grupo IAM, e em seguida no grupo de angina estável ($p=0,01$). Não se registrou diferença significativa nas outras frações lipídicas (apolipoproteína B e lipoproteína A).

A avaliação bioquímica mostrou maior concentração de ácido úrico no grupo IAM, quando comparado aos outros grupos ($p = 0,02$). As taxas de glicemia e de fibrinogênio foram semelhantes entre os grupos ($p=0,41$ e $0,22$ respectivamente).

TABELA 5:

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O PERFIL LIPÍDICO E A AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

	Controle		Angina Estável		Infarto do Miocárdio		P
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
Colesterol total	204	47	216,9	47	203	54	0,21
HDL - colesterol	47	13	43	16	38	9,8	0,001
VLDL - colesterol	28	13	33	15	34	15	0,02
LDL - colesterol	129	40	142	40	13	40	0,10
Triglicérides	144	71	163	80	189	130	0,01
Lipoproteína(a)	31	27	44	35	38	29	0,10
Glicemia	103	23	108	22	102	32	0,41
Apolipoproteína AI	1,5	0,3	1,5	0,3	1,3	0,3	0,004
Apolipoproteína B	1,3	0,3	1,4	0,3	1,4	0,4	0,11
Fibrinogênio	366	73	378	71	391	116	0,22
Ácido úrico	5,8	1,6	5,8	1,6	6,4	1,6	0,016

Valores de p se referem à comparação por ANOVA para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. DP: Desvio padrão.

4.2.3. Hemograma

A leucocitose se manifestou 34% maior no grupo de pacientes com IAM do que no grupo controle ($p < 0,001$), enquanto que no grupo AE esta diferença foi de 10% em relação ao grupo controle ($p = 0,04$). Quando comparados os grupos IAM e AE, a leucocitose foi 22% maior no primeiro ($p = 0,006$). Estes achados ocorreram principalmente às custas de diferenças nas contagens de neutrófilos e monócitos. A contagem de neutrófilos se apresentou maior nos grupos IAM (37%) e AE (12%) em relação ao grupo controle ($p < 0,001$ e $p = 0,07$, respectivamente). A diferença entre IAM e AE quanto aos neutrófilos foi de 23% ($p = 0,009$). Em relação à monocitose, houve diferença entre IAM e controle (30%; $p < 0,001$) e IAM e AE (22%; $p = 0,001$) e não houve diferença significativa entre os grupos AE e controle ($p = 0,35$). Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de linfócitos ($p = 0,2$) como se pode ver na Tabela 6.

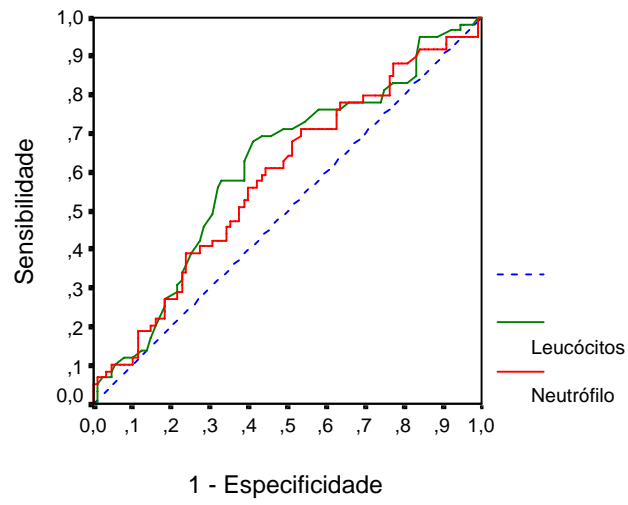
**TABELA 6:
DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO RESULTADOS DO HEMOGRAMA**

	Controle		Angina Estável		Infarto do Miocárdio		P
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Leucócitos	6406	1712	7015	1746	8566	3994	0,001
Neutrófilos	3765	1279	4197	1589	5145	2395	0,001
Bastonetes	60	129	93	200	176	286	0,002
Segmentados	1274	2060	1453	2355	2776	3440	0,001
Eosinófilos	248	259	317	364	336	397	0,21
Basófilos	41	38	38	41	41	48	0,88
Linfócitos	1832	599	1919	577	2217	2272	0,20
Monócitos	515	204	545	166	667	245	0,001
Plaquetas	217.170	67.405	219.322	65.815	227.524	63.207	0,56
Hemoglobina	14,1	1,5	14,4	1,4	13,9	1,7	0,26
Hematócrito	41,7	4,2	42,0	3,9	41,7	4,5	0,86

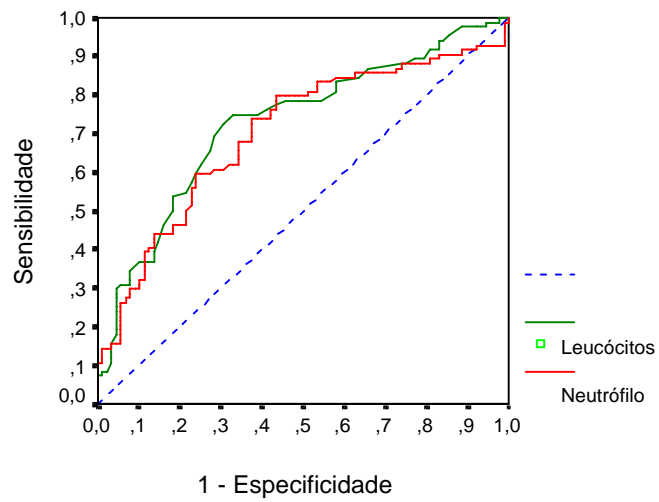
Valores de p se referem à comparação por ANOVA para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. DP: Desvio padrão.

A área sob a curva de ROC produzida pela distribuição dos dados relativos à leucocitose nos grupos controle e IAM e nos grupos controle e AE mostrou significância (0,73; 95% IC 0,65-0,80 e 0,61; 95% IC 0,52-0,71 respectivamente). A visualização da curva de ROC mostra significância também na diferenciação entre os grupos controle e IAM, em relação aos monócitos (0,70; 95% IC 0,62-0,78), ao contrário da curva de distribuição nos grupos controle e AE (0,58; 95% IC 0,48-0,67).

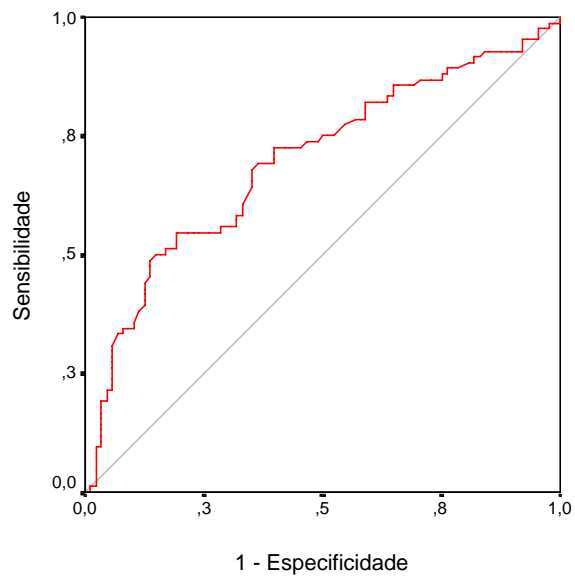
Controle x Angina instável (leucócitos)



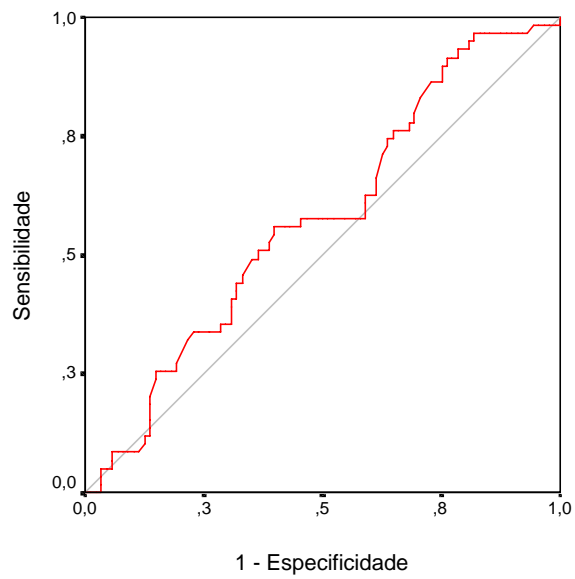
Controle x IAM (leucócitos)



Curva IAM versus Controle (monócitos)



Curva AE versus Controle (monócitos)



4.3. Análise Multivariada na Distinção dos Grupos Controle e Doença Arterial Coronária

As variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa foram colocadas no modelo de regressão logística. Tendo a *presença de doença arterial coronariana* como a variável dependente, este modelo incluiu as variáveis preditoras que foram estatisticamente significantes na análise univariada (contagem de monócitos e neutrófilos, concentração de HDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides). A contagem de bastonetes, segmentados, basófilos e eosinófilos estão representadas conjuntamente na contagem de neutrófilos, e devido a esta colinearidade não foram incluídas no modelo. Destas variáveis preditoras, apenas neutrófilos e HDL-colesterol mostraram associação independente com a presença de doença arterial coronária, tal como demonstra O Quadro 1.

**QUADRO 1:
RESULTADOS DA ANÁLISE MULTIVARIADA NA DISTINÇÃO DOS GRUPOS CONTROLE, ANGINA ESTÁVEL E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

	Valor de P	Odds Ratio	95% IC OR	
			Inferior	Superior
HDL-colesterol	.012	.971	.948	.993
Neutrófilos	.008	1.000	1.000	1.000
Monócitos	.537	1.000	.999	1.002
VLDL	.471	1.009	.985	1.034
Triglicérides	.716	1.001	.997	1.004

Buscando a razão pela qual a monocitose não representa uma variável independente, foram colocadas em um segundo modelo apenas as variáveis significativas relacionadas ao leucograma, ou seja neutrofilia e monocitose (Quadro 2). Nesta análise, a monocitose perdeu seu nível de significância estatística ($p=0,26$). Assim, a associação de monocitose e DAC não se mostra independente da neutrofilia, que por sua vez independe da monocitose ($p=0,004$).

**QUADRO 2:
ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À ASSOCIAÇÃO ENTRE
NEUTROFILIA E MONOCITOCITOSE**

	Valor de P	Odds Ratio	95% IC OR	
			Lower	Upper
Neutrófilos	.004	1.000	1.000	1.001
Monócitos	.263	1.001	.999	1.002

Afirma-se, portanto, que o único componente do leucograma que se associa de forma independente com DAC é a contagem de neutrófilos. Ao lado da neutrofilia, a concentração de HDL-colesterol foi outra variável com associação independente. O Quadro 3 representa o modelo final desta análise de regressão logística.

**QUADRO 3:
MODELO FINAL DA REGRESSÃO LOGÍSTICA NA DESCRIÇÃO DE
VARIÁVEIS PREDITORAS DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA**

	Valor de P	Odds Ratio	95% IC OR	
			Inferior	Superior
HDL-colesterol	.002	.966	.945	.987
Neutrófilos	.002	1.000	1.000	1.000

4.4. Análise Multivariada na Distinção dos Grupos Controle, Angina Estável e Infarto Agudo do Miocárdio

Tendo a estratificação do paciente em um dos três grupos (controle, AE ou IAM) como a variável dependente, este modelo incluiu as variáveis preditoras que foram estatisticamente significantes na análise univariada: Contagem de monócitos, neutrófilos, concentração de HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides., apolipoproteína A, ácido úrico e idade. A contagem de bastonetes, segmentados, basófilos e eosinófilos está representada conjuntamente na contagem de neutrófilos, e devido a esta colinearidade não foi incluída no modelo. Das variáveis preditoras, apenas neutrófilos, HDL-colesterol e idade se mostraram significantes na distinção dos grupos, como se vê no Quadro 4.

**QUADRO 4:
ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS PREDITORAS E
DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA**

Variáveis	Valor de P
Idade	.010
HDL-colesterol	.000
Neutrófilos	.000

Os resultados desta regressão logística referendam a análise feita anteriormente na busca de diferenciação da presença ou ausência de DAC, ressaltando o papel dos neutrófilos. O Quadro 5 apresenta os valores de significância para as variáveis idade, HDL e neutrófilos.

**QUADRO 5:
MODELO FINAL DA REGRESSÃO LOGÍSTICA NA DESCRIÇÃO DE
VARIÁVEIS PREDITORAS DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA**

Variáveis	Valor de P
Idade	.010
HDL-colesterol	.012
VLDL-colesterol	.857
Triglicérides	.951
Apolipoproteína A	.497
Ácido Úrico	.515
Monócitos	.712
Neutrófilos	.003

5. DISCUSSÃO

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Considerada como doença de etiologia multifatorial, a literatura científica relaciona a aterosclerose coronariana com diversos fatores de risco e alguns marcadores que, embora não preenchendo os critérios de causalidade, podem prever a maior incidência de eventos clínicos de natureza aterosclerótica. Entre estes, destacam-se a proteína C reativa titulada (PCR-t), o fibrinogênio, proteína sérica amilóide A, citocinas e células de sangue periférico envolvidas na inflamação como leucócitos e monócitos.^{70,71}

Desde as primeiras observações de depósitos gordurosos na íntima, os lípidos são vistos como os elementos principais na aterogênese. A vivência clínica e a literatura mostram infartados jovens com colesterol baixo e indivíduos com mais de 70 anos e colesterol alto vivendo sem manifestação de doença aterosclerótica.⁷² É sabido que o grau de lesão vascular e a extensão e intensidade do processo aterosclerótico não guardam relação com as taxas plasmáticas do colesterol, em particular com os níveis de LDL. Tem aumentado progressivamente o número de publicações sobre o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose, destacando-se estudos com marcadores inflamatórios na instabilização da placa aterosclerótica.^{73,74}

A aterosclerose pode ser considerada como um processo inflamatório em que as células vasculares desempenham importante papel na mediação de vários mecanismos imunoinflamatórios secundários à lesão endotelial, apresentando as células endoteliais que expressam moléculas de adesão em sua superfície e irão induzir células T e monócitos /macrófagos a aderirem à superfície endotelial vascular, migrando, subsequentemente, para o espaço

subendotelial. Os marcadores de risco são considerados fatores de risco emergentes e podem ser eventualmente utilizados na estratificação clínica e na prevenção primária e secundária da aterosclerose.⁷⁵

O infarto agudo do miocárdio (IAM) não era reconhecido como entidade clínica e sim como um diagnóstico *post mortem*, até 1912, quando Herrick afirmou que o evento nem sempre era fatal e poderia ser reconhecido ao longo da vida. O leucograma anormal durante o IAM foi descrito por Libman, em 1916, e valores aumentados do fibrinogênio e da proteína C reativa relacionados a DAC, foram descritos em 1957.⁷⁶ Os fatores de risco convencionais não respondem por todo o risco atribuível à doença aterosclerótica, fazendo-se necessárias novas pesquisas para novos fatores ou marcadores, que partam de conhecimentos quanto ao papel fisiopatológico da inflamação crônica na evolução, progressão e desestabilização da aterosclerose, responsável pela resposta inflamatória vascular.⁷⁷

As primeiras hipóteses sobre os mecanismos envolvidos na aterogênese surgiram a partir da metade do século XIX. Aceita-se ainda a teoria da patogênese da aterosclerose, proposta em 1856, acreditando-se que ocorra uma resposta à agressão do endotélio da artéria. A injúria endotelial é o evento inicial na formação da placa aterosclerótica e a aterosclerose pode ser considerada como uma resposta inflamatória protetora à agressão do endotélio. O endotélio vascular normal tem a capacidade de controlar o tônus vasomotor, inibir a atividade plaquetária, manter um balanço entre trombólise e fibrinólise e regular o recrutamento de células inflamatórias.⁷⁸ A incapacidade de manter essa homeostase é denominada disfunção endotelial, base fisiopatológica para o desenvolvimento da aterosclerose e da doença arterial coronariana - DAC.

A disfunção endotelial foi descrita em humanos em 1986 por Ludmer e Cols.⁷⁹ Diante de uma injúria ao endotélio, monócitos sangüíneos são quimiotaticamente atraídos para a parede da artéria, penetrando no espaço subendotelial, onde se transformam em macrófagos, e, incorporando grande quantidade de partículas LDL oxidadas, se transformam nas células espumosas que constituem a primeira lesão detectável química e microscopicamente do depósito de lípidos na íntima da artéria. Dá-se, então, a migração de monócitos para a íntima e de células musculares lisas, a partir da média, que também acumulam gotículas de lípidos e assumem o aspecto de células espumosas, localizando-se na íntima e transformando-se em estrias gordurosas.⁸⁰ Os leucócitos podem ser ativados por lesão tecidual (necrose ou isquemia) na presença de LDL-colesterol oxidada, ou pela presença de agente infeccioso na parede vascular ou em qualquer sítio orgânico. Estas células expressam moléculas de adesão em sua superfície, que irão induzir células T e monócitos/macrófagos a aderirem à superfície endotelial vascular e subseqüentemente migrarem para o espaço subendotelial.

Este estudo, primeiro realizado no Brasil envolvendo uma coorte de indivíduos com doença arterial coronária (DAC) reagrupados segundo o diagnóstico de angina estável e de infarto agudo do miocárdio e comparados a um grupo controle (sem DAC), pretende confirmar a presença de diferença no leucograma, em relação aos dois grupos, com ênfase nos valores de leucócitos e de monócitos, considerados que seriam tais valores como marcadores de risco para doença arterial coronária. A proposta visa também a identificação dos fatores de risco tradicionais, relacionando-os com a doença arterial coronária.

5.2. FATORES DE RISCO TRADICIONAIS

A população abordada por este estudo foi considerada heterogênea em relação à idade, concentrando-se pacientes com idade mais avançada no grupo com angina estável (AE), quando comparado com os demais grupos. Na comparação entre o grupo com doença arterial coronária e o grupo controle a distribuição etária não apresenta diferenças significativas.

Foi significativamente maior a frequência de pacientes do gênero masculino no grupo IAM ($p=0,07$), seguido pelo grupo de angina estável. O grupo de indivíduos com doença arterial coronariana se assemelha ao grupo controle em relação ao índice de massa corpórea e aos níveis de pressão diastólica. Registrou-se presença de tabagistas significativamente maior no grupo IAM ($p=0,002$). As pequenas diferenças registradas em relação aos fatores de risco tradicionalmente aceitos para a doença arterial coronária podem ser devidas aos critérios de seleção da amostra, que afastam a presença de obesos, diabéticos e portadores de dislipidemia mista, fatores relacionados com a síndrome metabólica.

Registrou-se maior frequência de indivíduos do sexo masculino, na comparação de todos os grupos. A não diferenciação quanto aos antecedentes familiares para doença coronariana pode ser explicada devido à idade da população estudada, uma vez que vários autores já mostraram a importância da contribuição genética. A mesma explicação (idade do grupo) pode se aplicar à ausência de associação com o tabagismo. Nos estudos que mostraram prevalência de tabagismo no grupo comprometido, como o GISSI 2 (Grupo Italiano Per le Estudio Della Sopravvivenza nell Infarto Miocárdio) os fumantes

eram mais jovens que os não fumantes.⁸¹

O comportamento similar entre os grupos, em relação à hipertensão arterial pode ser explicado também pelos critérios de seleção da amostra, que afastam alguns dos fatores de risco para a elevação dos níveis pressóricos. As relações entre tabagismo e aterosclerose são consistentes e foram demonstradas em estudos anátomo-patológicos e epidemiológicos, embora alguns estudos multicêntricos após ajuste para idade e outras variáveis não mostrem esta associação.^{82,84} Foi diferente o resultado do estudo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) que mostra, em seguimento de mais de 11 anos, grande prevalência de hipertensão arterial.⁸³ São ainda comuns os níveis aumentados de pressão arterial em estudos com doença coronária prematura.⁸⁵

Não se registrou diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol nos grupos estudados. Alguns trabalhos têm mostrado aumento destas frações lipídicas em pacientes com DAC, quando comparadas ao grupo controle⁸⁶ sem, entretanto, mostrarem diferença significativa em relação aos subgrupos. Percebem-se maiores taxas no sexo feminino, e é sabido que os níveis séricos de LDL-colesterol estão aumentados nas mulheres em comparação com os homens, com o progredir da idade.⁸⁷ Não se comprovou, portanto, que níveis de LDL-colesterol sejam, isoladamente e de maneira uniforme, bons preditores do risco cardiovascular em pacientes com DAC, embora seu papel já esteja estabelecido como fator de risco para doença coronariana prematura.

Foi, entretanto, significativa a diferença em relação ao HDL-colesterol, com níveis mais altos nos grupos controle, angina estável, e infarto agudo do

miocárdio, respectivamente. A diferença permanece quando se comparam os sexos, mostrando-se maior no sexo feminino, o que está de acordo com a literatura,⁸⁸ justificando os menores índices de complicações devidas à aterosclerose nas mulheres. A literatura mostra associação inversa entre os níveis séricos do HDL-colesterol e prevalência de DAC e morte por doença coronariana. A evolução dos pacientes com infarto difere em presença do HDL-colesterol,^{89,90} embora a diferença de dietas não altere as respostas na prevenção secundária.⁹¹

Os níveis de VLDL foram maiores nos pacientes com angina estável e infarto, em relação ao grupo controle sem, entretanto, alcançarem significação estatística, o que está de acordo com a literatura. Os níveis de Lp(a) se apresentam aumentados nos pacientes com angina estável, em relação ao grupo com infarto agudo do miocárdio e ao grupo controle. Sposito e col encontraram diferença significativa nos pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio em relação ao grupo com angina estável. Outras publicações mostraram associação entre Lp(a) e DAC, como o estudo de Framingham e o Lipid Research Clinics, que associaram níveis elevados de Lpa com doença coronariana, em ambos os sexos.

Houve diferença em relação ao fibrinogênio, maior no grupo DAC e no sexo feminino. Uma metanálise publicada por Denesh e col.⁹², feita com base em 19 estudos, relacionou 4018 pacientes de estudos epidemiológicos prospectivos, mostrando a relação do aumento de fibrinogênio com outros marcadores de risco como a contagem de leucócitos mencionada no estudo de Sposito e col. Registrou-se diferença significativa, com níveis bastante aumentados nos pacientes que apresentaram evento isquêmico agudo prévio,

quando comparados com o grupo de angina estável. O aumento do fibrinogênio citado na literatura está, freqüentemente, associado ao tabagismo, embora o presente estudo não confirme esta relação.

Os resultados da análise do comportamento da apoA1 neste estudo se assemelham aos da literatura, mostrando níveis aumentados nos três grupos estudados. Os níveis de apolipoproteína A1 sofrem influência do fumo. Este estudo não incluiu pacientes diabéticos e com síndrome metabólica para a comparação com os demais trabalhos que se referem ao tema.

A avaliação dos níveis de Apolipoproteína B mostrou diferença não significativa em relação aos grupos, maiores, entretanto, nos grupos com DAC em relação ao controle. A literatura mostra que tal diferença se apresenta em pacientes com menos de 50 anos de idade. Apesar de freqüentemente mencionada como fator de risco para doença coronária, é ainda tema conflitante em relação a sua superioridade sobre a dosagem sérica do LDL na quantificação de risco.⁹³

Em relação ao ácido úrico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e DAC. Há registro de diferenças em alguns estudos, justificados talvez pela complexidade dos fatores envolvidos na doença coronária.

5.3. HEMOGRAMA E LEUCOGRAMA

O presente estudo visa, especificamente, investigar se as células brancas, principalmente os leucócitos e monócitos, exercem importante papel como marcadores de risco de inflamação nos pacientes estudados, com e sem doença coronária, diante dos fatores de risco tradicionais.

Registrou-se presença maior de glóbulos vermelhos (índices de hematócrito e hemoglobina) no sexo masculino, em todos os grupos, e índices semelhantes em todos os grupos, quando comparados entre si. Estes dados não serão utilizados como fatores prognósticos, diagnósticos ou marcadores de DAC, uma vez que não foram analisados na maioria dos trabalhos relacionados com a doença coronariana.

Na avaliação do leucograma, principal foco deste estudo, os dados mostraram que os glóbulos brancos foram significativamente maiores nos pacientes com doença coronariana e se apresentaram em escala crescente nos grupos controle, AE e IAM. São achados coerentes com a literatura e que apontam o aumento da presença de glóbulos brancos como fator de risco independente para a doença coronária.^{94,95} Este aumento incidiu com maior frequência sobre os pacientes do sexo masculino, o que também condiz com a informação bibliográfica.

A presença de leucócitos e monócitos foi representada por valores maiores (estatisticamente significantes) nos pacientes com infarto agudo do miocárdio e de angina estável, respectivamente, o que também está acorde com a literatura. A literatura e os achados deste trabalho confirmam maiores frequências em pacientes do sexo masculino. Aceita-se, portanto, serem os leucócitos e monócitos marcadores independentes para doença arterial coronária. O estudo de Framingham mostrou que, em pacientes com idade contida entre 30 e 59 anos, que apresentaram doença cardiovascular (DCV) e doença coronariana, os leucócitos estariam aumentados em 32% e 17% nos homens e mulheres respectivamente.⁹⁶

Os dados do presente estudo, sustentados pelos resultados apresentados

no estudo MRFIT, mostram forte associação entre a contagem de células brancas e a presença de DAC, independentemente de tabagismo.⁹⁷

O estudo Nhanhes II considerou a contagem de células brancas em população de 30 a 75 anos como preditora de DAC, independentemente de outros fatores de risco como hipertensão arterial, fumo, idade e raça.⁹⁸ A já citada metanálise publicada por Denesch e col.⁹⁹ discute o papel do aumento de leucócitos como marcador de risco, uma vez que os mesmos podem estar envolvidos em diversos efeitos biológicos, alguns protetores de doença cardiovascular e outros prejudiciais. Os resultados aqui apresentados confirmam a associação entre o aumento dos leucócitos e a presença de DAC.

Outro estudo de grande importância, o ARIC - Atherosclerosis Risk in Communities¹⁰⁰ mostrou associação entre aumento de células brancas (maior entre os leucócitos e granulócitos e menor para os monócitos) excluídos os efeitos do tabagismo e feito o ajuste para outros fatores de risco conhecidos. O aumento das células brancas esteve diretamente relacionado com a doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e morte por DCV, com ênfase para os quartis superiores ($>7.000 \times 1.000$ cells/mm³). Foi o primeiro estudo prospectivo que mostrou a participação dos granulócitos na patogênese da aterosclerose.

Furman e col.¹⁰¹ apontaram relação entre a elevação da contagem de células brancas e a mortalidade hospitalar em pacientes com infarto agudo do miocárdio, mostrando que o aumento dos leucócitos (>10.000 mm³) apresentou associação independente com maiores complicações após infarto e mortalidade, a curto prazo, e menor receptividade a terapias trombolíticas. Valores maiores de glóbulos brancos e aumento do fibrinogênio se mostraram significativamente associados à doença coronária, na comparação com pacientes do grupo

controle.¹⁰² No presente estudo não foi significativa a associação entre tabagismo e aumento do fibrinogênio, sendo, entretanto, significativo o aumento dos glóbulos brancos (leucócitos e monócitos) na DAC, principalmente na fase aguda do infarto do miocárdio, em resposta ao estresse, necrose tissular e liberação de catecolaminas.

Um estudo retrospectivo de disfunção ventricular, o SOLVD - Analysis of Studies of Left Ventricular Dysfunction¹⁰³, considerou a alteração do resultado de uma única avaliação de contagem de células brancas totais como forte preditor para todas as causas de mortalidade cardiovascular em pacientes clinicamente estáveis, com disfunção sistólica de VE independente de outros fatores de risco. Pacientes com cardiomiopatias isquêmicas com níveis de leucócitos >7000/mm³ estiveram expostos a risco 26% maior de mortalidade, em relação a níveis menores de leucócitos. Em pacientes com cardiopatias não isquêmicas não se encontrou associação com a contagem de leucócitos.

O estudo TACTICS -TIMI 18¹⁰⁴, metanálise que relacionou a contagem de células brancas com a doença arterial coronária em pacientes com síndrome coronária aguda, mostrou o aumento de glóbulos brancos como fator de piora na evolução e de mortalidade, em pacientes com síndrome coronária aguda.

Os resultados do GRACE - Global Registry of Acute Coronary Events¹⁰⁵ mostraram associação de contagem elevada de leucócitos e eventos adversos hospitalares, em pacientes com síndrome coronária aguda, independentemente de idade, sexo e outros fatores de risco, apontando o aumento de leucócitos como um fator independente na predição de morte hospitalar e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (ICC).

A metanálise publicada por Wheeler e col¹⁰⁶ para avaliar estudos

prospectivos sobre a associação entre a contagem de leucócitos e a incidência de doença coronária aponta o aumento de leucócitos como preditor de DAC. Destaca a elevação dos granulócitos e neutrófilos como mais precisos marcadores do que a elevação dos monócitos e leucócitos. A literatura discute tal afirmação, considerando que os trabalhos ali analisados seguiram procedimentos metodológicos diferentes para a contagem, o que poderia levar à subestimação dos valores de leucócitos.

Takeda e col.¹⁰⁷ trabalharam grupos similares aos abordados no presente estudo e mostraram que a contagem de células brancas foi significativamente maior nos pacientes com síndrome coronária, não apresentando, entretanto, associação com os resultados dos grupos AE e controle. Os mesmos autores mostraram relação entre hipertensão arterial e angina estável, não apresentada em relação à síndrome coronária aguda, hipercolesterolemia e tabagismo.

Estudos sobre o infarto agudo do miocárdio e sua associação com a contagem de células brancas e fluxos epicárdico e miocárdico (TIMI 10 A E TIMI 10B) mostraram que o aumento de células brancas pode ser preditor de desenvolvimento de ICC, independente de fluxos miocárdico ou epicárdico diminuídos, podendo ser marcador de hipercoagulabilidade, estando relacionado com o aumento da interleucina IL8 que induz a atividade procoagulante por monócitos, constituindo-se como possível elo entre inflamação e trombose nos pacientes com doença coronariana.¹⁰⁸

No estudo CAPRIE - Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Iskemic Events¹⁰⁹ que acompanha o tratamento de 18.558 pacientes com acidente vascular isquêmico, infarto agudo do miocárdio e doença arterial vascular, registra-se associação entre a contagem de leucócitos (menor com os

neutrófilos), independentemente de eventos isquêmicos e aumento de risco na população. Registra-se também associação com risco recorrente se isquemia. A análise multivariada mostra menor peso dos monócitos na associação, o que corrobora os achados do presente estudo feito com pacientes com DAC.

IKATA e col¹¹⁰ comparando pacientes com e sem diagnóstico angiográfico de DAC mostraram níveis aumentados de contagem de monócitos e concentração sérica de ICAM 1 como marcadores de doença aterosclerótica.

Considera-se, portanto, suficiente, a contribuição da literatura para demonstrar a associação entre o aumento dos leucócitos e a doença arterial coronária (principalmente com síndromes coronárias agudas e infarto agudo do miocárdio) e com angina estável.

Houve poucos estudos relacionando a doença coronária com os neutrófilos e monócitos. Apesar de resultantes de uma amostra pequena, os dados deste trabalho permitem a afirmação de que existe associação entre o aumento de leucócitos (com destaque para os neutrófilos). Novos estudos se fazem necessários na determinação do papel dos neutrófilos e monócitos.

Aceita-se a hipótese de que a leucocitose pode ser considerada como marcador de risco para doença coronariana, estando aumentado nos pacientes dos grupos que apresentam infarto agudo do miocárdio, angina estável e grupo controle.

Chama-se a atenção para a disponibilidade de novos marcadores de DAC, com custos menores e de fácil dosagem. Sugere-se a realização de estudos prospectivos, com metodologia cuidadosa, que mostrem melhor esta relação.

6. CONCLUSÕES

1. Existe associação significativa entre leucocitose e presença de doença arterial coronária.
2. Esta associação é dependente do maior número de neutrófilos e monócitos em pacientes com doença arterial coronária.
3. Linfocitose não está associada com presença de doença arterial coronária.
4. A associação entre monocitose e doença arterial coronária é independente do perfil lipídico e das características clínicas. Não é independente, entretanto da neutrofilia.
5. A associação entre neutrofilia e doença arterial coronária é independente das demais variáveis do leucograma, do perfil lipídico e características clínicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Major RH. Classic Descriptions Of Disease. 3rd. Ed. Charles C. Thomas Publisher, *Springfield, 1978; 428-431.*
2. American Heart Association. Heart And Stroke Facts, *Dallas: AHA, 1998.*
3. The Who Monica Project. A worldwide monitoring system for cardiovascular disease. *World Health Stat Ann 1989; 27: 149.*
4. Lotufo PA . Epidemiologia das doenças isquêmicas do coração no Brasil. In: Lessa I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. *Hucitec/Abrasco, 1998; 115-22, Sp/Rj.*
5. Mansur AP, Favarato D. Souza MFM, et al. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil, de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol 2001; 76: 497-503.*
6. Thom TJ, Maurer J. Time Trends for Coronary Heart Disease Mortality and Mortality. In: Higgins MW, Luepker RV, Eds. Trends in Coronary Heart Disease Mortality: The Influence of Medical Care. New York: *Oxford University Press, 1988: 7-15.*
7. Mansur AP, Souza MFM, Timerman A, Ramires JAF. Tendência do Risco de Morte por doenças Circulatórias, Cerebrovasculares e Isquêmicas do Coração em 11 capitais do Brasil de 1980 A 1998. *Arq Bras Cardiol 2002; 79: 269-76.*
8. Mansur AP, Favarato D, Souza MFN, et al. Tendência da Mortalidade por Doenças Circulatórias no Brasil, de 1979 A 1996. *Arq Bras Cardiol 2001; 76: 497-503.*

9. Souza MFM, Timerman A, Serrano CV Jr, Santos RD, Mansur AP. Tendências do Risco de Morte das doenças Circulatórias nas cinco Regiões do Brasil no período de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77: 562-8.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Project. Contribution of Trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 who Monica Project Populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
11. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas A-M, Rastenyte D, Sarti C, Wilhelmsen L. Who Monica Project. Stroke Trends in the who Monica. *Project Stroke* 1997; 28:500-6.
12. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, César LAM, Aldrighi JM, Ramires JAF. Stroke and Ischemic Heart Disease Mortality Trends in Brazil from 1979 to 1996. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 179-83.
13. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César Lam, Ramires JAF. Tendência da Mortalidade por Doenças Circulatórias no Brasil, de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 497-503.
14. Susser M. Casual Thinking in the Health Sciences. *New York, University Press, 1983.*
15. Breslowm JL. Lipoprotein transport gene abnormalities underlying Coronary heart disease susceptibility. *Ann.Ver. Med.* 1991;42:357-71.
16. Kannel WB, Dawber TR, Kogan A. Factors of risk in the Development of coronary heart disease: six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1961;55:30-50.

17. Levy D, Wilson PWF. Atherosclerotic cardiovascular disease: a epidemiologic perspective. In: TOPOLE, E. J. Textbook of cardiovascular medicine, Philadelphia. *Lippincott-Raven 1988;13-29.*
18. Peacock R, Dunning, Hamsten A. Apolipoprotein B gene Polymorphisms, lipoprotein and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and health population-based individuals. *Atherosclerosis, 1992; 92: 151-64.*
19. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makue DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med. 1994; 330: 1119-24.*
20. Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis, 1981; 40: 1-52.*
21. Hubert HB, Holford TR, Kannel WB. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham. *Am J Epidemiol 1982; 115: 232-42.*
22. Strong JP, Richards ML. Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. *Atherosclerosis 1976; 23:451-76.*
23. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA 1999; 279: 119-24.*
24. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical diseases in healthy elderly subjects. *Artheroscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2167-76.*
25. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res 1997;85:433-38.*

26. Adams MR, Jessup W, Clermager DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:491-97.
27. Cullenp, Shulte HM, Assmam G. Smoking Lipoprotein and Coronary Heart disease. *Eur Hert . J.* 1998; 19:1632-41.
28. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997, *NIH publication 98 – 4080*.
29. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension II – Results in Patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143-52.
30. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
31. Steinberg D. The Cholesterol Controversy is Over: why did it take so Long? *Circulation* 1989; 80:1070-78.
32. Kannel WB, Gordon T, Castelli I. Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study. *Prog Lipid Res* 1981; 20:339-48.
33. Puska P, Salonen JT, Nissinen A, et al. Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years in a community intervention program (North Karelia Project). *Br Med J* 1983; 287:1840-4.

34. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
35. Steinberg D, Lewis A . Conner Memorial Lecture: oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
36. Ross R. Atherosclerosis: na inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115-23.
37. Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized trial of Cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary artery disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
38. Scott J. Thrombogenesis Linked to atherogenesis at last? *Nature* 1989; 341: 22-3.
39. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (Second of two Parts). *New Engl J Med* 1976; 295: 420-5.
40. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1946-51.
41. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrones. *N Engl J Ned* 1992; 326:242-50.
42. Sary HC, Chandler AB, Glagov S. et al. A definition of Initialm fattystreak and intermediate tesions of atherosclerosis: a report fromm the Committee on Vascular Lesions of The Council on Arteriosclerosis. *Circulation* 1994; 89:2462-78.

43. Stary HC, Chamdler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: areport from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
44. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Pennsylvania: Saunders; 2001:1087-219.
45. Fuster V. The Vulnerable Atherosclerotic Plaque. Understand, Identification and Modification. *Association (Monograph series)*, 1999.
46. Topol E. Acute Coronary Syndromes. New York, NY: Marcel Dekkee; 1999: 21-40.
47. Ross R. The pathogenesis of artherosclerosis: a pespective for the 1900s. *Nature* 1993; 362: 801-09.
48. Verri J, Fuster V. Mecanismos das síndromes isquêmicas agudas e da Progressão da aterosclerose coronária. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:461-7.
49. Vander Wal AC, Pieck JJ, De Boer OJ, et al. Recent activation ofthe plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary Syndromes. *Heart* 1998; 80:14-8.
50. Burian K, Kis Z, Virok D, et al. Independent and joint effects of Antibodies to human heat-stock protein 60 and Chlanydia pneumoniae in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1503-8.
51. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-7.
52. Ernst E, Hammerschmidt DA, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of

- ischemic disease. *JAMA* 1987; 257: 2318-24.
53. Ikata J, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S. Leukocyte counts and concentration of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2000; 11:445-9.
 54. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men—results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
 55. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein Concentration in children: relationship to adiposity and other Cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139-50.
 56. Ridker PM: High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for Global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.
 57. HEINISCH RH. Determinação dos níveis plasmáticos de citocinas Inflamatórias e proteínas de fase aguda em pacientes com doença Arterial coronariana. (Tese de Doutorado) *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000.*
 58. Verheggen PWHM, De Maat MPM, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluft C, et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999; 20: 567-74.
 59. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of Cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.

60. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al. Activation of Monocyte/macrophages functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, Stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997; 96:396.
61. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and The risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147-53.
62. Sposito AC, Lemos PA, Maranhão RC, Mansur AP, César LAM, Ramires JAF. The pré-existence of na acute coronary event Predicts differences in biological parameters and clinical evolution Among patients with longstanding stable angina. *International Journal of Cardiology* 2003; 91:193-200.
63. Cooperha, Exner DV, Waclawiw MA, Damanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ichemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (na analysis of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 1999; 84: 252-257.
64. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Avezum A, Goldberg RJ, et al from the 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). *American Heart J.* 2004;147(1): 42-48.
65. Willerson, J.T.; Cohen, L.S.; Maseri, A. Pathophysiology and clinical recognition. In: Wilerson, J. T.; Cohen, J.N., ed. *Cardiovascular Medicine*, 1995. p. 335.
66. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, Campos do Jordão, São Paulo, Brasil, de 12 a 15 de fevereiro de 1998.
67. Consenso Nacional de Ergometria do Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq.*

- Bras. Cardiol.*, v. 65, p. 189-211, 1995.
68. Ellestad, M.H. Protocolo do Memorial Hospital. In Ellestad. M.H. Prova de Esforço. *Princípios e Aplicações Práticas*. 2. ed. Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica Ltda, 1984. p. 127-40.
69. Sones, F.M.; Shirey, E.K. Cinecoronary arteriography Mod. Concepts Cardiovasc. Dis., v. 31, p. 735-8, 1962.
70. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health*, 1951;41:276-86.
71. Kannel WB, Feinleib M, Ncnamara PM. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol*, 1979;110:281-90.
72. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture oxidative modifications of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
73. Luz PL, Serrano Jr CV, Lopes AC. Radicais livres e doenças cardiovasculares. In: Porto CC. Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento. *Rio De Janeiro: Guanabara-Koogan*, 1998; 33: 174-8.
74. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1210-5.
75. Framer J A, Torre, Amione G, Aterosclerose e Inflamação. *Current Atheroscleroses Reports Brasil* 2002;2:1-132-138.
76. Collinson PO, Chamberlian L. Marcadores Cardíacos no Diagnóstico de síndrome Coronariana Aguda. *Current Cardiology Reports Brasil*, 2001;1:66-174.

77. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96:4095-4103.
78. Levine GN, Kenney JF, Vita J A . Cholesterol Reduction in Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1995;332: 512-521.
79. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical Vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary Arteries. *N. Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
80. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation* 1994; 89:2462-78.
81. Maggioni AP, Piantadosi F, Santoro E, Franzosi MG. Smoking is not a protective factor for patients with acute myocardial infarction: the viewpoint of the GISSI-2 study. *G Ital Cardiol* 1998; 28:970-8.
82. Danesh J, MBChB MSc, Collins R, MBBS MSc, Appleby P, MSc, Peto R, FRS. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or leukocyte Count with Coronary Heart disease. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.
83. Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease. *J Clin Epidemiol.* 2001 Mar; 54 (3): 316-22.
84. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JMA.* 1985 Oct 11;254(14): 1932-7.

85. Izar MCO; Fonseca FAH, Ihara SSM, et al. Predictors of premature coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Apr;80(4):379-95. Epub 2003 Apr 29.
86. Michel de Lorgeril, MD; Patricia Salen, BSc; Jean-Louis Martin, PhD; Isabelle Monjaud, BSc; Jacques Delaye, MD; Nicole Mamelle, PhD. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99:779-785.
87. Figueira JL, Papaléo Netto M. Carvalho Filho ET. Et al. Perfil lipídico em indivíduos idosos normais. *Arq Bras Cardiol* 1987;48:77-81.
88. La Rosa JC. Dyslipoproteinemia in women and elderly. *Med Clin N*. 1994;78:163-80.
89. Haim M, MD; Boyko V, MSc; Goldbourt U, PhD; Battler A, MD; Behar S, MD. Predictive Value of Elevated White Blood Cell Count in Patients With Preexisting Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. 2004;164:433-439.
90. Sposito AC, Lemos PA, Maranhão RC, Mansur AP, César LAM, Ramires JAF. The pré-existence of na acute coronary event Predicts differences in biological parameters and clinical evolution Among patients with longstanding stable angina. *International Journal of Cardiology* 2003; 91:193-200.
91. Lorgeril M, MD; Salen P, BSc; Martin JL, PhD; Monjaud I, BSc; Delaye J, MD; Mamelle N, PhD. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99:779-785.

92. Danesh J, MBChB MSc, Collins R, MBBS MSc, Appleby P, MSc, Peto R, FRS. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or leukocyte Count with Coronary Heart disease. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.
93. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N. Engl J Med*, 1991; 325: 373-81.
94. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa band neutrophil and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am. Heart J* 1996; 132: 9-12.
95. Yarnell JGW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien Jr, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count as major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 1991; 83: 836-44.
96. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992; mar 4; 267(9):1253-6.
97. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and cause mortality. *JAMA* 1985; oct11;254(14):1932-7.
98. Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol*. 2001; Mar; 54(3): 316-22.
99. Danesh J, MBChB MSc, Collins R, MBBS MSc, Appleby P, MSc, Peto R, FRS. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or leukocyte Count with Coronary Heart disease. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.

100. Do Lee Chong, Folsom Aaron R, Nieto F Javier, Chambless Lloyd E, Shahar Eyal, Wolfe Douglas A. White Blood Cell Count and Incidence of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke and Mortality from Cardiovascular Disease in African-American and White Men and Women: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Epidemiology*. 2001; 154(8); 15 october: 758-764.
101. Furman MI, Md, Becker RC, Md, Yarzebski J, Md Mph, Savegeau J Mph, Gore JM, Md, and Goldberg RJ, PhD. Effect of Elevated Leukocyte Count on In-Hospital Mortality Following Acute Myocardial Infaction. *The American Journal of Cardiology* 1996; 78: october 15.
102. Yarnell JGW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien Jr, Whitehead DJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*, 1991;83:836- 44.
103. Cooper HA, Md, Exner DV, Md, Waclawiw MA, Phd, and Domanski MJ, Md. White Blood Cell Count and Mortality in Patients With Ischemic and Nonischemic Left Ventricular Systolic Dysfunction (an Analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *American Journal of Cardiology* 1999; 84:252-257.
104. Sabatine MS, Md Mph, Morrow DA, Md Mph, Cannon CP, Md, Murphy S, Mph, Demopoulos LA, Md, Dibattiste, PM Md, McCabe CH, Bs, Braunwald E, Md, Gibson CM , Md MS. Relationship Between Baseline White Blood Cell Count and Degree of Coronary Artery Disease and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761..

105. Furman MI Md Facc, Gore JM Md, Anderson FA Phd, Budaj A Md Phd, Goodman SG Md, Avezum A Md, Sendón JL Md, Klein W Md, Mukherjee D Md, Eagle KA Md, Dabbous OH, Md Mph, And Goldberg RJ Md, d Ann Arbor, Mich. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J* 2004; 147-8.
106. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30 374 individuals. *European Heart Journal* (2004) 25: 1287-1292.
107. Takeda Y, Suzuki S. Fukutomi T, Kondo H, Sugiura M, Suzumura H, Murasaki G, Okutani H, Itoh M. Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease: inconsistency between forms of the disease. *Jpn Heart J.* 2003 Mar; 44(2): 201-11.
108. Neumann FJ, Ott I, Marx N, et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:3399-3405.
109. Grau AJ Md, Boddy AW Ms, Dukovic DA Ms, Buggle F Md, Lichy C Md, Brandt T Md, Hacke W MD. Leukocyte Count as an Independent Predictor of Recurrent Ischemic Events . *Stroke* 2004;35:1147-1152.
110. Ikata J, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S. Leukocyte Counts and Concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary Atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2000 Sep; 11(6): 445-9.

8. ANEXO

Anexo B**PROTOCOLO DE PESQUISA – Nº 872-93-67**

Iniciais: Sexo: 1 M 2 F Registro: Data:
.

Idade: Raça: Peso: Altura:
.

IMC: Angina Estável: 1 sim Instável: 1 sim

IAM: PA: mmHg HAS: 1 leve 2 moderada 3
grave

DC: 1 sim Fumante: 1 sim 2 não

Hb: Ht: GB: (M: /B: /S: /E: /B: /L: /M: /LA:)

Plaquetas: Ur: Cr: Glicose: CKMB: TG:
. CT: HDL: VLDL: LDL: Lp(a): Apo
AI: Apo B: Ac. Úrico: Fibrinogênio:
.

Antecedentes Familiares: 1 sim Menopausa: 1 sim

Angioplastia: 1 sim RM: 2 STENT: 3

Eletrocardiograma:

Ecocardiograma: FE: VDF: VSF: Massa VE: Rel. V/M:
.

ECGE: 1 positivo 2 negativo

CAT. Nº: 1 FE<40 2 40-60 3 >60

Coronárias (>50%): Normal 1 UNI 2 BI 3 TRI 4 TCE

Cirurgia Revascularização:

Endereço: