

## Comparação de Biomarcadores Inflamatórios entre Pacientes Diabéticos e Não-Diabéticos com Angina Instável

*Comparison of Inflammatory Biomarkers between Diabetic and Non-Diabetic Patients with Unstable Angina*

Marçal de Oliveira Huo<sup>1</sup>; Rafaela Andrade Penalva<sup>2</sup>; Sílber Rodrigues Alves<sup>2</sup>; Gilson Soares Feitosa<sup>1</sup>; Sandra Gadelha<sup>3</sup>; Ana Marice Teixeira Ladeia<sup>2,4</sup>

Divisão de Cardiologia - Hospital Santa Izabel<sup>1</sup>; Fundação Baiana Para o Desenvolvimento das Ciências<sup>2</sup>; Fundação Oswaldo Cruz<sup>3</sup>, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia<sup>4</sup>, Salvador - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Poucos estudos compararam a atividade inflamatória entre pacientes diabéticos e não-diabéticos com síndrome coronariana aguda, e ainda não foi publicado nenhum somente com portadores de angina instável (AI).

**Objetivo:** Este estudo teve dois objetivos. Em primeiro lugar, comparar os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e interleucina - 6 (IL-6) em pacientes diabéticos e não-diabéticos com angina instável (AI) para determinar se a diferença na atividade inflamatória justifica o pior prognóstico nos pacientes diabéticos. Em segundo, avaliar a correlação entre os marcadores inflamatórios e o perfil metabólico em pacientes diabéticos e entre a resposta inflamatória e os desfechos hospitalares, como morte, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e tempo de hospitalização.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo de 90 pacientes consecutivos admitidos na Unidade de Dor Torácica com angina instável. Os pacientes foram divididos em dois grupos: diabéticos e não-diabéticos. Os níveis séricos de PCR e IL-6, o perfil metabólico e a contagem de leucócitos foram obtidos na chegada ao hospital.

**Resultados:** Dos pacientes analisados, 42 (47%) eram diabéticos (idade  $62 \pm 9$ ) e 48 (53%) não eram diabéticos (idade  $63 \pm 12$ ). Não foram encontradas diferenças entre a mediana da PCR (1,78 vs. 2,23 mg/l,  $p = 0,74$ ) e da IL-6 (0 vs. 0 pg/ml,  $p = 0,31$ ) entre os dois grupos. Houve uma correlação positiva entre PCR e colesterol total ( $r_s = 0,21$ ,  $p = 0,05$ ), PCR e colesterol LDL ( $r_s = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ) e PCR e contagem de leucócitos ( $r_s = 0,32$ ,  $p = 0,02$ ) nos dois grupos. Nenhuma associação foi encontrada entre os marcadores inflamatórios e os desfechos hospitalares.

**Conclusão:** Não encontramos diferença na atividade inflamatória entre os pacientes diabéticos e não-diabéticos com AI, o que indica que esse quadro clínico pode equilibrar a atividade inflamatória entre os dois grupos e aumentar a concentração de marcadores inflamatórios de fase aguda, independentemente do estado metabólico. (Arq Bras Cardiol 2009;92(4):283-289)

**Palavras-chave:** Aterosclerose / complicações, diabetes mellitus, inflamação / complicações, angina pectoris.

### Summary

**Background:** Studies comparing inflammatory activity between diabetic and non-diabetic individuals with acute coronary syndrome are scarce, and none including only patients with unstable angina (UA) has been published to date.

**Objective:** We compared serum C-reactive protein (CRP), and interleukin-6(IL-6) between diabetic and non-diabetic patients with unstable angina (UA) to determine if difference in inflammatory activity is responsible for a worse prognosis in diabetic patients. We also evaluated the correlation between inflammatory markers and the metabolic profile in diabetic patients and the correlation between inflammatory response and in-hospital outcomes: death, acute myocardial infarction, congestive heart failure, and length of stay in hospital.

**Methods:** A prospective cohort study of 90 consecutive patients admitted to a chest pain unit with UA and divided into two groups, diabetic and non-diabetic. Serum CRP, IL-6, metabolic profile and leukocyte count were measured at hospital arrival.

**Results:** Forty-two patients (47%) were diabetic (age  $62 \pm 9$ ) vs. 48 (53%) non-diabetic (age  $63 \pm 12$ ). No differences between median C-reactive protein (1.78 vs. 2.23mg/l,  $p=0.74$ ) and interleukin-6 (0 vs. 0pg/ml,  $p=0.31$ ) were found between the two groups. There was a positive correlation between CRP and total cholesterol ( $r_s = 0.21$ ,  $p = 0.05$ ), CRP and LDL-cholesterol ( $r_s=0.22$ ,  $p=0.04$ ) and between CRP and leukocyte count ( $r_s = 0.32$ ,  $p = 0.02$ ) in both groups. No associations were found between inflammatory markers and in-hospital outcomes.

**Conclusion:** We found no difference in inflammatory activity between diabetic and non-diabetic patients with UA, suggesting that this clinical condition may result in balanced inflammatory activity between the two groups and increase acute-phase proteins independently of metabolic state. (Arq Bras Cardiol 2009;92(4):269-274)

**Key words:** Atherosclerosis / complications; diabetes mellitus; inflammation / complications; angina pectoris.

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

Correspondência: Dr. Marçal de Oliveira Huo •  
Praça Almeida Couto, 500 - 40.000-000 - Salvador, BA - Brasil.  
E-mail: mohuoya@cardiol.br

Artigo recebido em 06/10/07; revisado recebido em 17/01/08; aceito em 28/01/08.

## Introdução

A aterosclerose é a responsável por 80% de todas as mortes em pacientes diabéticos<sup>1</sup>. Como as estimativas mostram que a prevalência de diabetes dobrará até o ano de 2025, a incidência de doença cardiovascular associada com diabetes aumentará substancialmente<sup>2</sup>.

Comparados aos indivíduos não-diabéticos, os pacientes diabéticos têm um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolver doença coronariana<sup>3</sup>, um risco duas vezes maior de mortalidade em curto prazo após infarto agudo do miocárdio<sup>4,5</sup> e piores resultados quando submetidos à angioplastia, com maior risco de reestenose. A atividade inflamatória é aumentada nos pacientes com diabetes tipo 1<sup>6</sup> e tipo 2, além de ser fortemente associada ao risco de aterotrombose<sup>7</sup>.

A proteína C reativa (PCR) é o principal mediador da resposta da fase aguda. Essa proteína, derivada principalmente da biossíntese hepática dependente da IL-6, há muito é considerada bastante estável<sup>8</sup>. Os níveis de PCR aumentam rapidamente em reação a trauma, inflamação e infecção, diminuindo da mesma forma quando esses problemas desaparecem<sup>9</sup>. Por esse motivo, a dosagem de PCR é comumente usada para o monitoramento de vários estados inflamatórios. A síntese de PCR é controlada principalmente pela IL-6<sup>10</sup>, que, por sua vez, é secretada por leucócitos ativados, adipócitos e células endoteliais<sup>11</sup>.

O aumento nos níveis de proteína C reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6) está associado com uma maior incidência de eventos cardíacos adversos em pacientes com síndromes coronarianas agudas, assim como em pacientes submetidos a implante de *stent* coronariano<sup>12</sup>. Aggarwal e cols.<sup>13</sup> constataram que os níveis de PCR eram mais elevados (o dobro) em portadores de síndrome coronariana aguda diabéticos do que em não-diabéticos, antes e depois da colocação do *stent* coronariano.

Poucos estudos publicados até hoje compararam a atividade inflamatória entre portadores de síndrome coronariana aguda diabéticos e não-diabéticos, e nenhum deles incluiu apenas pacientes com angina instável. Este estudo tem como objetivo comparar os níveis de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us), IL-6 e a contagem de leucócitos entre os pacientes diabéticos e não-diabéticos para determinar se a existência de diferenças na atividade inflamatória pode explicar a pior evolução clínica ou os resultados de procedimentos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda.

## Métodos

### Delineamento do estudo

Este estudo observacional e de corte transversal, com comparação entre grupos, foi realizado na Unidade de Dor Torácica do Hospital Santa Izabel entre fevereiro e outubro de 2005. O estudo incluiu 90 pacientes consecutivos com angina instável, independentemente de idade ou sexo, que foram classificados em dois grupos: diabéticos e não-diabéticos. À admissão, todos os pacientes foram imediatamente examinados por um cardiologista, que mediu a frequência cardíaca, a pressão arterial e a oximetria de pulso. Todos

receberam 200 mg de aspirina e foram submetidos a um eletrocardiograma de 12 derivações. Além disso, foram coletadas amostras de sangue para análise laboratorial no pronto-socorro, com um retardo máximo de 15 minutos.

Os critérios de inclusão no estudo foram: idade acima de 30 anos, indivíduos de ambos os sexos, angina instável e tempo entre início da dor torácica e internação de no máximo 12 horas.

A angina instável foi definida de acordo com a classificação de Braunwald<sup>14</sup>, e apenas os pacientes com classe IIIB foram incluídos no estudo.

Foram excluídos os pacientes com infarto do miocárdio recente (menos de quatro semanas), cardiomiopatia dilatada ou chagásica, fibrilação atrial, valvopatia, níveis séricos elevados de marcadores de necrose miocárdica até 12 horas após a internação (troponina T > 0,1 µg/ml e fração MB da creatinofosfoquinase > 4,94 µg/ml com curva característica de elevação e queda), tromboembolia, cirurgia, angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) nas quatro semanas anteriores, doença inflamatória ou neoplásica, insuficiência renal crônica e febre na última semana.

Os pacientes foram classificados de acordo com idade, sexo, dor precordial no momento da internação, escore de risco TIMI, duração do diabetes, hipertensão, tabagismo, doença arterial coronariana prévia, angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP), cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), infarto do miocárdio prévio, dislipidemia, duração da dor torácica, tempo transcorrido entre o início da dor torácica e a internação (delta T em minutos), consumo de álcool, história familiar de doença arterial coronariana precoce e índice de massa corporal, calculado por meio do peso e da altura declarados pelos pacientes. Foram ainda registrados o tratamento realizado antes da inclusão no estudo e o tratamento hospitalar, realizado de acordo com o protocolo de rotina da Unidade de Dor Torácica.

O diabetes foi definido por glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dL ou glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL, uso de hipoglicemiantes orais ou insulina ou história relatada pelo paciente<sup>15</sup>.

A dislipidemia foi definida por níveis lipídicos elevados de acordo com o *III National Cholesterol Education Program*<sup>16</sup> ou pelo uso de medicamentos hipolipemiantes.

Morte; infarto agudo do miocárdio (IAM), caracterizado por níveis de troponina-T  $\geq 0,1$  µg/ml e de CK-MB massa  $\geq 5,0$  µg/ml com curva característica de elevação e queda; insuficiência cardíaca congestiva (ICC) antes da alta e tempo de internação foram considerados desfechos hospitalares.

O Comitê de Bioética local do nosso centro aprovou o protocolo do estudo, e todos os pacientes forneceram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Avaliação laboratorial

No momento da internação, amostras de sangue venoso foram obtidas antes da administração intravenosa de qualquer medicamento (exceto aspirina, de acordo com o protocolo da Unidade de Dor Torácica), com uma demora de no máximo 15 minutos. Amostras de plasma identificadas foram armazenadas a  $-85$  °C. A PCR foi dosada por meio

de ensaio imunonefelométrico hipersensível com partículas de látex, em um analisador BN II (*Dade Bering*, Newark, Del), no Laboratório de Análises Clínicas. O limite inferior de detecção da proteína C reativa foi 1,3mg/l. O coeficiente de variação entre ensaios foi de 2,2%, e o coeficiente intra-ensaio, 2,9%.

A concentração plasmática de IL-6 foi determinada por meio de ensaio imunoenzimático (Quantikine human IL-6, R&D Systems, Minneapolis, MN) na Fundação Osvaldo Cruz (FioCruz). O limite inferior de detecção da interleucina-6 foi menos de 0,9 pg/ml. O coeficiente de variação entre ensaios foi de 6,4%, e o coeficiente intra-ensaio, 4,2%.

Os níveis plasmáticos de glicose, triglicérides, colesterol total e colesterol HDL foram determinados por meio de ensaios enzimáticos colorimétricos (reagentes da *Boehringer Mannheim Diagnostics*, Mannheim, Alemanha). Nos indivíduos com níveis plasmáticos de triglicérides abaixo de 400 mg/dl, o colesterol LDL era calculado de acordo com a fórmula de Friedewald. Quando os níveis de triglicérides estavam acima de 400 mg/dl, o colesterol LDL era dosado pelo método enzimático em um analisador automático Hitachi 902 (*Boehringer Mannheim*, Mannheim, Alemanha).

Os níveis de HbA<sub>1c</sub> foram determinados por imunoensaio imunoturbidimétrico (*Roche Diagnostics GmbH*, D-68298, Mannheim), com valores normais entre 4,5 e 6,1 %.

### Análises estatísticas

O estudo foi delineado para ter um poder estatístico de 80% na detecção de uma diferença duas vezes maior no valor da proteína C reativa entre os dois grupos. Para obter essa diferença foram usados o valor médio de 2,8 mg/L e um desvio-padrão de 4,48 mg/L<sup>17</sup>. Levando-se em consideração um erro tipo I de 0,05 e um erro tipo II de 0,20, foram necessários 80 pacientes.

As concentrações de proteína C reativa e IL-6 foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. As características basais foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas e pelo teste da soma dos postos de Wilcoxon ou teste *t* de Student para variáveis contínuas. Testes não-paramétricos foram usados para comparar a PCR-us e a IL-6 entre os grupos (teste U de Mann-Whitney) e determinar correlações (teste *p* de Spearman). Todos os valores de *p* são bicaudais, e valores inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Os dados foram analisados com auxílio do programa estatístico SPSS (versão 10.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

## Resultados

### Características iniciais

De fevereiro a outubro de 2005, 117 pacientes consecutivos foram internados em um hospital cardiológico de nível terciário. Foram excluídos 24 pacientes que apresentaram elevação dos marcadores séricos cardíacos até 12 horas após a internação, um paciente com cardiomiopatia chagásica, um paciente com dor torácica após ingestão de bebida

alcoólica e um paciente com doença renal crônica. Três dos 24 pacientes excluídos eram diabéticos. Noventa indivíduos que preenchiavam os critérios de inclusão foram estudados. A média de idade dos pacientes era 62 ± 9 (34 a 87), 42 eram diabéticos e 48 não eram diabéticos.

A tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais iniciais dos pacientes diabéticos e não-diabéticos. Não houve diferenças nas características clínicas iniciais entre os dois grupos, exceto por maior pressão arterial sistólica (158 ± 31 vs. 143 ± 31 mm Hg, *p* = 0,02) e frequência cardíaca (75 ± 15 vs. 67 ± 12 batimentos/minuto, *p* = 0,01) nos pacientes diabéticos no momento da internação. O tempo médio transcorrido entre o início da dor torácica e a internação na Unidade de Dor Torácica foi semelhante para os pacientes diabéticos e não-diabéticos (4,3 ± 0,6 vs. 4,0 ± 5,0h, *p* = 0,83). Não foram observadas diferenças em relação ao tratamento prévio entre pacientes diabéticos e não-diabéticos, exceto pelo uso de medicamentos hipoglicemiantes e insulina.

O tempo transcorrido entre a última refeição e a coleta das amostras de sangue também foi semelhante nos dois grupos (4,9 ± 3,1 vs. 5,0 ± 3,3h, *p* = 0,95). Não houve diferenças nas características laboratoriais entre os dois grupos, exceto por níveis mais elevados de glicemia no momento da internação (178 ± 78 vs. 105 ± 27mg/dl, *p* < 0,001), de glicemia em jejum (130 ± 40 vs. 96 ± 12 mg/dl, *p* < 0,001) e de HbA<sub>1c</sub> (6,3 ± 4,2 vs. 3,4 ± 1,2 %, *p* < 0,001).

### Marcadores inflamatórios

Na população do estudo como um todo, a mediana da PCR-us, da IL-6 e da contagem de leucócitos foi, respectivamente, 2 mg/L (intervalo interquartil 0,8 - 4,7 mg/L), 0 pg/ml (intervalo interquartil 0 - 0 pg/ml) e 7.900/mm<sup>3</sup> (intervalo interquartil 6327 - 9895 l/mm<sup>3</sup>).

A mediana das concentrações de PCR-us (1,78 mg/L vs. 2,23 mg/L, *p* = 0,74) e IL-6 (0 pg/mL vs. 0 pg/mL, *p* = 0,31) e da contagem de leucócitos (8.245/mm<sup>3</sup> vs. 7520/mm<sup>3</sup>, *p* = 0,74) foram semelhantes entre os indivíduos diabéticos e não-diabéticos (Tabela 2).

Não foi observada nenhuma diferença entre os grupos quando eles foram analisados de acordo com três faixas de PCR (< 1 mg/L, 1 a 3 mg/L e > 3 mg/L): < 1 mg/L (16% vs. 14%, *p* = 0,5), 1 a 3 mg/L (10% vs. 18%, *p* = 0,32) e > 3 mg/L (14% vs. 14%, *p* = 0,7). Os grupos de pacientes diabéticos e não-diabéticos também tiveram distribuição semelhante quando analisados em relação aos quartis: < 0,8 mg/L (15% vs. 12%, *p* = 0,36), 0,81 a 2,04 mg/L (12% vs. 13%, *p* = 0,95), 2,05 a 4,7 mg/L (8% vs. 16%, *p* = 0,12) e > 4,7 mg/L (14% vs. 13%, *p* = 0,66).

Quando os níveis de IL-6 foram analisados como variáveis categóricas (0 pg/mL = não e > 0 pg/mL = sim), os resultados positivos foram semelhantes nos dois grupos (17% vs. 8%, *p* = 0,12).

Em toda a população do estudo, os níveis de proteína C reativa foram positivamente correlacionados com os níveis de colesterol total (*r*<sub>s</sub> = 0,21, *p* = 0,05), os níveis de colesterol LDL (*r*<sub>s</sub> = 0,22, *p* = 0,04) e a contagem de leucócitos (*r*<sub>s</sub> = 0,32, *p* = 0,02).

Tabela 1 - Características iniciais

Variável	Diabéticos (n=42)	Não-diabéticos (n=48)	Valor de p
Idade (anos)	62 ± 9	63 ± 12	0,65
Homens	16 (38%)	24 (49%)	0,28
<b>Exame físico</b>			
PAS (mm/Hg)	158 ± 31	143 ± 31	0,02
PAD (mm/Hg)	88 ± 18	85 ± 16	0,3
FC (batimentos/min)	75 ± 15	67 ± 12	0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 3	26 ± 4	0,48
<b>História</b>			
Hipertensão sistêmica	40 (95%)	42 (88%)	0,23
Fumante	5 (13%)	13 (26%)	0,10
CRM	8 (18%)	8 (16%)	0,88
ACTP	14 (33%)	15 (31%)	0,85
DAC confirmada	40 (95%)	45 (94%)	0,65
IAM prévio	20 (48%)	16 (33%)	0,17
Hiperlipidemia	35 (83%)	38 (80%)	0,73
Depressão do segmento ST > 0.1 mV	7 (17%)	8 (17%)	0,96
Troponina - T intermediária	7 (17%)	8 (17%)	0,96
Escore de risco TIMI	3 (0-6)	2 (0-4)	0,21
<b>DAC (número de vasos envolvidos)</b>			
Normal	14 (34%)	16 (33%)	0,94
1	8 (20%)	11 (23%)	0,70
2	15 (37%)	16 (33%)	0,75
3	3 (7%)	4 (8%)	0,86
<b>Características da Dor Torácica</b>			
Dor no momento da internação	32 (77%)	29 (61%)	0,10
Duração da dor (h)	1.5 ± 2.7	1 ± 1.2	0,90
Δ T (h)	4.3 ± 0.6	4 ± 0.5	0,83
<b>Medicações prévias</b>			
Aspirina	31(74)	39 (81)	0,45
Betabloqueador	26 (62)	27 (56)	0,67
Estatina	23 (55)	29 (60)	0,7
IECA	19 (45)	15 (31)	0,20
<b>Laboratório</b>			
Glicemia no momento da internação (mg/dl)	178 ± 78	105 ± 27	< 0,001
Glicemia de jejum (mg/dl)	130 ± 40	96 ± 12	< 0,001
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.3 ± 4.2	3.4 ± 1.2	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	182 ± 48	190 ± 58	0,48
Colesterol HDL (mg/dl)	41 ± 14	41 ± 10	0,97
Colesterol LDL (mg/dl)	98 ± 41	112 ± 54	0,18

Continuação da Tabela 1 - Características iniciais

Triglicérides (mg/dl)	208 ± 128	180 ± 103	0,26
CK-MB massa (µg/ml)	2,37 ± 1,0	2,4 ± 1,5	0,86
Troponina - T (µg/ml)	0,01 (0,01 - 0,09)	0,01 (0,01 - 0,14)	0,58

Valores expressos em média ± DP ou número (%) ou mediana (mínimo-máximo); AS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca; IMC - índice de massa corporal; CRM - cirurgia de revascularização miocárdica; ACTP - angioplastia coronariana transluminal percutânea; DAC - doença arterial coronariana; IAM - infarto agudo do miocárdio; Δ T - tempo transcorrido entre o início da dor torácica e a internação; IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina

Tabela 2 - Comparação dos biomarcadores inflamatórios

Variáveis	Diabéticos (n=42)	Não-diabéticos (n=48)	Valor de p
PCR (mg/l)	1,78 (0,16 - 15)	2,23 (0,22 - 21)	0,74
IL-6 (pg/ml)	0 (0 - 40)	0 (0 - 17)	0,31
IL-6 categórica	7 (17%)	4 (8%)	0,12
leucócitos/mm <sup>3</sup>	8.245 (3.350 - 13.100)	7.520 (5.170 - 16.930)	0,74

Valores expressos em número (%) ou mediana (mínimo-máximo); PCR - proteína C reativa; IL-6 - interleucina - 6.

### Desfechos hospitalares

A média do tempo de hospitalização foi de 12 dias, com mediana de 7 dias (2 a 125 dias).

Durante o período de internação, não houve diferenças entre os pacientes diabéticos e não-diabéticos no que diz respeito à ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (5% vs. 0%,  $p = 0,21$ ), infarto agudo do miocárdio (5% vs. 2%,  $p = 0,60$ ), morte (25 vs. 0%,  $p = 0,47$ ) e mediana do tempo de hospitalização (8 dias vs. 7 dias,  $p = 0,44$ ). Os desfechos combinados também foram semelhantes nos dois grupos (12% vs. 2%,  $p = 0,06$ , RR = 5,7; IC 95%, 0,7 a 56) (Tabela 3).

Quando os indivíduos que tiveram eventos hospitalares foram comparados com os que não tiveram eventos, a mediana de PCR-us foi semelhante em ambos os grupos para ICC (8,1 mg/L vs. 2,4 mg/L,  $p = 0,47$ ), IAM (7,8 mg/L vs. 1,7 mg/L,  $p = 0,81$ ) e morte por causas cardiovasculares (5,66 mg/L vs. 2,04 mg/L,  $p = 0,41$ ). Nenhuma diferença foi observada também, respectivamente, na mediana da IL-6 e da contagem de leucócitos para ICC (0 pg/mL vs. 0 pg/mL,  $p = 0,58$ ; 9.590 l/mm<sup>3</sup> vs. 7.460 l/mm<sup>3</sup>,  $p = 0,53$ ), IAM (0 pg/mL vs. 0 pg/mL,  $p = 0,58$ ; 7.925 l/mm<sup>3</sup> vs. 7.860 l/mm<sup>3</sup>,  $p = 0,5$ ) e morte (0 pg/mL vs. 0 pg/mL,  $p = 0,70$ ; 11.500 l/mm<sup>3</sup> vs. 7.900 l/mm<sup>3</sup>,  $p = 0,22$ ).

Não houve correlação entre o tempo de hospitalização e os níveis de PCR-us ( $r_s = 0,02$ ,  $p = 0,86$ ), IL-6 ( $r_s = 0,09$ ,  $p = 0,44$ ) ou contagem de leucócitos ( $r_s = 0,21$ ,  $p = 0,85$ ).

### Discussão

Poucos estudos clínicos compararam os marcadores inflamatórios entre pacientes diabéticos e não-diabéticos com

**Tabela 3 - Desfechos hospitalares em pacientes diabéticos e não-diabéticos**

Variáveis	Diabéticos (n=42)	Não-diabéticos (n=48)	Valor de p
ICC	2 (5%)	0 (0%)	0,21
IAM	2 (5%)	1 (2%)	0,60
morte CV	1 (2%)	0 (0%)	0,47
Tempo de hospitalização (dia)	8 (3 - 125)	7 (2 - 44)	0,44
desfechos combinados	5 (12%)	1 (2%)	0,06

Valores expressos em número (%) ou mediana (mínimo-máximo); CC - insuficiência cardíaca congestiva; IAM - infarto agudo do miocárdio; CV - cardiovascular

síndrome coronariana aguda, mas nenhum deles foi realizado exclusivamente com portadores de angina instável.

Moreno e cols.<sup>18</sup> constataram que o tecido coronariano dos pacientes diabéticos tem maior quantidade de ateroma rico em lipídios, infiltração de macrófagos e trombose subsequente do que o tecido de pacientes não-diabéticos, o que indica que portadores de diabetes melito são mais vulneráveis à ruptura da placa e trombose. Os mesmos autores analisaram a patogênese da aterosclerose diabética<sup>19</sup> e acreditam que os portadores de diabetes melito têm maior atividade inflamatória do que a população em geral com aterosclerose.

No entanto, neste estudo não foram observadas diferenças nas concentrações de PCR-us e IL-6 entre pacientes com angina instável diabéticos e não-diabéticos.

Aggarwal e cols.<sup>13</sup> avaliaram a atividade inflamatória medindo os níveis de PCR-us em 75 pacientes diabéticos e não-diabéticos com síndrome coronariana aguda antes, durante e depois da colocação de *stent* coronariano. Esses autores concluíram que os pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda tinham maior atividade inflamatória antes do procedimento, mas depois de 24 horas não foram encontradas diferenças entre os pacientes diabéticos e não-diabéticos. Contudo, os autores não incluíram em sua metodologia informações fundamentais que revelassem se a população do estudo era, de fato, portadora de síndrome coronariana aguda. Não foram fornecidos dados sobre o tempo transcorrido desde o início da dor torácica até a internação ou até mesmo a colocação de *stent* (primeira amostra de sangue). Além disso, os autores incluíram apenas pacientes com angina estável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, quando o fator necrose pode funcionar como uma variável de confusão<sup>20</sup>. Nem mesmo os valores de glicemia foram descritos, ao contrário do nosso estudo, que usou um critério validado para definir diabetes.

A análise dos níveis de PCR entre os dois grupos mostrou que, antes da colocação de *stent*, os pacientes diabéticos tinham o dobro de atividade inflamatória dos não-diabéticos. No entanto, depois da colocação do *stent* coronariano (agressão endotelial) não houve diferença nas concentrações de PCR-us entre os dois grupos. Gottsauner e cols.<sup>21</sup> descobriram que níveis plasmáticos elevados da proteína C reativa, que persistem por 96 horas depois da implantação

do *stent*, podem refletir uma reação inflamatória prolongada ao implante de *stent* coronariano.

O papel da agressão endotelial aguda como estímulo a uma reação inflamatória intensa também pode estar presente na angina instável, justificando os nossos achados e reforçando, assim, os nossos resultados.

É interessante observar que, em nosso estudo, usamos uma metodologia bastante cuidadosa para incluir pacientes com angina instável. Todos os indivíduos foram rigorosamente classificados por meio de critérios validados, como angina instável, para evitar a interferência do fator necrose como uma variável de confusão, sendo internados no pronto-socorro cardíaco indivíduos com dor típica e idade média superior a 60 anos com uma probabilidade pós-teste acima de 80 % para SCA. Além disso, no final do estudo a presença de doença coronariana aterosclerótica foi confirmada em 94% dos pacientes por meio de cineangiogramia. Por fim, a homogeneidade entre os grupos foi demonstrada pela ausência de diferenças estatisticamente significativas nas características clínicas iniciais.

Nossos achados com diferenças estatisticamente significativas (PAS e FC) podem ser explicados pela tendência de uma maior prevalência de dor torácica a admissão no grupo de pacientes diabéticos contrariando o conceito original<sup>22</sup> que aliás tem sido atualmente bastante questionado<sup>23</sup>.

Ao contrário do nosso estudo, Sanchez e cols.<sup>24</sup> observaram que os pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST apresentavam maior atividade inflamatória do que os não-diabéticos. No entanto, a contagem de leucócitos dos pacientes diabéticos foi mais elevada do que a dos não-diabéticos, e os autores não incluíram nenhum instrumento para detectar processos infecciosos assintomáticos, principalmente em mulheres diabéticas<sup>25</sup>. Em nosso estudo, todos os pacientes foram submetidos a exames de urina e exploração das vias aéreas, inclusive o conduto auditivo, para a exclusão de infecções assintomáticas. Além disso, não houve diferença na contagem de leucócitos obtida no momento da internação entre pacientes diabéticos e não-diabéticos, o que indica não haver diferenças no quadro inflamatório prévio em decorrência de um processo infeccioso sistêmico. Sanchez também não descreveu a glicemia no momento da internação, a glicemia em jejum e o perfil lipídico em seu estudo.

É importante ressaltar que o estado metabólico do diabetes caracterizado por hiperglicemia e dislipidemia está associado com lesão endotelial e, conseqüentemente, aumento nos níveis dos marcadores inflamatórios<sup>19,26,27</sup>.

No que diz respeito à correlação positiva entre as concentrações de PCR-us e a contagem de leucócitos, Danesh e cols.<sup>28</sup> descreveram uma forte associação entre a contagem de leucócitos e o desenvolvimento de doença arterial coronariana. Stewart e cols.<sup>29</sup> observaram uma maior redução da mortalidade associada ao uso de pravastatina nos pacientes que apresentaram valores mais elevados de contagem de leucócitos no momento da internação.

Neste estudo, quando analisamos todos os pacientes com angina instável, observamos uma fraca correlação entre PCR-us e colesterol total e colesterol LDL, porém superior à relatada

por estudos anteriores<sup>30,31</sup> que não incluíram pacientes com síndrome coronariana aguda.

Não observamos maior incidência de desfechos hospitalares entre pacientes diabéticos e não-diabéticos, apesar dos dados relatados na literatura<sup>32</sup>, provavelmente em consequência do menor período de acompanhamento (mediana de 8 dias) e do pequeno número de pacientes (amostra pequena) para encontrar mais desfechos hospitalares, como ICC, IAM e morte (poder reduzido) em pacientes com angina instável.

Outra limitação do nosso estudo foi o fato de que o tempo médio entre o início da dor torácica e a internação no pronto-socorro (4 horas) até a coleta das amostras de sangue para medir os níveis de PCR-us pode ter sido insuficiente para a detecção de processo inflamatório em andamento. Entretanto, isso não explicaria os resultados semelhantes de PCR-us entre os dois grupos.

Nossos achados indicam que os eventos envolvidos em um quadro de síndrome coronariana aguda, como angina instável, propiciam uma resposta inflamatória importante, porém semelhante, entre diabéticos e não-diabéticos. Isso nos leva a crer que a resposta inflamatória resultante de uma síndrome coronariana aguda é mais intensa e aguda do que a resposta inflamatória resultante do diabetes, em que o processo é mais lento e contínuo e a agressão endotelial é duradoura. Outra possibilidade é de que o uso de estatina (que no nosso estudo foi semelhante em pacientes diabéticos e não-diabéticos) pode ser mais eficaz em pacientes diabéticos, já que foi descrito um efeito antiinflamatório mais intenso em indivíduos com maior atividade inflamatória<sup>29</sup>. É importante frisar que os nossos pacientes diabéticos foram bem controlados (HbA<sub>1c</sub> média = 6,3%) e que esse achado pode diminuir o impacto da hiperglicemia na agressão endotelial.

Em relação a todos os pontos que discutimos em nosso

estudo, algumas questões têm de ser respondidas. Por exemplo, as características inflamatórias observadas no diabetes e na síndrome coronariana aguda são diferentes? Existe algum modo de avaliar isso? A estatina é mais eficaz em pacientes diabéticos do que em não-diabéticos? Essa maior eficácia poderia explicar a igualdade da atividade inflamatória entre os grupos com síndrome coronariana aguda incluídos no estudo? A reação inflamatória na síndrome coronariana aguda é tão intensa que poderia equilibrar a atividade inflamatória dos pacientes diabéticos e não-diabéticos?

Nossos achados nos permitem concluir que a atividade inflamatória é semelhante em pacientes diabéticos e não-diabéticos com angina instável. Nesses pacientes, a PCR-us apresentou uma correlação positiva com o colesterol total e LDL, bem como com a contagem de leucócitos. Esses achados ainda ressaltam a importância da PCR como um marcador de agressão endotelial na síndrome coronariana aguda, assim como o aspecto multifatorial do processo de aterotrombose.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do estado da Bahia (FAPESB).

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Marçal de Oliveira Huoya pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública-FBDC.

## Referências

1. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004; 25 (3): 190-8.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-31.
3. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. (eds.) *Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 21-9.
4. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1661-9.
5. West Ne, RuyGrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neil WW, et al. Clinical and angiographic predictor of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation*. 2004; 109 (7): 867-73.
6. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type-I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999; 42: 351-7.
7. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al. Von Willebrand factor, C-reactive protein and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects: the Horn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 3071-8.
8. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem*. 2003; 49: 666-9.
9. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000; 32: 274-8.
10. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265: 621-36.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997; 350: 430-6.
12. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1512-21.
13. Aggarwal A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Comparison of inflammatory markers with diabetes mellitus versus those without before and after coronary arterial stenting. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 924-9.
14. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989; 80: 410-4.

15. Kehoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LT Jr. Comparing self-reported and physician reported medical history. *Am J Epidemiol.* 1994; 139 (8): 813-8.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-421.
17. Schulze MB, Rifai N, Rimm EB, Stampfer MJ, Li T, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 889-94.
18. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation.* 2000; 102: 2180-4.
19. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2293-300.
20. De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease: cause or effect? *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1496-502.
21. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. *Eur Heart J.* 2000; 21: 1152-8.
22. Bradley RF, Schonfield A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics.* 1962; 17: 322-6.
23. Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes: a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia.* 2001; 44: 259-66.
24. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2004; 90: 264-9.
25. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med.* 2002; 113 (Suppl. 1A): 80S-84S.
26. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2165-73.
27. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Prateley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis.* 2002; 161: 233-42.
28. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA.* 1998; 279: 1477-82.
29. Stewart RAH, White HD, Kirby AC, Heritier SR, Simes RJ, Nestel PJ, et al. White blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin. *Circulation.* 2005; 111: 1756-62.
30. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 285: 2481-5.
31. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1557-65.
32. Brogan GX, Peterson ED, Mulgund J, Bhatt DL, Ohman EM, Gibler WB, et al. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 9-14.