

Monocitose é um Marcador de Risco Independente para a Doença Arterial Coronariana

Monocytosis is an Independent Risk Marker for Coronary Artery Disease

Abrahão Afiune Neto, Antonio de Pádua Mansur, Solange Desirée Avakian, Everly P. S. G. Gomes, José Antonio F. Ramires
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP – São Paulo, SP

OBJETIVOS

Inflamação e ativação das células do sistema imunológico têm participação importante na patogênese da aterosclerose. Este estudo analisa o leucograma que incluiu neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e basófilos dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC) crônica e no infarto agudo do miocárdio (IAM).

MÉTODOS

Analizamos o leucograma de 232 pacientes não-diabéticos, com idade entre 15 e 88 anos. A DAC estava presente em 142 pacientes (57 com DAC estável e 85 com IAM), diagnosticada angiograficamente, comparada a 90 indivíduos-controle. Os grupos controle e DAC foram comparáveis para a idade, índice de massa corpórea, antecedentes familiares, tabagismo, hipertensão, HDL e LDL (todas variáveis com $p > 0,25$).

RESULTADOS

A análise univariada mostrou maior prevalência de leucocitose na DAC, sendo maior nos pacientes com IAM quando comparados com a DAC estável. O mesmo comportamento foi observado para os monócitos. Porém, a distribuição foi semelhante para as demais células do hemograma. A análise multivariada pelo método da regressão logística, utilizando-se os modelos *stepwise* (todas variáveis) e *backward* ($p < 0,25$), mostrou que a monocitose foi variável independente para DAC e para o IAM.

CONCLUSÃO

O número de monócitos, um dos mais importantes componentes do processo inflamatório na placa aterosclerótica, foi um marcador de risco independente para a DAC e para o IAM.

PALAVRAS-CHAVE

Aterosclerose, doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, hemograma, leucocitose, monocitose, inflamação.

OBJECTIVES

Inflammation and activation of immune system cells play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. This study analyzes the white blood count, including neutrophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes and basophils, of patients with chronic coronary artery disease (CAD) and acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

The white blood cell count was analyzed in 232 patients without diabetes between the ages of 15 and 88. One hundred and forty-two patients were angiographically diagnosed with CAD (57 with stable CAD and 85 with AMI) and compared to 90 control individuals. The control and CAD groups were similar in respect to age, body mass index, family history, smoking habits, hypertension, HDL and LDL (all variables with $p > 0.25$).

RESULTS

The univariate analysis revealed a higher prevalence of leukocytosis in the CAD group, which in turn was higher in the AMI patients than the stable CAD patients. The same trend was observed for monocytes. However, the distribution of all other cells in the complete blood count (CBC) was similar. Multivariate analysis using the logistic regression method with the *stepwise* (all variables) and *backward* models ($p < 0.25$), showed that monocytosis was an independent variable for CAD and AMI.

CONCLUSION

The number of monocytes, one of the most important components of the inflammatory process in the atherosclerosis plaque was an independent risk marker for CAD and AMI.

KEY WORDS

Atherosclerosis, coronary artery disease, acute myocardial infarction, hemograma, leukocytosis, monocytosis, inflammation.

Correspondência: Abrahão Afiune Neto • Rua T-38, nº 917 – Setor Bueno - 74230-070 – Goiânia, GO
E-mail: afiune@cardiol.br Recebido em 11/05/05 • Aceito em 06/07/05

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no Brasil¹. O principal mecanismo etiopatogênico é o processo da aterosclerose. Inflamação e ativação das células do sistema imunológico têm participação importante na patogênese da aterosclerose². Vários marcadores bioquímicos foram sugeridos para a doença arterial coronariana (DAC). Dentre eles, os que estão atualmente em maior evidência são proteína C-reativa, homocisteína, ácido úrico, fibrinogênio etc. Outros marcadores inflamatórios mais tradicionais, contudo, são freqüentemente relegados a um segundo plano. Dentre esses, a contagem de leucócitos no sangue.

Friedman e cols. foram os pioneiros a detectar níveis elevados de leucócitos no sangue como preditores do infarto agudo do miocárdio (IAM)³. Posteriormente, estudos multicêntricos mostraram que o aumento do número de leucócitos associou-se com maior mortalidade, doença aterosclerótica mais importante e menor resposta ao tratamento fibrinolítico⁴⁻⁶. Apesar da importante participação dos leucócitos na doença aterosclerótica, em especial na síndrome coronariana aguda, é pouco conhecida a prevalência dos componentes do perfil leucocitário na DAC, em especial dos monócitos. Sabe-se que os monócitos são os principais componentes da progressão da doença aterosclerótica estimulando a aterogênese e a trombogênese. Este estudo analisou a contagem dos leucócitos e seus componentes no sangue dos pacientes com DAC crônica e na fase aguda do IAM.

MÉTODOS

Analisamos a distribuição dos leucócitos em 232 pacientes não-diabéticos com idade entre 15 e 88 anos. A DAC estava presente em 142 pacientes (57 com DAC estável e 85 com IAM), diagnosticada angiograficamente, comparada a noventa indivíduos-controle. Os critérios de inclusão foram: 1) grupo-controle: constituído por indivíduos encaminhados de serviço de atendimento secundário, com baixa probabilidade de DAC, isto é, indivíduos assintomáticos, sem fatores de risco importantes para DAC, com eletrocardiograma de repouso e esforço compatíveis com a normalidade; 2) grupo estável: doença coronariana documentada angiograficamente em pacientes assintomáticos ou portadores de angina do peito típica aos grandes (classe I) ou médios esforços (classe II, da *Canadian Cardiovascular Society*)⁷, na ausência de antecedentes de infarto do miocárdio ou eletrocardiograma sugestivo; 3) grupo IAM: composto de pacientes com infarto agudo do miocárdio⁸.

O diagnóstico de IAM baseou-se na presença de pelo menos dois dos critérios a seguir: dor típica, com mais de 20 minutos de duração; aumento da atividade da CKMB (fração MB da creatinoquinase), ou aumento da CK massa ou da troponina I; presença de supradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm em pelo menos duas derivações frontais ou ≥ 2 mm em pelo menos duas

derivações precordiais no eletrocardiograma de repouso; aparecimento de novas ondas Q ao eletrocardiograma de repouso. Os grupos controle e DAC foram comparáveis para idade, índice de massa corpórea, antecedentes familiares, tabagismo, hipertensão, HDL e LDL (todas variáveis com $p > 0,25$).

A seguir, os principais fatores de risco e suas definições para a DAC – tabagista: hábito de fumar mais de cinco cigarros por dia ou fumante até há seis meses; ex-fumante: hábito prévio de fumar mais de cinco cigarros por dia, há mais de seis meses da avaliação clínica; dislipidemia: níveis séricos de triglicérides ≥ 200 mg/dl, e/ou colesterol total ≥ 200 mg/dl, e/ou HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl, e/ou LDL-colesterol ≥ 130 mg/dl⁹; diabetes melito: níveis de glicose no sangue ≥ 126 mg/dl após jejum noturno de doze horas¹⁰; o diagnóstico de hipertensão arterial foi baseado na pressão arterial diastólica com níveis ≥ 90 mmHg¹¹; antecedentes familiares: pais ou irmãos com história de doença coronariana, com menos de 55 anos para os homens e menos de 65 anos para as mulheres.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com história prévia de diabetes melito (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl), insuficiência renal crônica (creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dl), insuficiência hepática, doenças endócrinas, hematológicas, respiratórias ou metabólicas clinicamente significantes.

Exames laboratoriais - O sangue foi colhido pela manhã após período de 12 horas de jejum e as dosagens analisadas por meio dos seguintes métodos: 1) 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, em g%, de 12 a 16 para as mulheres e de 14 a 17 para os homens), hematócrito (normal, em %, de 37 a 47 nas mulheres e de 40 a 54 nos homens), plaquetas (normal de 150 a 350 mil/mm³), e glóbulos brancos (normal de 5.000 a 10.000/mm³); 2) os níveis de HDL-colesterol (normal acima de 40 mg/dl) foram determinados através de método enzimático calorimétrico¹² e o LDL-colesterol (normal de até 130 mg/dl) através da fórmula de Friedewald: $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$ ¹³, observando-se níveis de triglicérides inferiores a 400 mg/dl para o cálculo; 3) as apolipoproteínas AI (normal, em g/l, de 1,15 a 1,90 nos homens e de 1,15 a 2,20 nas mulheres) e B (normal, em g/l, de 0,70 a 1,60 nos homens e de 0,60 a 1,50 nas mulheres) foram obtidas pelo método da imunoturbidimetria em equipamento automatizado (Cobas Integra, 700 Roche Ltda, Diagnostics Division, Basileia, Suíça).

Cateterismo cardíaco - O cateterismo cardíaco foi realizado pela técnica de Sones e Shirey¹⁴ e os seguintes dados foram classificadas as coronárias subepicárdicas em normal, uniarterial, biarterial, triarterial e tronco de coronária esquerda (TCE), segundo o número de artérias coronárias subepicárdicas comprometidas ou não com o processo aterosclerótico, com mais de 50% de redução do lúmen vascular, quando comparado com o segmento normal mais próximo.

Análise estatística - O programa SAS (SAS Institute Inc, 1996, versão 6.12) foi utilizado para a análise estatística. Para a análise univariada, o teste t de Student, para as variáveis contínuas e os testes do χ^2 , Mann-Witney e Kruskal-Wallis para as variáveis categóricas foram os testes utilizados. Foi considerado valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo. Posteriormente, foi realizada a análise multivariada pelo método da regressão logística utilizando-se dos modelos *stepwise*, com a inclusão de todas as variáveis, e *backward* que incluiu somente variáveis com valores de $p < 0,25$.

RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes encontram-se na tabela 1. Os principais fatores de risco, perfil lipídico, incluindo as apolipoproteínas, e glicemia foram semelhantes entre os grupos controle e DAC. Observou-se maior frequência de mulheres no grupo-controle ($p = 0,031$).

Em relação ao leucograma, a análise univariada

mostrou maior prevalência de leucocitose na DAC, sendo maior nos pacientes com IAM quando comparados com a DAC estável. O mesmo comportamento foi observado para os monócitos. A distribuição, para os demais componentes do hemograma, foi semelhante quando comparados os indivíduos-controle e os pacientes com DAC (tab. 2). Entretanto, quando comparados os grupos controle, DAC estável e IAM, observou-se aumento gradativo nos leucócitos, bastonetes, segmentados e monócitos (tab. 3). A distribuição da gravidade da DAC em uni (41% *versus* 44%), bi (21% *versus* 19%) ou triarterial (35% *versus* 37%), foi semelhante entre os grupos DAC estável e IAM. Observou-se lesão em TCE em dois pacientes do grupo estável e um paciente do grupo IAM.

A análise multivariada pelo método da regressão logística utilizando-se os modelos *stepwise* (todas variáveis) e *backward* ($p < 0,25$) mostrou sexo e a monocitose foram as variáveis independentes para DAC (tab. 4). A monocitose foi também uma variável independente para o IAM.

Tabela 1 – Características clínicas

	Controle	DAC
N (232)	90 (39)	142 (61)
Idade (anos)	58,66 ± 11,48	57,34 ± 13,14
Sexo (masculino/feminino)	53(59) / 37(41)	103(72) / 39(28)*
Tabagismo	23 (26)	39 (28)
Hipertensão arterial sistêmica	23 (26)	56 (39)
Antecedentes familiares	26 (29)	41 (29)
Infarto agudo do miocárdio		85 (60)
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	26,73 ± 4,68	26,75 ± 3,78
Pressão arterial sistólica (mmHg)	141,61 ± 24,69	140,39 ± 25,91
Pressão arterial diastólica (mmHg)	85,24 ± 13,62	87,52 ± 15,84
Triglicérides (mg/dl)	153,89 ± 76,17	166,24 ± 120,45
Colesterol total (mg/dl)	205,98 ± 50,06	207,86 ± 59,86
HDL-colesterol (mg/dl)	41,29 ± 14,59	40,24 ± 13,93
LDL-colesterol (mg/dl)	125,34 ± 47,74	128,37 ± 52,41
Apolipoproteína AI (g/L)	1,48 ± 0,62	1,30 ± 0,49
Apolipoproteína B (g/L)	1,20 ± 0,49	1,30 ± 0,49
Glicose (mg/dl)	100,26 ± 35,48	101,14 ± 33,86

* $p = 0,031$; Valores apresentados em média ± DP e em parênteses percentagens; DAC = doença arterial coronária

Tabela 2 – Hemograma completo

	Controle	DAC	p*
N (232)	90 (39)	142 (61)	0,436
Leucócitos	6444 ± 1715	7942 ± 3355	< 0,0001
Bastonetes	68,5 ± 155,7	139,5 ± 250,6	0,077
Segmentados	1317 ± 2111	2258 ± 3125	0,077
Neutrófilos	2419 ± 1889	2371 ± 2297	0,934
Eosinófilos	248 ± 256	327 ± 385	0,156
Basófilos	40,7 ± 37,5	39,3 ± 45	0,801
Linfócitos	1824 ± 603	2107 ± 1780	0,157
Monócitos	517 ± 203	602 ± 228	0,0002

*Mann-Witney U-Test; DAC = doença arterial coronária

Tabela 3 – Hemograma completo nas síndromes isquêmicas

	Controle	DAC estável	IAM	p*
N (232)	90 (38)	57 (25)	85 (37)	
Leucócitos	6444 ± 1715	6982 ± 1756	8585 ± 3974	< 0,0001
Bastonetes	68,5 ± 155,7	80,4 ± 172	179 ± 285	0,023
Segmentados	1317 ± 2111	1391 ± 2295	2836 ± 3468	0,012
Neutrófilos	2419 ± 1889	2677 ± 2119	2166 ± 2398	0,584
Eosinófilos	248 ± 256	320 ± 370	331 ± 396	0,366
Basófilos	40,7 ± 37,5	37,7 ± 40,7	40,3 ± 47,9	0,951
Linfócitos	1824 ± 603	1932 ± 567	2225 ± 2252	0,365
Monócitos	517 ± 203	542 ± 167	672 ± 248	< 0,0001

*Teste de Kruskal-Wallis; DAC = doença arterial coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio

Tabela 4 – Análise multivariada pelo método da regressão logística (*backward elimination procedure*)

Variável	P	Odds Ratio (Intervalo de Confiança a 95%)
Intercepto	0,7548	
Idade	0,1456	0,977 (0,946-1,008)
Índice de massa corpórea	0,4447	1,040 (0,941-1,148)
Pressão arterial sistólica	0,4209	0,990 (0,966-1,015)
Pressão arterial diastólica	0,2390	1,028 (0,982-1,078)
Tabagismo	0,6309	0,814 (0,353-1,881)
Monócitos	0,0083	1,003 (1,001-1,005)
Triglicérides	0,1566	1,005 (0,998-1,012)
Colesterol total	0,0729	0,985 (0,969-1,001)
HDL-colesterol	0,3424	0,982 (0,947-1,019)
LDL-colesterol	0,1695	1,011 (0,995-1,027)
Glicose	0,0597	1,015 (0,999-1,031)
Apolipoproteína AI	0,3663	1,682 (0,545-5,193)
Apolipoproteína B	0,8583	1,120 (0,324-3,875)

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, os monócitos, um dos mais importantes componentes do processo inflamatório da placa aterosclerótica, foram marcador de predição independente para a DAC estável e para o IAM. Observou-se um aumento gradativo em relação aos grupos controle, com DAC estável e IAM. Estudos mostraram que esse aumento gradativo foi também observado em relação a gravidade da doença aterosclerótica, ao fluxo coronariano (escore TIMI) e maior mortalidade nos pacientes com síndrome coronariana aguda¹⁵. Da mesma forma, outro estudo mostrou, em homens e mulheres, maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva e maior mortalidade intra-hospitalar em indivíduos com leucocitose ($\geq 10,000/\text{mm}^3$)¹⁶.

Vários outros estudos analisaram a relação entre maior leucocitose em pacientes com SCA, porém poucos analisaram a leucocitose em pacientes com DAC estável. Estudos recentes observaram: maior leucocitose em pacientes com DAC estável e IAM prévio em comparação a pacientes portadores somente de DAC estável¹⁷; maior

neutrofilia em pacientes que desenvolveram alguma doença isquêmica do coração (aguda ou crônica)¹⁸; no estudo CAPRIE, no qual se compararam os efeitos do clopidogrel com a aspirina, a neutrofilia foi também uma variável de risco independente para as doenças cardiovasculares¹⁹. Interessante observar no estudo CAPRIE que a monócitose foi uma variável independente para o acidente vascular cerebral isquêmico e variável limite [OR = 1,03, IC(1,00 – 1,05); p = 0,062] para recorrência de eventos isquêmicos. A leucocitose também potencializa os efeitos dos fatores de risco para a DAC.

Indivíduos tabagistas com mais de nove mil leucócitos têm quatro vezes mais chances de ter um infarto do miocárdio do que tabagistas com menos de seis mil leucócitos²⁰. De forma geral, a leucocitose e, em alguns estudos, a monócitose mostraram-se variáveis independentes para as doenças cardiovasculares. Porém, nosso estudo foi o primeiro, na literatura compulsada, a mostrar que a concentração de monócitos depende do estágio clínico da doença aterosclerótica coronariana, sendo os valores gradualmente maiores no IAM quando comparados com a DAC estável e esta com o grupo-controle.

Essas alterações sugerem diferentes graus de ativação leucocitária que refletem o grau do processo inflamatório existente, responsáveis pela instabilização da placa aterosclerótica, favorecendo, inclusive, espasmo de artéria coronária²¹ ou participando do processo de oclusão tardia de *stents* coronarianos²². Várias substâncias podem participar desse aumento/recrutamento/ativação dos monócitos. Por exemplo, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), um marcador de risco independente para a DAC, é uma citocina que promove o recrutamento dos monócitos na placa aterosclerótica²³. Dessa forma, em indivíduos portadores de doenças circulatórias, o leucograma é um marcador de risco importante que pode orientar no diagnóstico e tratamento dessas doenças. Futuros estudos, contudo, serão necessários para definir a participação dos mesmos na prática clínica diária.

REFERÊNCIAS

- 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.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290: 1275-8.
- Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 2329-34.
- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E, for the OPUS-TIMI 16 Investigators. Association of White Blood Cell Count With Increased Mortality in Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87: 636-9.
- Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1761-8.
- Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). *Circulation* 1976; 54: 522-3.
- Willerson JT, Cohen LS, Maseri A. Pathophysiology and clinical recognition. In: Willerson JT, Cohen JN, ed. *Cardiovascular Medicine*. New York, Churchill Livingstone, 1995, 335.
- III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(supl III): 4-8.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 201: 183-97.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- Warnick GR, Benderson JM, Albers JJ. Dextran sulfate precipitation procedure for quantification of high density lipoprotein. *Clin Chem* 1982; 28: 1379-88.
- Freidewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Sones FM, Shirey EK. Cinecoronary arteriography. *Mod. Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31: 735-6.
- Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or = 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1654-61.
- Furman MI, Gore JM, Anderson FA et al. GRACE Investigators. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2004; 147: 42-8.
- Sposito AC, Lemos PA, Maranhão RC, Mansur AP, Cesar LA, Ramires JAF. The pre-existence of an acute coronary event predicts differences in biological parameters and clinical evolution among patients with longstanding stable angina. *Int J Cardiol* 2003; 91: 193-200.
- 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. *Eur Heart J* 2004; 25: 1287-92.
- Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA et al. CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 1147-52.
- Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 465-8.
- Hung MJ, Kuo LT, Cheng CW, Chang CP, Cherng WJ. Comparison of peripheral monocyte counts in patients with and without coronary spasm and without fixed coronary narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93: 620-4.
- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A et al. Circulating monocytes and instant neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 18-23.
- Deo R, Khera A, McGuire DK et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1812-8.