

## Associação da Concentração de Bilirrubina Sérica com a Carga Aterosclerótica em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estabelecida

Carine Ghem<sup>1</sup>, Rogério Sarmiento-Leite<sup>1</sup>, Alexandre Schaan de Quadros<sup>1</sup>, Simone Rossetto<sup>2</sup>, Carlos A. M. Gottschall<sup>1</sup>

### RESUMO

**Fundamentos:** As doenças cardiovasculares são um importante problema de saúde pública, e as respostas adaptativas e protetoras da vasculatura contra o estresse oxidativo são importantes na prevenção da aterosclerose. A bilirrubina tem sido considerada um antioxidante, com capacidade de remover espécies reativas de oxigênio. Estudos têm demonstrado que a concentração de bilirrubina sérica aumentada promove proteção contra aterosclerose. **Objetivo:** Avaliar a possível existência de relação entre a carga aterosclerótica de pacientes com doença arterial coronariana e a concentração de bilirrubina. **Método:** Estudo transversal composto por 81 pacientes com diagnóstico angiográfico estabelecido de doença arterial coronariana, submetidos a revascularização miocárdica. Foram avaliados os fatores de risco clássicos e a dosagem de bilirrubina. Foram utilizados os testes do qui-quadrado, teste *t* de Student ou Mann-Whitney, sendo considerado  $p < 0,05$  estatisticamente significativo. **Resultados:** A amostra foi composta predominantemente por homens, com média de idade de  $59,32 \pm 9,28$  anos no grupo com lesão mínima/moderada e  $61,79 \pm 7,55$  anos no grupo com lesão grave. A mediana da bilirrubina total no grupo com lesão mínima/moderada foi de 0,34 mg/dL, enquanto no grupo com lesão grave foi de 0,43 mg/dL, diferente do esperado. A concentração de bilirrubina total foi maior no grupo com carga aterosclerótica grave que no grupo com carga mínima/moderada, embora sem significância estatística ( $p = 0,241$ ). **Conclusão:** Níveis séricos de bilirrubina não se mostraram úteis na detecção ou predição da gravidade da lesão aterosclerótica dos pacientes com doença arterial coronariana.

**DESCRIPTORIOS:** Bilirrubina. Aterosclerose. Doença da artéria coronariana.

### SUMMARY

#### Association of Serum Bilirubin Concentration with Atherosclerotic Burden in Patients with Established Coronary Artery Disease

**Background:** Cardiovascular diseases are an important public health problem. Adaptive and protective responses of the vascular system against oxidative stress are important in the prevention of atherosclerosis. Bilirubin has been considered an antioxidant, with the capacity to remove reactive species of oxygen. Previous studies have demonstrated that increased serum bilirubin concentrations promote protection against atherosclerosis. **Purpose:** To evaluate the relationship between the atherosclerotic burden and the bilirubin concentration of patients with coronary artery disease. **Method:** Transversal study composed of 81 patients with established angiographic diagnosis of coronary artery disease, submitted to myocardial revascularization. Classical risk factors and bilirubin levels were assessed. The chi-square, the *t* Student test or the Mann-Whitney test were used with *p* value significant at  $< 0.05$ . **Results:** The sample was composed predominantly of men, with a mean age of  $59.32 \pm 9.28$  years in the minimum/moderate atherosclerotic burden group and  $61.79 \pm 7.55$  years in the severe burden group. The median of total bilirubin in the minimum/moderate atherosclerosis burden group was 0.34 mg/dL and 0.43 mg/dL in the severe burden group. Differently than expected, the concentration of total bilirubin was higher in the group with severe atherosclerotic burden than in the group with minimum/moderate burden, although without statistical significance ( $p = 0.241$ ). **Conclusion:** Serum bilirubin levels were not useful in the detection or prediction of the severity of atherosclerotic lesions in patients with coronary artery disease.

**DESCRIPTORS:** Bilirubin. Atherosclerosis. Coronary artery disease.

<sup>1</sup> Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia - Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Centro Universitário Feevale - Novo Hamburgo, RS.

**Correspondência:** Rogério Sarmiento-Leite. Unidade de Pesquisa. Av. Princesa Isabel, 370 - Santana - Porto Alegre, RS - CEP 90620-000  
E-mail: sarmientoite@terra.com.br

Recebido em: 2/8/2008 • Aceito em: 5/11/2008

As doenças cardiovasculares são um importante problema de saúde pública, constituindo-se na principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, determinando elevados custos em sua prevenção e tratamento<sup>1</sup>. Nesse contexto, destaca-se a doen-

ça arterial coronariana (DAC), cuja etiologia é multifatorial e que torna a necessidade da identificação de indivíduos com maior risco para eventos uma busca de suma importância, considerando-se que aproximadamente 25% dos indivíduos que morrem subitamente de causas cardíacas não apresentavam sintomas prévios<sup>2,3</sup>. A estratificação do risco para ocorrência de eventos coronarianos pode ser feita por meio da análise de diversas variáveis clínicas e métodos diagnósticos, mas a utilização de novos marcadores de risco juntamente com opções diagnósticas mais acuradas são importantes aliados na detecção da aterosclerose subclínica, pressupondo-se que a carga aterosclerótica possa estar associada com o risco de eventos cardiovasculares<sup>4</sup>.

A melhor compreensão sobre a patogênese da aterosclerose tem demonstrado a importância dos antioxidantes na prevenção da DAC. A bilirrubina vem sendo considerada uma molécula antioxidante e, conforme demonstram alguns estudos<sup>5-9</sup>, sugere-se que baixas concentrações de bilirrubina possam estar associadas a aumento do risco de DAC, podendo também estar correlacionada com a gravidade da lesão aterosclerótica no território arterial coronariano<sup>5</sup>.

O suporte racional para essa inferência é que diferentes formas circulantes da bilirrubina teriam a capacidade de remover espécies reativas de oxigênio, inibindo a oxidação do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol)<sup>10,11</sup>. Além da ação antioxidante, é atribuída à bilirrubina a capacidade de inibir a molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1), inibindo a migração transendotelial de leucócitos *in vitro*<sup>11-13</sup>, bem como a possibilidade de evitar a proliferação das células do músculo liso vascular<sup>14</sup>. Por meio desses mecanismos, a bilirrubina estaria potencialmente atuando como uma molécula protetora contra o processo aterosclerótico, embora esse exato mecanismo ainda precise ser mais bem elucidado. O objetivo deste estudo é avaliar a possível existência da relação entre a carga aterosclerótica de pacientes com DAC e a concentração sérica de bilirrubina total.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo transversal realizado no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista de uma instituição de referência em cardiologia no Sul do Brasil, no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007.

### Seleção de pacientes

Os pacientes foram selecionados a partir de um estudo de caso-controle previamente realizado<sup>9</sup>. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico angiográfico estabelecido de DAC, com indicação para procedimentos eletivos de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea (lesões  $\geq 70\%$  ou lesões

$\geq 50\%$  com sintomas ou sinais de isquemia miocárdica). Os critérios de exclusão foram: pacientes que necessitassem de procedimento de caráter de urgência, ausência de jejum prévio de 12 horas, presença de patologia hepática e/ou hematológica e não concordância em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### Dosagens bioquímicas

As amostras sanguíneas foram obtidas por punção venosa periférica após jejum de doze horas e encaminhadas para análise laboratorial. Foram analisados: bilirrubina total e direta (método colorimétrico); colesterol e triglicerídeos (método enzimático-Trinder); colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol – método acelerador detergente-seletivo); transaminases (TGO e TGP – método cinético); glicose (método GOD-Trinder) no equipamento RAXT 1000® (Bayer Diagnostik, Technicon – Tarrytown, NY, Estados Unidos); e proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), dosada por imunoturbidimetria no equipamento Cobas Mira® (Roche Diagnostics – Mannheim, Alemanha). O LDL-colesterol foi calculado pela equação de Friedwald<sup>15</sup>.

### Fatores de risco

Foram analisados os fatores de risco: idade, sexo, história familiar de DAC (considerada positiva antes dos 55 anos de idade para os homens e antes dos 65 anos de idade para as mulheres), dislipidemia, obesidade (índice de massa corporal [IMC]  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ), hipertensão, diabetes e tabagismo (foram categorizados como fumantes os pacientes que relatassem fazer uso de cigarro, cachimbo ou charuto no período da pesquisa, como ex-fumantes os que não fumassem atualmente, mas que tivessem cessado o fumo há pelo menos um ano, e como não-fumantes os que nunca fumaram ou que já não fumavam há mais de um ano). As informações equivalentes à prática habitual de atividade física foram obtidas mediante a utilização do Questionário Internacional da Atividade Física (IPAQ)<sup>16</sup>, que classifica as populações em três categorias: insuficientemente ativo, suficientemente ativo e muito ativo<sup>17</sup>.

### Classificação da carga aterosclerótica dos achados angiográficos

As cineangiogramas dos pacientes foram analisadas por profissionais do Serviço de Hemodinâmica, utilizando o sistema de escore de Humphries<sup>18</sup>, em que as três artérias coronárias de grande porte, que são a artéria descendente anterior, a artéria circunflexa e a artéria coronária direita, são pontuadas de acordo com as anormalidades arteriográficas, como pode ser observado na Tabela 1. Baseado no somatório da pontuação de cada artéria coronária, os pacientes são classificados pelo escore em artérias coronárias normais (0 ponto) e aterosclerose coronária mínima (1-4 pontos), moderada (5-9 pontos) e grave (10-15 pontos).

**TABELA 1**  
**Técnica do escore para anormalidades arteriográficas<sup>18</sup>**

0	Nenhuma anormalidade arteriográfica foi observada.
1	Insignificantes irregularidades no diâmetro do lúmen arterial.
2	Estreitamento do lúmen arterial estimado ser maior que 50% e menor que 90%.
3	Vários estreitamentos no mesmo vaso, estimados serem maiores que 50% e menores que 90%.
4	Estreitamento ou estreitamentos no lúmen arterial, estimados serem maiores que 90%.
5	Total obstrução do vaso sem nenhum suprimento dos segmentos distais da porção proximal.

### Análise estatística

O tamanho da amostra foi de 81 pacientes. A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15.0. As variáveis numéricas são descritas sob a forma de médias e desvio padrão ou medianas e intervalos interquartis (25%-75%). As variáveis categóricas são descritas sob a forma de proporções. Foram utilizados os testes do qui-quadrado para variáveis categóricas e teste *t* de Student ou Mann-Whitney para as variáveis numéricas. Para todas as comparações foi considerado nível de significância de 5%.

### RESULTADOS

Foram avaliados 81 pacientes com DAC, dos quais 47 pacientes apresentavam lesão mínima ou moderada e 34 pacientes, lesão grave. Ambos os grupos foram compostos predominantemente por homens, com médias de idade de 59,32 ± 9,28 anos vs. 61,79 ± 7,55 (p = 0,205). As características clínicas e laboratoriais da amostra são apresentadas na Tabela 2.

Quanto aos fatores de risco, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para idade, gênero, IMC, tabagismo, história de dislipidemia, história familiar de DAC, pressão arterial, história de diabetes e nível de atividade física.

A mediana da bilirrubina total no grupo com lesão mínima/moderada foi de 0,34 mg/dL, enquanto no grupo com lesão grave foi de 0,43 mg/dL (p = 0,241). Embora sem diferença estatística e ao contrário do esperado, o grupo com lesão grave apresentou concentração de bilirrubina maior que o grupo com lesão mínima/moderada, como pode ser observado na Figura 1.

Também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para as medidas séricas de: TGP (7 mg/dL vs. 6 mg/dL; p = 0,374), glicose (100 mg/dL vs. 102 mg/dL; p = 0,799), colesterol total (185,96 ± 44,96 mg/dL vs. 189,52 ± 49,17 mg/dL;

p = 0,800), triglicerídeos (180,15 ± 78,57 mg/dL vs. 176,45 ± 77,88 mg/dL; p = 0,938), HDL-colesterol (37,70 ± 8,36 mg/dL vs. 39,15 ± 10,48 mg/dL; p = 0,058), LDL-colesterol (112,22 ± 37,97 mg/dL vs. 115,07 ± 39,59 mg/dL; p = 0,888) e PCR-us (3,53 mg/L vs. 4,46 mg/L; p = 0,622). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para TGO, em que o grupo com lesão mínima/moderada apresentou mediana de 11 mg/dL e o grupo com lesão grave apresentou mediana de 10 mg/dL (p = 0,034).

### DISCUSSÃO

Schwertner et al.<sup>5</sup> foram os primeiros a observar correlação inversa entre a bilirrubina total circulante e a prevalência de DAC, estando a bilirrubina diminuída em pacientes com DAC quando comparada a indivíduos saudáveis. Hopkins et al.<sup>6</sup> e Troughton et al.<sup>8</sup> também evidenciaram essa mesma correlação com as respectivas médias das concentrações de bilirrubina total nos grupos caso e controle (0,51 ± 0,35 mg/dL vs. 0,72 ± 0,47 mg/dL) e média geométrica (0,46 mg/dL vs. 0,52 mg/dL). Esses achados foram corroborados por nosso grupo em estudo prévio<sup>9</sup>, em que os pacientes com DAC apresentavam concentração de bilirrubina total inferior à dos pacientes saudáveis (0,47 ± 0,32 mg/dL vs. 0,84 ± 0,52 mg/dL).

Esperava-se que a concentração de bilirrubina estivesse diminuída conforme a gravidade da lesão aterosclerótica. No entanto, nossos achados não verificaram associação entre as concentrações de bilirrubina total e a gravidade da lesão, como apresentado por Schwertner et al.<sup>5</sup>, em que os grupos com doença mínima, moderada e grave apresentaram, respectivamente, as seguintes médias das concentrações de bilirrubina: 0,85 ± 0,41 mg/dL, 0,76 ± 0,28 mg/dL, e 0,72 ± 0,34 mg/dL.

Paradoxalmente, mas sem significância estatística, e diferente do esperado de nossa hipótese operacional, a concentração de bilirrubina total foi maior no grupo com carga aterosclerótica grave que no grupo com carga mínima/moderada, o que poderia ser explicado por vieses de seleção ou pela pequena amostra.

A principal limitação do presente trabalho situa-se no fato de ser uma amostra oriunda de um estudo de caso-controle, cujos vieses de seleção são inerentes a seu desenho, e o tamanho e o poder de nosso estudo não se prestam para a análise de desfechos duros.

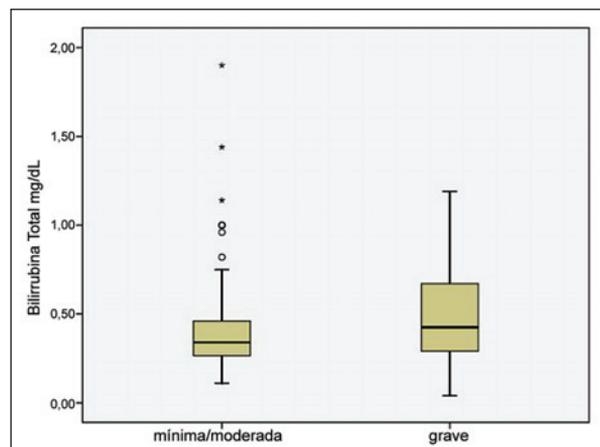
Embora alguns estudos tenham demonstrado que a bilirrubina se encontra diminuída em pacientes com DAC quando comparada a pacientes saudáveis<sup>5-9</sup>, a bilirrubina total não pode ser utilizada para detectar DAC e tampouco para estratificar o grau da lesão ou da carga aterosclerótica, emergindo apenas como um potencial marcador da presença de DAC e podendo ser útil quando associada a outros fatores de risco para prever a DAC.

**TABELA 2**  
**Características clínicas e laboratoriais da amostra**

Características da amostra	Lesão mínima/moderada (n = 47)	Lesão grave (n = 34)	p
Idade (anos)	59,32 ± 9,28	61,79 ± 7,55	0,205
Homem/Mulher	30 (63,8%)/17 (36,2%)	26 (76,5%)/8 (23,5%)	0,330
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,36 ± 4,49	27,45 ± 4,12	0,911
Tabagismo			
Fumantes	7	6	
Ex-fumantes	8	5	0,923
Não-fumantes	32	23	
História de dislipidemia	28	19	0,917
História familiar de DAC	23	19	0,695
PA sistólica (mmHg)	139,11 ± 2,41	130,30 ± 19,76	0,112
PA diastólica (mmHg)	85,87 ± 17,83	84,24 ± 7,91	0,069
História de diabetes	11	12	0,357
Atividade física			
Insuficientemente ativos	25	18	
Suficientemente ativos	16	13	0,830
Muito ativos	6	3	
Bilirrubina total (mg/dL)	0,34 (0,26-0,46)	0,43 (0,29-0,68)	0,241
TGO (mg/dL)	11 (9-15)	10 (6-13)	0,034
TGP (mg/dL)	7 (5-10)	6 (4-8)	0,374
Glicose (mg/dL)	100 (89-118)	102 (90-133)	0,799
Colesterol total (mg/dL)	185,96 ± 44,96	189,52 ± 49,17	0,800
Triglicerídeos (mg/dL)	180,15 ± 78,57	176,45 ± 77,88	0,938
HDL-colesterol (mg/dL)	37,70 ± 8,36	39,15 ± 10,48	0,058
LDL-colesterol (mg/dL)	112,22 ± 37,97	115,07 ± 39,59	0,888
PCR-us (mg/L)	3,53 (1,56-7,90)	4,46 (1,81-9,37)	0,622

Comparação entre os grupos utilizando teste *t* de Student ou Mann-Whitney e teste do qui-quadrado.

DAC = doença arterial coronariana; HDL-colesterol = colesterol de lipoproteína de alta densidade; IMC = índice de massa corporal; LDL-colesterol = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; PA = pressão arterial; PCR-us = proteína C-reativa ultra-sensível; TGO = transaminase glutâmico-oxaloacética; TGP = transaminase glutâmico pirúvica.



**Figura 1** - Concentração de bilirrubina entre os grupos.

A busca por novos marcadores para a DAC que possam ser utilizados juntamente com os fatores de risco clássicos é de grande importância, pois estes

poderão contribuir para prevenção e tratamento da DAC.

### CONCLUSÃO

Níveis séricos de bilirrubina total não se mostraram úteis na detecção ou na predição da gravidade da lesão aterosclerótica dos pacientes com DAC.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(5):478-83.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;100(13):1481-92.
- Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation.* 2001;104(15):1863-7.
- Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman

- BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest.* 1983;71(6):1854-66.
- Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem.* 1994;40(1):18-23.
  - Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RW. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(2):250-5.
  - Djoussé L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol.* 2001;87(10):1196-200.
  - Troughton JA, Woodside JV, Young IS, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, et al. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(1):79-84.
  - Sarmiento-Leite REG, Ghem C, Quadros AS, Gottschall CAM. Baixos níveis séricos de bilirrubina estão associados à detecção angiográfica de cardiopatia isquêmica? *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008;16(2 Supl 1):21.
  - Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem.* 1994;269(24):16712-9.
  - Rigato I, Ostrow JD, Tiribelli C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. *Trends Mol Med.* 2005;11(6):277-83.
  - Vachharajani TJ, Work J, Issekutz AC, Granger DN. Heme oxygenase modulates selectin expression in different regional vascular beds. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(5):H1613-7.
  - Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ, Babcock GF, Cook-Mills JM, Zucker SD. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration. *J Immunol.* 2005;174(6):3709-18.
  - Ollinger R, Bilban M, Erat A, Froio A, McDaid J, Tyagi S, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation.* 2005;112(7):1030-9.
  - Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 2ª ed. São Paulo: Manole;1999.
  - Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
  - International Physical Activity Questionnaire. Disponível em <http://www.ipaq.ki.se>. Acesso em: 3/11/2005 [on line].
  - Humphries JO, Kuller L, Ross RS, Friesinger GC, Page EE. Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings: a twelve year study of 224 patients. *Circulation.* 1974;49(3):489-97.