

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÍVEL: MESTRADO

LUCAS RAMPAZZO DINIZ



RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS COMO PREDITOR DE
DESFECHOS INTRA-HOSPITALARES EM IDOSOS COM
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Recife, 2017

Lucas Rampazzo Diniz



RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS COMO PREDITOR DE
DESFECHOS INTRA-HOSPITALARES EM IDOSOS COM
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco para obtenção do título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sandro Gonçalves de Lima

Coorientadora: Ms. Jessica Myrian de Amorim Garcia.

Recife, 2017

D585r Diniz, Lucas Rampazzo.
Relação neutrófilos-linfócitos como preditor de desfechos intra-hospitalares em idosos com síndrome coronariana aguda / Lucas Rampazzo Diniz. – 2017.
121 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Sandro Gonçalves de Lima.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2017.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Idoso. 2. Síndrome coronariana aguda. 3. Neutrófilos. 4. Linfócitos.
I. Lima, Sandro Gonçalves de (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-204)

LUCAS RAMPAZZO DINIZ

**RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS COMO PREDITOR DE
DESFECHOS INTRA-HOSPITALARES EM IDOSOS COM SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA**

Dissertação apresentada na data de 28 de abril de 2017 ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
(PPGCS-UFPE)

Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão
(PPGCS-UFPE)

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
(Avaliadora externa)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Dra. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE: DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIENCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof ^ª . Ana Lúcia Coutinho Domingues	Prof. Hilton Justino de Oliveira
Prof ^ª , Ângela Luiza Branco Pinto Duarte	Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira
Prof. Ary Gomes Filho	Prof. José Ângelo Rizzo
Prof. Brivaldo Markman Filho	Prof ^ª . Lucila Maria Valente
Profo. Bruno Severo Gomes	Prof. Lucio Villar Rabelo Filho
Profa. Cláudia Diniz Lopes Marques	Prof. Marcelo Renato Gruerino
Prof. Décio Medeiros Peixoto	Prof. Marcelo Tavares Viana
Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Prof. Paulo Sérgio Ramos Araújo
Prof. Edgar Guimarães Victor	Prof ^ª . Patrícia Érika de Melo Marinho
Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto	Prof ^ª . Romualda Castro do Rêgo Barros
Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho	Prof. Sandro Gonçalves de Lima
Prof ^ª . Emília Chagas Costa	Prof ^ª . Simone Cristina Soares Brandão
Prof ^ª . Heloísa Ramos Lacerda de Melo	

Ao meu pai Luiz Carlos pela eterna fonte de conhecimento e inspiração,
À minha mãe Mara pela inteligência e incentivo,
À minha esposa Keila pela paciência e carinho,
À minha irmã Talita pelo senso crítico,
À pequena Helena pelo amor já cativante.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ter sido realizado sem o incentivo e apoio de diversas pessoas e instituições. Por isto relato aqui os meus agradecimentos:

Ao meu orientador Prof. Dr. Sandro pela calma e estímulo desde a concepção deste projeto.

À minha co-orientadora Ms. Jessyca pela sua ajuda desde a monografia da residência médica em Geriatria.

Ao professor José Natal Figueiroa pela grande ajuda e paciência na análise estatística e interpretação dos dados coletados.

Aos meus professores da UFPE envolvidos na minha formação como médico.

Aos meus preceptores de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da UFPE durante a residência de Clínica Médica e aos preceptores de Geriatria do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, todos envolvidos nas minhas especializações médicas.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFPE pela dedicação ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFPE.

Aos colegas e amigos da turma de mestrado de 2015 pelo apoio e interesse científico.

Ao Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco pela disponibilidade como campo de pesquisa.

A todos os pacientes, envolvidos ou não com esta pesquisa, os quais trazem sentido ao fazer medicina.

A longevidade é uma questão vascular (William Osler)

RESUMO

O envelhecimento é associado a alterações funcionais do sistema imunológico e também com o aumento do estado inflamatório (denominado *inflammaging*). A formação e a progressão do processo de aterosclerose envolve a ação leucocitária e também inflamatória. Ambas também presentes na Síndrome Coronariana Aguda (SCA) desde a instabilidade da placa de ateroma, a formação de trombo e a cicatrização tecidual. A relação neutrófilos-linfócitos (RNL) aparenta ser um bom marcador prognóstico na SCA. Apresenta associação com mortalidade e perda de função miocárdica etc. Contudo, não parece ter sido estudada em idosos. O objetivo do estudo foi analisar o papel da RNL em idosos com SCA. Trata-se de uma coorte retrospectiva intra-hospitalar. Foram avaliados 330 pacientes, 272 na admissão, 307 no primeiro dia e 213 no terceiro dia do internamento. A RNL não foi preditora de desfechos cardiovasculares maiores combinados (morte, acidente vascular encefálico e novo infarto). Contudo, a RNL da admissão teve associação com desfechos menores: maior permanência hospitalar (beta = 0,131; IC 95% 0,017-0,246, p = 0,024) e fração de ejeção abaixo de 50% (Risco Relativo de 2,1; IC 95% 1,19 – 3,57; p = 0,01). Através de curva ROC, encontrou-se o valor de 4,17 como o ideal para fração de ejeção abaixo de 50% (sensibilidade 63%, especificidade 67%). Conclui-se que a RNL não foi um bom preditor de desfechos cardiovasculares maiores em idosos com SCA no seguimento intra-hospitalar. Entretanto esteve associado com maior tempo de internamento e fração de ejeção de ventrículo esquerdo abaixo de 50%.

Palavras-chave: Idoso. Síndrome Coronariana Aguda. Neutrófilos. Linfócitos.

ABSTRACT

The aging phenomenon is associated with functional changes of the immunity system, and also with an increase in the inflammatory status (so-called inflammaging). The formation and progression of atherosclerosis involves leukocyte action and inflammatory process. Both are also present during the Acute Coronary Syndrome (ACS) since plaque instability, coronary thrombus formation and tissue healing. The neutrophils-lymphocytes relation has been shown as a good prognostic in ACS. It is related with worse outcomes such as mortality and loss of myocardial function etc. Nevertheless, the marker is still not evaluated in elderly. The objective was analysing the role of the neutrophils-lymphocytes ratio in the elderly with ACS. It is a retrospective cohort with in-hospital follow-up. There was analysed 330 elderly with ACS, of total 272 on admission, 307 on the first day and 213 on the third day. There were no association between NLR and combined major cardiovascular outcomes (death, stroke or new infarction). However, admission NLR was related to some minor outcomes: longer hospital stay (beta = 0,131; IC95% 0,017-0,246, p = 0,024) and ejection fraction below 50% (relative risk = 2,1; IC 95%: 1,19 – 3,57; p = 0,01). On ROC curve, the optimal cutoff was 4,17 (sensitivity 63%, specificity 67%) for ejection fraction under 50%. In conclusion, NLR was not a good predictor of major cardiovascular outcomes in the elderly with ACS in-hospital follow-up. However, there was associated with longer hospital stay and ejection fraction under 50%.

Keywords: Aged. Acute Coronary Syndrome. Neutrophils. Lymphocytes.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Prevalência e mortalidade das entidades de Síndrome Coronariana Aguda pelo Registro Brasileiro de SCA.....	22
Quadro 2 - Categorias de risco pelo Escore GRACE.....	24
Quadro 3 – Definições das variáveis adotadas.....	49
Tabela 1 – Perfil da população estudada.....	59
Tabela 2 - Análise das variáveis relacionadas com o tempo de internamento hospitalar por modelos de regressão linear.....	59
Tabela 03 - Análise das variáveis relacionadas ao uso de drogas vasoativas, à fração de ejeção abaixo de 50% e à extensão da doença arterial coronariana através de modelos de regressão de Poisson.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mortalidade no Brasil segundo capítulos do CID-10 – Ano: 2012.....	18
Figura 2 - Custos em internamentos hospitalares em reais (R\$) – Brasil – SUS.....	19
Figura 3 - Fatores de risco e apresentações da Doença Arterial Coronariana.....	21
Figura 4 - Envelhecimento e Síndrome Coronariana Aguda.....	30
Figura 5 - Formação da placa de ateroma.....	39
Figura 6 - Pesquisa em bases de dados para Relação Neutrófilos-linfócitos em Síndrome Coronariana Aguda.....	43
Figura 7 - Fluxograma para operacionalização do estudo.....	45
Figura 8 - Diagrama da população estudada com critérios de inclusão e exclusão.....	58
Figura 9 - Curva ROC para identificação de pontos de corte de RNL 72 horas na predição do uso de drogas vasoativas.....	60
Figura 10 - Curva ROC para identificação de pontos de corte de RNL na admissão para a predição da fração de ejeção do VE abaixo de 50.....	61

LISTA DE SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Angina Instável
ATC	Angioplastia transcutânea
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRA	Bloqueadores de Receptor de Angiotensina II
ClCr	<i>Clearance</i> de Creatinina
CK-MB	Fração MB da creatinofosfoquinase
CRVM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DRC	Doença Renal Crônica
DVA	Droga Vasoativa
ECG	Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low density lipoprotein</i>)
NO	Óxido nítrico
RNL	Relação Neutrófilos-linfócitos
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCACSST	SCA Com Supra do Segmento ST
SCASSST	SCA Sem Supra do Segmento ST
OMS	Organização Mundial de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
1.1	APRESENTAÇÃO.....	16
1.2	IMPACTO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	17
1.3	A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA.....	20
1.3.1	A Doença Arterial Coronariana.....	20
1.3.2	Síndrome Coronariana Aguda Sem Supradesnivelamento do Segmento ST.....	22
1.3.3	Síndrome Coronariana Aguda Com Supradesnivelamento do Segmento ST.....	25
1.4	A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM IDOSOS.....	25
1.5	ATEROSCLEROSE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA/IMUNOLÓGICA.....	31
1.6	A RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS E A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA.....	38
1.7	JUSTIFICATIVA.....	42
1.8	OBJETIVOS.....	43
1.8.1	Objetivo Geral.....	43
1.8.2	Objetivos Específicos.....	43
1.9	HIPÓTESE.....	44
2	CAPÍTULO II – MÉTODOS.....	45
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	45
2.2	LOCAL DO ESTUDO.....	46
2.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	46
2.3.1	Critérios de Inclusão.....	46
2.3.2	Critérios de Exclusão.....	46
2.4	TIPO DE AMOSTRAGEM.....	47
2.5	DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	47
2.6	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	48
2.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
2.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	55
3	CAPÍTULO III - RESULTADOS.....	57
4	CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO.....	63
5	CAPÍTULO V – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67

REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A - FICHA PARA COLETA DE DADOS.....	95
APÊNDICE B - ARTIGO ORIGINAL: RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS COMO PREDITOR PROGNÓSTICO EM IDOSOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA	97
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	117

1 CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 APRESENTAÇÃO

A inquietação para a realização da pesquisa e da dissertação surgiu a partir da elaboração de monografia para conclusão do programa de residência médica em Geriatria do autor. Nela, foi estudada o uso de fórmulas para a estimativa da taxa de filtração glomerular em idosos com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) (DINIZ, 2015a; DINIZ, 2015b).

A Relação Neutrófilos-Linfócitos (RNL) pode ser utilizada como marcadora do estado inflamatório do indivíduo. Pode ser obtida a partir de uma divisão aritmética comum entre as duas linhagens leucocitárias, disponíveis em um hemograma simples. Este exame laboratorial é amplamente disponível nos diversos serviços hospitalares, apresenta baixo custo para a sua realização e baixa taxa de complicação para obtenção da amostra. Foi proposto originalmente em pacientes oncológicos sob estresse orgânico agudo como sepse ou pós-cirurgia (ZAHOREC, 2001).

Na literatura há ampla gama de trabalhos mostrando que tal relação tem poder prognóstico em diferentes contextos de doenças cardiovasculares (BHAT, 2013). No entanto, ainda não foi estudada especificamente na população idosa após um evento coronariano agudo. Tal grupo etário apresenta peculiaridades na apresentação e evolução do quadro coronariano, além da possibilidade de estar sob efeito do fenômeno inflamatório próprio do envelhecimento, o que poderia potencializar o risco de piores desfechos.

Logo, a pesquisa foi delineada com o seguinte questionamento: A RNL pode ser útil como preditora para desfechos cardiovasculares em idosos com SCA? Entendendo-se como desfechos cardiovasculares maiores a mortalidade, novo evento coronariano agudo ou acidente vascular encefálico. Avaliando-se ainda alguns desfechos menores como tempo de internamento hospitalar, necessidade de droga vasoativa etc.

A hipótese do autor é que a RNL tem poder de prever desfechos maiores também em idosos, à despeito das alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento, como o processo de imunosenescência (McELHANEY, 2009) e *inflammaging* (PIOVEGAN, 2016).

A dissertação está dividida em cinco capítulos. O primeiro trata do referencial teórico onde se discute sobre a SCA, as suas particularidades no idoso, a relação entre a aterosclerose (seu substrato anátomo-patológico) e o sistema imunológico e atividade inflamatória. Por fim

é discutido o uso da RNL na SCA. No segundo capítulo há a descrição dos métodos adotados para a realização do estudo. No terceiro e quarto capítulos há descrição dos resultados da pesquisa e a discussão dos achados, respectivamente. No quinto capítulo há as conclusões e considerações finais. Como elementos pós-textuais há o Apêndice A com a ficha criada para a coleta dos dados da pesquisa, o apêndice B com o artigo original fruto da dissertação e o Anexo A com a cópia do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

1.2 IMPACTO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

O processo de transição demográfica é caracterizado por quedas da taxa de mortalidade e de fecundidade e pelo aumento da proporção de idosos em relação aos mais jovens. Apresenta ainda íntima relação com o processo de transição epidemiológica (CARVALHO, 2003). Nesta, ocorre a mudança do predomínio de doenças infecto-parasitárias para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Tais alterações são preocupantes para ajustes no financiamento e nos gastos para o setor saúde (BERESTEIN, 2008).

Diante deste cenário, em 2014, ocorreu a segunda reunião organizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS – do inglês *World Health Organization* – WHO) para discutir as DCNT. Naquele momento foi elaborado um documento (WHO, 2014) com nove metas a serem perseguidas a partir de 2015 e com prazo de execução até 2025. A primeira destas metas é a diminuição em 25% da mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), neoplasias, diabetes *mellitus* (DM) e doenças respiratórias crônicas. No mesmo ano foi sancionada a nova Política Nacional de Promoção à Saúde pelo Ministério da Saúde (MS) no intuito de combater tal grupo de agravos no Brasil (Portaria 2.446 - 11/11/14 – MS – BRASIL).

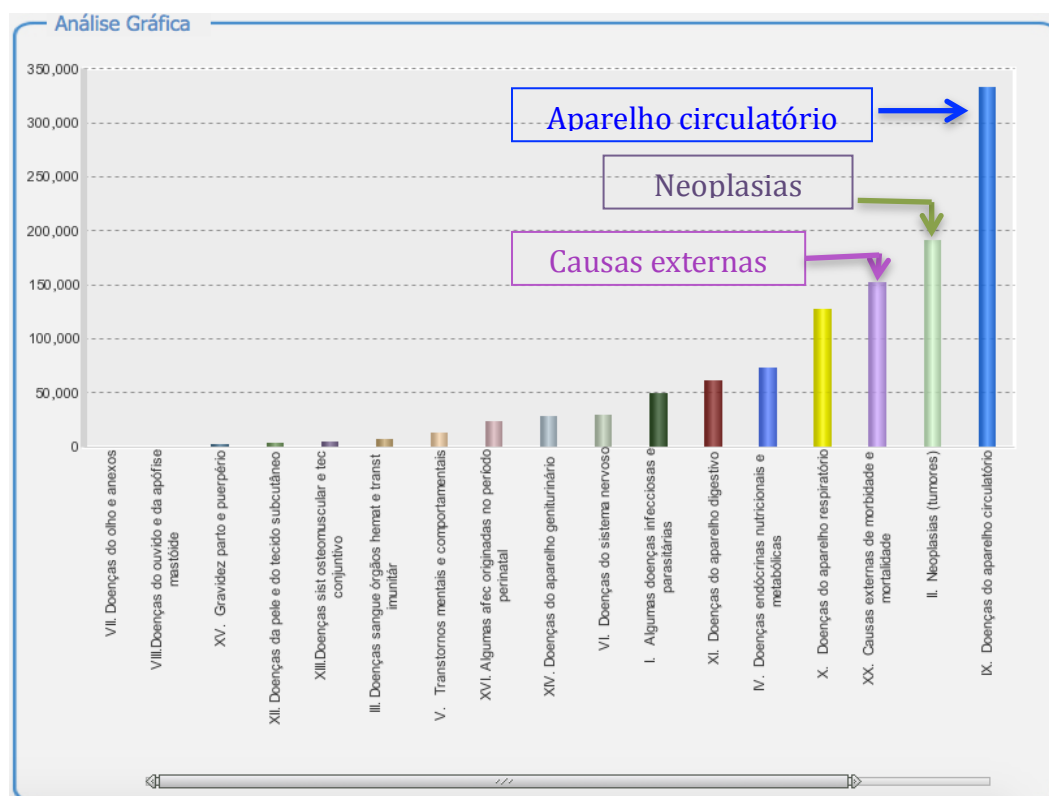
As DCNT causam mais mortes do que todas as outras doenças combinadas, ocorrendo em 68% dos casos e quase três quartos dos óbitos ocorreram em países de renda média a baixa (WHO, 2014). No Brasil, no ano de 2011, este grupo representou cerca de 70% das causas de óbito (MALTA, 2014). Em sua maioria, as DCNT são decorrentes de fatores de risco potencialmente passíveis de prevenção a partir da adoção de hábitos saudáveis de vida

como a realização de atividade física regularmente, a cessação de tabagismo e o menor consumo de sal, entre outros (WHO, 2014).

Sob o ponto de vista econômico, as DCNT também provocam importante impacto. Estima-se que, no período de 2011 a 2025, os países de renda média a baixa terão um impacto de 7 trilhões de dólares relacionado a estas entidades, cerca de 500 bilhões ao ano ou 4% da geração de renda anual destes países (WHO, 2011a). Visto de forma individual, a perda econômica anual seria de 25 dólares/pessoa em países de baixa renda, 50 dólares/pessoa nos de média renda e 139 dólares/pessoa naqueles de renda elevada (WHO, 2011a).

Dentre as DCNT, as DCV foram responsáveis por 46,2% dos óbitos, equivalendo a 17,5 milhões de mortes em todo o mundo no ano de 2012 (WHO, 2014). Seguidas pelas neoplasias, doenças respiratórias e DM (WHO, 2014). Em consulta no sistema DATASUS do MS, para o mesmo ano, verifica-se que também são a principal causa de morte no Brasil, seguido de neoplasias e causas externas (Figura 1) (BRASIL, 2015).

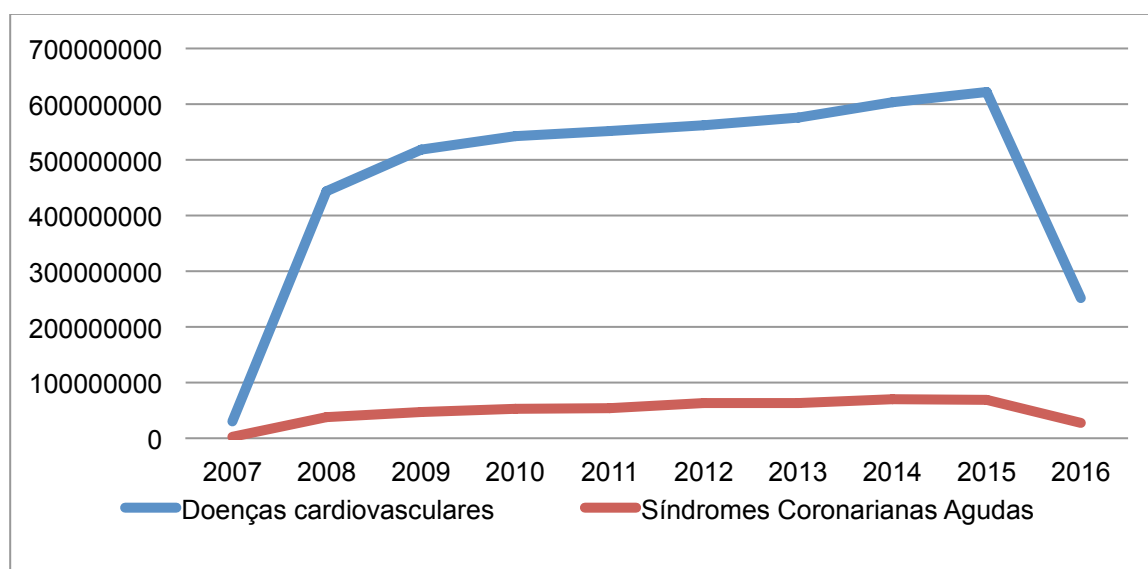
Figura 1 – Mortalidade no Brasil segundo capítulos do CID-10 – Brasil – Ano:2012



Fonte: Figura construída pelo autor a partir de informações disponíveis no DATASUS – TabNET – Sistema de Informações de Mortalidade – Acesso em: 25/05/15 (BRASIL, 2015)

No Brasil houve um aumento crescente dos gastos para tratamento de DCV, em ambiente hospitalar, no Sistema Único de Saúde (SUS) conforme se verifica na Figura 2. Teich *et al.* (TEICH, 2011) estimaram, para o ano de 2011, um custo direto de R\$ 522.286.726, cerca de 0,77% de todo o orçamento da saúde pública. Na saúde suplementar o custo médio de internamento varia de dezoito a quarenta mil reais (TEICH, 2015). Além disto, as patologias do aparelho cardiovascular demandam elevados custos indiretos que envolvem desde a perda de produtividade por morte prematura, as faltas não compensadas ao trabalho e o processo de reabilitação de saúde para os indivíduos acometidos. A mesma autora estimou que o total de custos para 2011, diretos e indiretos, seria da cifra de 3,8 bilhões de reais (TEICH, 2011). Azambuja *et al.* (AZAMBUJA, 2008), avaliando o impacto econômico das doenças cardiovasculares, estimaram que cerca de um terço foi por gastos no setor saúde e mais da metade pela perda de produtividade.

Figura 2- Custos em internamentos hospitalares em reais (R\$) – Brasil – SUS



Fonte: Figura construída pelo autor a partir de dados extraídos a partir do DATASUS – TabNET – Sistema de Informações Hospitalares – Acesso em: 25/08/16 (BRASIL, 2016). Situação da base de dados nacionais em 29/04/2016, período de Janeiro de 2015 a Março de 2016 estão sujeitos a retificação conforme o DATASUS;

1.3 A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

1.3.1 A Doença Arterial Coronariana

As DCV podem ser divididas em dois grupos, a partir do seu substrato anátomo-patológico: aquelas decorrentes de lesão aterosclerótica (doença arterial coronariana, doença cerebral vascular, doenças arteriais periféricas) e as independentes desta lesão (doenças cardíacas congênitas, valvulopatias, cardiomiopatia, cardioarritmias, etc) (WHO, 2011b).

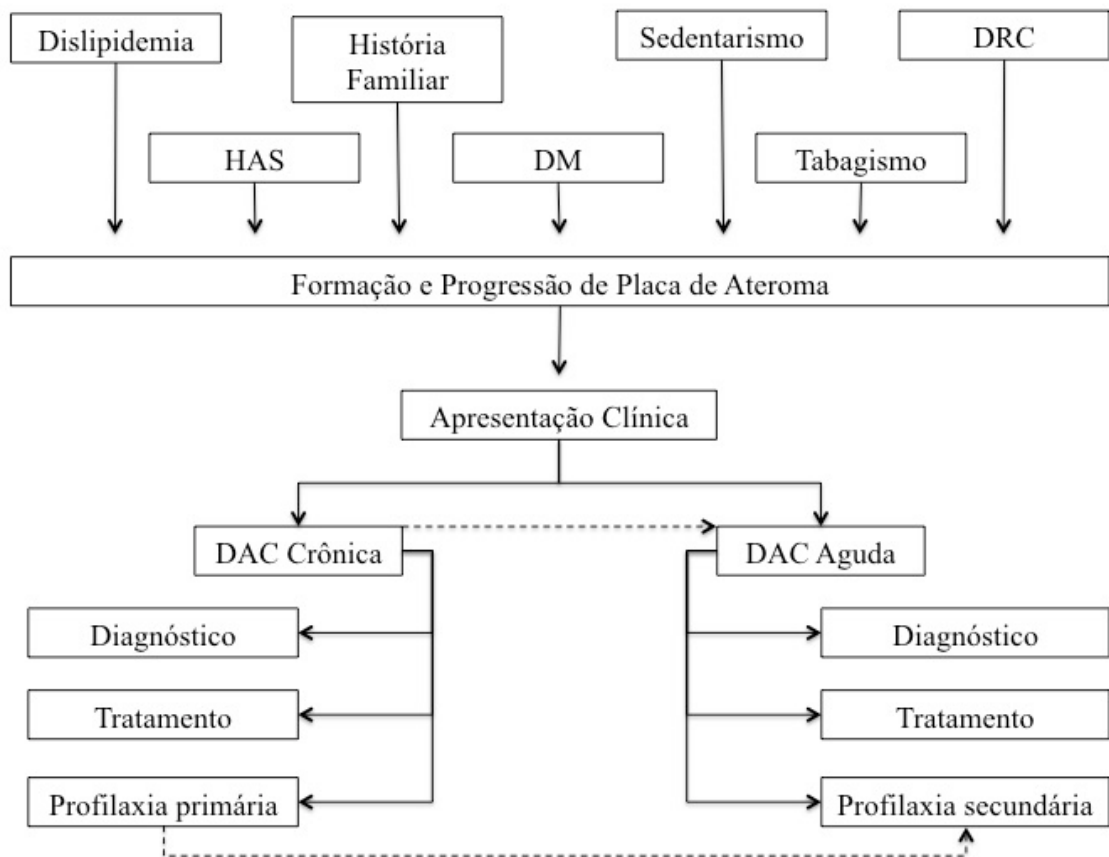
Dentre as decorrentes de lesão aterosclerótica destaca-se a doença arterial coronariana (DAC) a qual representou 7,3 milhões de mortes em todo o mundo em 2008 ou 42% das mortes por DCV (WHO, 2011b). Teich *et al.* (2011) relataram que 24% dos óbitos por DCV foram decorrentes de quadros coronarianos no Brasil em 2009.

A DAC pode se apresentar de forma crônica, clinicamente caracterizado como angina estável (angina *pectoris* ou DAC crônica) ou ter apresentação aguda (CESAR, 2014), vide Figura 3.

Os quadros crônicos caracterizam-se pelo desbalanço episódico e de curta duração entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio. Este desequilíbrio pode ser induzido por atividade física, emoção ou outras formas de estresse, podendo também ocorrer de forma espontânea (MONTALESCOT, 2013). Tal desbalanço é decorrente da obstrução insidiosa do fluxo sanguíneo provocado pela placa de ateroma, sem ocorrer, entretanto, a sua ruptura (MONTALESCOT, 2013). A história clínica é fundamental para a suspeita e o seu diagnóstico com caracterização da dor torácica, fatores agravantes e atenuantes, irradiação, duração, episódios anteriores, etc (FIHN, 2012; CESAR, 2014).

Estima-se que mulheres e pessoas idosas possam ter apresentação atípica de angina na forma de dispneia, náuseas, vômitos e desconforto epigástrico ou localização extra-torácica da dor (como em mandíbula, em membro superior esquerdo ou região epigástrica) (FIHN, 2012). No entanto, em estudo realizado na cidade do Recife (LIMA, 2014) não se verificou esta diferença de apresentação quanto ao gênero ou idade do indivíduo. No mesmo estudo, 12,6% dos casos tinham manifestação típica, 42,5% manifestações atípicas e 44,9% foram classificados como dor não anginosa.

Figura 3: Fatores de risco e apresentações da Doença Arterial Coronariana



*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes *mellitus*, DRC: Doença Renal Crônica, DAC: Doença Arterial Coronariana.

** As setas ranhuradas indicam possível evolução entre dois quadros.

Fonte: o autor

Os fatores de riscos relacionados a *angina pectoris* provocam a alteração da função endotelial e o acúmulo de lípidos na região médio-intimal das artérias, com formação e progressão da doença ateromatosa. Entre tais fatores incluem-se (MONTALESCOT,2013):

- Hipertensão arterial sistêmica;
- Diabetes *mellitus*;
- Hipercolesterolemia;
- Sedentarismo;
- Tabagismo;
- Doença Renal Crônica;
- História familiar.

Apesar de DAC também ser decorrente de vasoespasmo coronariano ou alterações microvasculares e ocorrer sem uma lesão aterosclerótica subjacente (MONTALESCOT, 2013), aceita-se a existência de um contínuo entre a apresentação crônica e a aguda dos

quadros coronarianos relacionados à lesão aterosclerótica (MONTALESCOT, 2013). Por esta razão há a necessidade de estratificação de risco com métodos complementares (teste ergométrico, ecocardiografia, cintilografia miocárdica, cineangiocoronariografia) para instituição de terapêutica mais agressiva nos casos de alto risco para infarto agudo do miocárdio (IAM) no intuito de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida (CESAR, 2014).

Os quadros agudos de síndromes coronarianas agudas (SCA) são classificadas a partir do achado no eletrocardiograma (ECG) do indivíduo e dosagem sérica de marcadores de necrose miocárdica. Há a SCA sem supradesnivelamento de segmento ST (SCASSST), englobando a angina instável (AI) e o IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) (NICOLAU, 2014) e a SCA com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSSST) (PIEGAS, 2015). O quadro 1 foi criado a partir de dados do Registro Brasileiro de SCA (PIEGAS, 2013), onde se verifica maior prevalência da AI, mas maior mortalidade no IAMCSST:

Quadro 1: Prevalência e mortalidade das entidades de Síndrome Coronariana Aguda pelo Registro Brasileiro de SCA

Entidade	Prevalência	Mortalidade
AI	42,4%	3,06%
IAMSSST	19,6%	6,8%
IAMCSST	35,3%	8,1%
Não identificado	2,7%	1,36%

Fonte: PIEGAS, 2013

1.3.2 Síndrome Coronariana Aguda Sem Supradesnivelamento do Segmento ST

A SCASSST engloba a AI e o IAMSSST (AMSTERDAM, 2014). Ocorre a diferenciação das duas entidades a partir da avaliação de biomarcadores de necrose miocárdica. Preferencialmente utiliza-se a troponina pelo seu perfil de sensibilidade e especificidade nos quadros de SCA (THYGESEN, 2012). No IAMSSST ocorre o aumento de tal marcador acima do percentil 99 e caracteristicamente há a elevação e queda do mesmo com o passar do tempo após o evento agudo. Esta variação tem alto poder de diferenciação

entre quadros agudos e crônicos e está ausente na AI (THYGESEN, 2012). Idealmente deve ser utilizada a troponina de alta sensibilidade, podendo serem associados outros marcadores como a CK-MB ou a copeptina (ROFFI, 2016).

Clinicamente a AI é diferenciada da DAC crônica através da história de dor torácica de origem recente ou associada ao aumento da frequência, intensidade ou duração, podendo ocorrer no repouso (FIHN, 2012). Esta alteração no perfil da dor anginosa indica um risco elevado de ruptura de placa de ateroma, de recidiva de eventos agudos e morte (FIHN, 2012).

Para o diagnóstico das SCASSST, além da história clínica e uso de biomarcadores, também pode-se fazer uso da ecocardiografia a qual avalia estruturalmente o coração, estima a função do ventrículo esquerdo através da fração de ejeção e detecta alterações segmentares da contratilidade (ROFFI, 2016). A cineangiocoronariografia tem papel crucial no estudo da anatomia dos vasos coronarianos, detecção de placas de ateroma, grau de obstrução ao fluxo sanguíneo por elas provocado e acesso para angioplastia percutânea em pacientes selecionados (ROFFI, 2016).

Foram criados escores para prever prognóstico na SCA como o TIMI (ANTMAN, 2000) e o GRACE (FOX, 2006; GRANGER, 2003). O TIMI utiliza como variáveis preditoras:

- Idade acima de 65 anos,
- Ao menos três fatores de risco para DAC,
- Estenose coronariana prévia de 50% ou mais,
- Desvio do segmento ST no ECG da admissão,
- Ao menos dois eventos de dor anginosa nas últimas 24 horas,
- Uso de aspirina nos sete dias anteriores,
- Aumento de biomarcadores de necrose miocárdica.

O escore GRACE, o qual também é utilizado para SCACSST, foi criado a partir de estudo observacional prospectivo e multicêntrico no qual foram elencadas as seguintes variáveis para o seu cálculo:

- Idade,
- Frequência cardíaca na admissão,
- Pressão arterial sistólica,
- Creatinina sérica,
- Grau de congestão pela classificação de Killip-Kimbal (KILLIP, 1967),

- Parada cardíaca na admissão,
- Desvio de segmento ST,
- Alterações de biomarcadores de necrose miocárdica.

O último parece apresentar maior acurácia para a estratificação com bom poder discriminativo tanto na admissão quanto na alta, apesar da sua complexidade para o cálculo poder exigir o uso de dispositivos eletrônicos (ROFFI, 2016). Apresenta também capacidade prognóstica superior para eventos hospitalares (CORREIA, 2014). O escore GRACE classifica os indivíduos em tercís de baixo, moderado e elevado risco a partir de seus valores numéricos ou em percentual de risco de mortalidade intra-hospitalar ou após seis meses conforme quadro a seguir (traduzido a partir de HAMM, 2011).

Quadro 2: Categorias de risco pelo Escore GRACE

	Categoria de risco (tercil)	Escore GRACE (numérico)	Mortalidade (%)
Intra-hospitalar	Baixo	≤ 108	<1
	Moderado	109-140	1-3
	Elevado	> 140	> 3
Seis meses	Baixo	≤ 88	<3
	Moderado	89-118	3-8
	Elevado	>118	>8

Devido à necessidade de terapia de antiagregação plaquetária e anticoagulação para o tratamento de SCA, torna-se necessária a avaliação do risco de sangramento intra-hospitalar em tais pacientes. O escore do registro CRUSADE para risco de sangramento (SUBHERWAL, 2009) adota variáveis como hematócrito basal, clearance de creatinina, frequência cardíaca, gênero, sinais de insuficiência cardíaca, doença vascular prévia, DM e pressão arterial sistólica. Este escore é recomendado na diretriz europeia (ROFFI, 2016) e na brasileira (NICOLAU, 2014).

1.3.3 Síndrome Coronariana Aguda Com Supradesnivelamento do Segmento ST

A SCACSST é uma síndrome que clinicamente não se diferencia do IAMSSST, seja pela história ou exame físico. Distingue-se pela presença de supradesnivelamento do segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo, novo ou presumivelmente novo, no ECG, desde que associado ao aumento de biomarcadores de necrose miocárdica (O’GARA, 2013; PIEGAS, 2015).

Caracteriza-se pela necrose transmural de parede do miocárdio devido, principalmente, à obstrução completa e persistente do fluxo sanguíneo coronariano, causado principalmente por trombo e a recanalização precoce é vital para reduzir a mortalidade dos pacientes acometidos (PIEGAS, 2015). O atraso para a instituição de terapia de reperfusão impacta de forma negativa na evolução do paciente após o evento coronariano agudo, seja o atraso até a primeira avaliação médica, seja o retardo para o diagnóstico, seja a demora para a instituição da terapêutica (PIEGAS, 2015; STEG, 2012). Por esta razão a implementação de políticas de saúde e aprimoramento de modelos para o atendimento para estes casos tem impacto no sucesso do tratamento (SANZ, 2007).

A estratificação de risco no IAMCSST também deve ser realizada. Mesmo que seja considerado um grupo de alto risco, há grande heterogeneidade na sua composição (PIEGAS, 2015). Há um escore TIMI específico para tal entidade cuja pontuação máxima para predizer mortalidade intrahospitalar é de 14 pontos (MORROW, 2001). No entanto, o escore GRACE (FOX, 2006; GRANGER, 2003) parece ser superior também para esta entidade como preditor de desfechos a curto e a longo prazos (LITTNEROVA, 2015; D’ASCENZO 2012).

1.4 A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM IDOSOS

O envelhecimento é um “*processo biológico intrínseco, progressivo, declinante e universal*” (FREITAS, 2012a), refletindo as escolhas e agravos apresentados durante a juventude. Por esta razão se apresenta de forma heterogênea em diversos aspectos. Forman e cols. (FORMAN, 2012) relatam que esta heterogeneidade pode se dar de forma biológica (como herança genética), adoção de hábitos saudáveis no curso da vida, exposição a fatores de risco cardiovasculares, presença de comorbidades, estrutura social em que é inserido (classe social, suporte familiar), acesso a recursos econômicos (pessoais ou governamentais) e

variações de aspectos culturais (religião, etnia etc). Tal heterogeneidade parece ter impacto no diagnóstico e tratamento de pacientes idosos com quadros coronarianos.

Especificamente no coração, o fenômeno do envelhecimento promove perda de função do miocárdio com queda da perfusão diastólica promovendo fenômenos isquêmicos, arritmias e falência cardíaca (FORMAN, 2012). Paralelamente há alterações funcionais em miócitos, em endotélio e na região do marcapasso cardíaco com maior vulnerabilidade para quadros coronarianos, arritmias e alterações valvares (FORMAN, 2012). Salienta-se ainda a presença de multimorbidades que interferem no tratamento, como a perda da função renal (McMANUS, 2012; CHEN, 2013), a associação com fragilidade (WHITE, 2016 SANCHIS, 2014), alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que interferem no uso e ajuste da dose de medicamentos (FORMAN, 2012).

Os fatores de risco classicamente relacionados à DAC parecem ter menos consistência para prever mortalidade nos idosos (FREITAS, 2012b). Este fato pode ser exemplificado pela queda dos níveis de colesterol juntamente com alterações de tamanho molecular e da proporção entre suas frações com o envelhecimento (por síndrome de fragilidade, alterações hormonais, desnutrição, doenças crônicas, sobrevida dos mais saudáveis etc) e consequente menor associação entre os seus níveis e a mortalidade naqueles mais longevos. Associando-se a isto o discutível benefício do uso de estatinas nesta faixa etária na ausência de lesão aterosclerótica estabelecida (STRANDBERG, 2014, FREITAS, 2012b).

A população idosa apresenta maior prevalência de HAS devido a alterações estruturais e funcionais dos vasos sanguíneos, o que parece ser perpetuado com o processo de aterosclerose e com o *status* pró-inflamatório (WANG, 2015) e o seu tratamento deve ser pautado pelo perfil clínico do paciente (KITHAS, 2015).

Também ocorre aumento da prevalência de DM e suas complicações microvasculares (como neuropatia e retinopatia) e macrovasculares (doenças ateroscleróticas), possivelmente pela redução da função pancreática e hepática, associado à maior resistência insulínica com as alterações corporais decorrentes do envelhecimento (FREITAS, 2012b), com peculiaridades para o tratamento da população idosa (BANSAL, 2015). O descontrole glicídico está relacionado ao estresse oxidativo, inflamação e maior risco para DCVs (FIORENTINO, 2013). No entanto, a hipoglicemia pode estar relacionada à morte súbita por causas cardiovasculares em idosos frágeis (ABDELHAFIZ, 2015).

A disfunção renal também tem relação com piores desfechos após evento coronariano agudo, apesar da sua influência ser menor em extremos de idade (CHOI, 2013; LIU, 2014). A prevalência de doença renal crônica é maior entre os idosos, possivelmente decorrente do

próprio fenômeno do envelhecimento e da maior prevalência de morbidades relacionadas como a HAS e o DM (GLASSOCK, 2012).

O tabagismo também tem relação com mortalidade em idosos, apesar da menor influência em extremos de idade (GELLERT, 2012), no entanto a cessação do tabagismo deve ser encorajada em todas as faixas etárias para diminuir o risco de eventos cardiovasculares (MONS, 2015; GELLERT, 2013).

Outros fatores de risco diretamente relacionados ao envelhecimento parecem ter relação com o início e progressão de lesões ateroscleróticas e, por consequência, evolução para SCA (Figura 4). Dentre estes fatores destacam-se os fenômenos de sarcopenia, síndrome de fragilidade, menor ação de óxido nítrico (NO), senescência celular e imunossenescência (FREITAS, 2012b).

Como sarcopenia entende-se a perda de massa muscular associada à perda de função, esta avaliada na prática clínica como menor força de preensão palmar e/ou diminuição de velocidade de marcha (CRUZ-JENTOFT, 2010). Apesar da diminuição da massa muscular ocorrer fisiologicamente com o envelhecimento, está também relacionada a diversos fatores de cunho patológico como desnutrição, pouca atividade física, alterações hormonais, *status* inflamatório, *stress* oxidativo etc (FREITAS, 2012b). Como consequência há a substituição de tecido muscular por tecido adiposo e maior risco para formação de placas de aterosclerose, espessamento arterial e risco de mortalidade (ATKINS, 2014; KOHARA, 2014).

Podendo ser concomitante à sarcopenia, encontra-se a síndrome de fragilidade, a qual pode ser entendida como menor reserva funcional e maior vulnerabilidade a um estímulo agressor (CHEN, 2014b). A presença desta síndrome está relacionada a piores desfechos após eventos cardiovasculares agudos como SCA e insuficiência cardíaca (IC), além de pior prognóstico em longo prazo mesmo para pacientes em estado pré-frágil (SERGI, 2015; WHITE, 2016). Esta relação parece ser bidirecional entre a fragilidade e as DCV possivelmente por vias patológicas semelhantes (AFILALO, 2009).

Ocorre ainda o envelhecimento celular, o qual pode ser entendido como alteração do ciclo celular após exposição a fatores intra-celulares (como mudanças da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e sua relação com estresse oxidativo, de sinais mitogênicos e lesões genômicas) e extra-celulares (influência de atividade inflamatória e estresse mecânico). Tal alteração tem importância no controle replicativo de células com DNA danificado ou neoplásicas, mas pode predispor a alterações funcionais de alguns tecidos como o endotélio, leucócitos e células musculares lisas do vaso (COSTOPOULOS, 2008; DONATO, 2015). Estes agravos acarretam no aumento do *turnover* celular para a reposição de células perdidas.

Entretanto tal capacidade replicativa encontra-se diminuída no indivíduo idoso. O fenômeno da senescência celular promove menor integridade dos tecidos e de lesões ateromatosas, podendo provocar a instabilidade da placa de ateroma (COSTOPOULOS, 2008; TIAN, 2014).

O encurtamento dos telômeros é um fenômeno influenciado pelo *stress* oxidativo intracelular, pela senescência celular, pelo aumento da apoptose e pela menor capacidade replicativa (FREITAS, 2012b; NILSSON, 2013). Este achado é bem evidenciado em células somáticas e pode apresentar relação com a longevidade do indivíduo (DEELEN, 2014), possivelmente através dos hábitos de vida adotados (BENDIX, 2014). Parece ser marcador de risco para DCV, incluindo a SCA, já que a medida do telômero tende a ser menor em células endoteliais e leucócitos de indivíduos acometidos (De MEYER, 2011; NILSSON, 2013; OGAMI, 2004; SPYRIDOPOULOS, 2009) e pode estar presente em pacientes com IAM antes dos 50 anos (BROUILLETTE, 2003). A ação da enzima telomerase atua como protetora para tal fenômeno e a senescência celular, no entanto ainda não está completamente estabelecida (TIAN, 2014).

Juntamente com a senescência celular e a perda funcional dos tecidos, pode ocorrer a imunossenescência, a qual representa um desbalanço das respostas imunes e inflamatórias relacionadas com o envelhecimento. Este fenômeno pode afetar tanto a resposta imunológica inata, quanto a resposta adaptativa (MCELHANEY, 2009) e está relacionado com resposta subeficaz para o combate a infecções e para a resposta ao estímulo vacinal entre idosos (SU, 2013). O resultado deste desbalanço pode acarretar o chamado *inflammaging*, o qual corresponde ao estado de inflamação de baixo grau relacionado ao envelhecimento (PAWELEC, 2014; PIOVEGAN, 2016) e tem relação com doenças crônicas como a Doença de Alzheimer, neoplasias e doenças cardiovasculares (CANDORE, 2010). Este estado tem relação com o aumento da transcrição de Fator nuclear *kappa* B (NFkB), com a expressão de diversas proteínas efetoras e com o aumento de diversas citocinas séricas:

- Fator de Necrose Tumoral alfa (TNFalfa);
- Interleucina 6 (IL-6);
- Interleucina 1 beta (IL-1beta);
- Interferon gama (INF-gama);

No entanto, o seu mecanismo ainda não está bem elucidado. Recentemente, tem sido descrito uma classe de moléculas, as sirtuinas, que teriam ação para diminuir os efeitos do estado inflamatório e do processo de senescência celular e imunossenescência (MOURA, 2012), além de relação com aumento da ação da NO sintetase, menor injúria de reperfusão,

atenuação na hipertrofia cardíaca e apoptose de miócitos cardíacos (MATUSHIDA, 2015). Tal classe parece modular a ação de NO, a ativação da NO sintetase e a disfunção endotelial (DONATO, 2015).

Por fim, cabe ressaltar a disfunção endotelial, também relacionada ao estresse oxidativo e ao aumento do *status* inflamatório, a qual culmina com a menor expressão da NO sintetase e da biodisponibilidade de NO e sua menor ação em vasos (DONATO, 2015). O estresse oxidativo relacionado ao envelhecimento parece ser decorrente da maior produção de radicais livres de oxigênio, sem aparente aumento proporcional de fatores antioxidantes e com estado de mútua estimulação com o *inflammaging* através da transcrição e aumento citoplasmático do Fator Nuclear *kappa* B (DONATO, 2015, PIOVEGAN, 2016). Há ainda a possibilidade do estresse oxidativo induzir senescência celular e esta condição estar relacionada a maior produção de radicais livres de oxigênio (COSTOPOULOS, 2008). A exposição aos radicais livres promovem lesões na estrutura do DNA celular promovendo a alteração de funcionalidade celular e o encurtamento de telômeros (COSTOPOULOS, 2008).

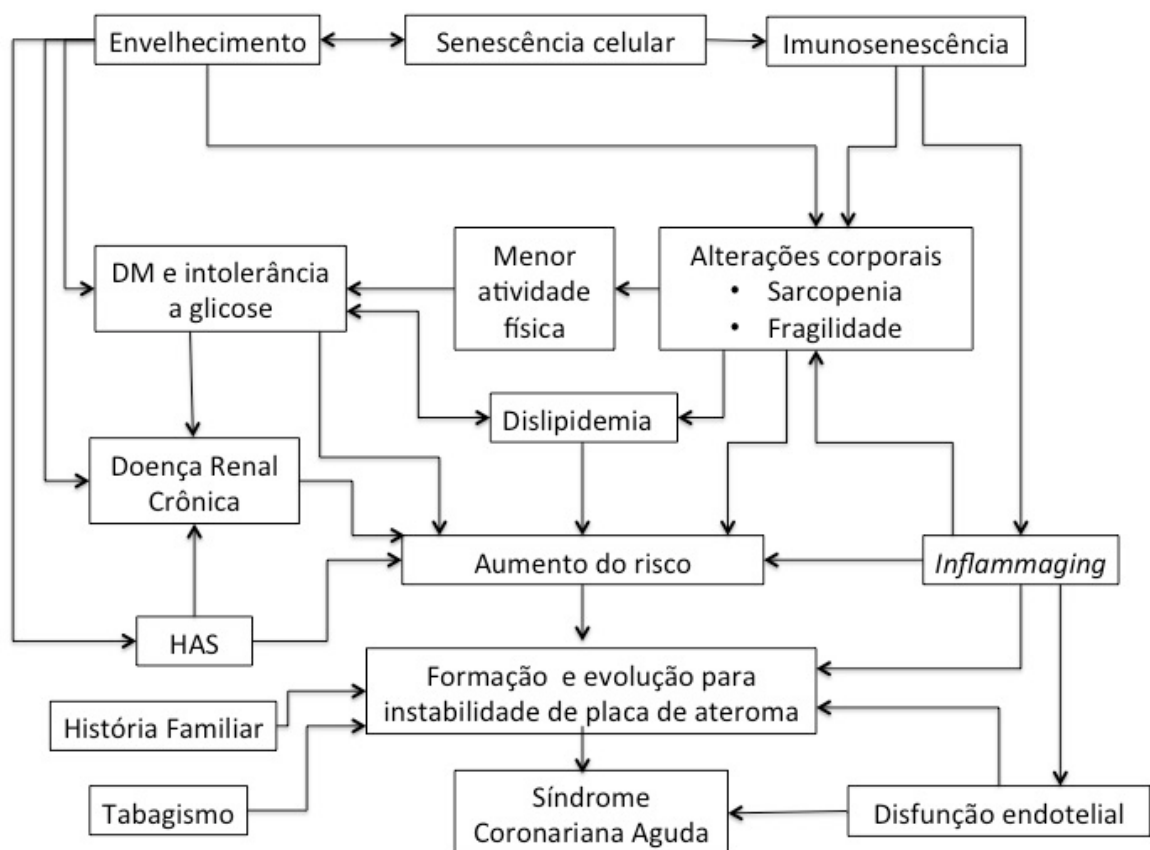
Segundo documento da Associação Americana do Coração (*American Heart Association*, 2015) 19,9% dos homens e 9,7% das mulheres entre 60 e 79 anos apresentam DAC, chegando a 32,2% e 18,8% após os 80 anos, respectivamente. O mesmo documento relata que, entre aqueles que morrem por DAC, cerca de 80% tem mais de 65 anos. A média de idade para o primeiro evento de SCA é 65 anos para homens e 71,8 anos para mulheres. Piegas e cols. (PIEGAS, 2013), a partir de um registro brasileiro entre 2003 e 2008, encontrou uma média de idade de 62,9 anos dos eventos coronarianos no período, ocorrendo diferença estatística significativa, em relação a idade, entre o grupo sobrevivente e o que evoluiu para óbito.

A apresentação clínica de DAC no indivíduo idoso pode ser atípica (dispneia, arritmia, diaforese, síncope e formas silenciosas) e atrasar a chegada ao hospital, dificultando o diagnóstico (GRAVINA, 2010; ALEXANDER, 2007). Há maior incidência de eventos de SCASSST entre os idosos, em relação à presença de supradesnívelamento do segmento ST, além de maior incidência de complicações após a SCA (como choque cardiogênico), maior tempo de internamento e elevado risco para mortalidade (VEERASAMY, 2015).

A idade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de SCA e está relacionada a pior prognóstico, sendo os idosos considerados como de alto risco. No entanto, por tratar-se de uma população heterogênea, há a necessidade de estratificação de risco para identificar os quadros com maior potencial de pior prognóstico, sendo a idade uma das variáveis utilizadas (SAUNDERSON, 2014). Se a estratificação for negligenciada, pode

expor o indivíduo a terapias subótimas. Os escores recomendados são os mesmos já citados anteriormente como o TIMI e o GRACE (ANTMAN, 2000; FOX, 2006; GRANGER, 2003; MORROW 2001). Entretanto, estes índices falham ao não considerar a fragilidade e outras síndromes geriátricas para a estratificação (SANCHIS, 2014). Apesar de ainda não estar bem estabelecido, o escore GRACE parece ter bom poder preditor de mortalidade também em idosos (GÓMEZ-TALAVERA, 2014; FAUSTINO, 2014).

Figura 4: Envelhecimento e Síndrome Coronariana Aguda



*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, DM: Diabetes *mellitus*

Fonte: o autor

O tratamento recomendado para SCA é semelhante ao indicado no indivíduo não idoso. Cabe salientar a baixa representatividade de idosos em estudos para DAC, fato que já foi verificado há mais de 20 anos (GURWITZ, 1992) e reiterado em relatos mais recentes (LEE, 2001; DODD, 2011). Possivelmente as peculiaridades relacionadas ao envelhecimento podem não terem sido consideradas no momento da elaboração de tais estudos, assim como os idosos selecionados podem não representar aqueles da população geral (VEERASAMY, 2015).

Paradoxalmente ao risco elevado relacionado a idade e as recomendações terapêuticas semelhantes àquelas para o não idoso, a faixa etária mais velha tem menor chance de tratamento intervencionista (GALE, 2012) e menor uso de terapia de prevenção secundária (ZAMAN, 2014), medidas reconhecidamente relacionadas com diminuição de mortalidade. Além de menos indicação de reabilitação cardíaca após evento agudo (GRACE, 2009). Mesmo entre os idosos o aumento da idade parece ter relação com menor uso de medicamentos (CHEN, 2014a). O prognóstico nestes indivíduos também é pior devido a fatores como menor reserva cardíaca, doença ateromatosa mais extensa, maior risco de iatrogenia (FORMAN, 2011) etc. Tais diferenças em relação às medidas terapêuticas adotadas podem, em parte, ser relacionadas à heterogeneidade do processo de envelhecimento (LIGHT, 1996; ISHII, 2014), à presença de multimorbidades (McMANUS, 2012; CHEN, 2013), à concomitância de síndrome de fragilidade e outras síndromes geriátricas (WHITE, 2015; SANCHIS, 2014). Entretanto, a mortalidade após evento coronariano agudo em idosos, apresenta tendência à diminuição (GALE, 2012) possivelmente relacionada à maior adesão de *guidelines* para o tratamento (ALABAS, 2014).

1.5 ATEROSCLEROSE E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA/IMUNOLÓGICA

A formação da placa de ateroma, o principal substrato anátomo-patológico para a SCA, é um processo que se inicia ainda na juventude cujas principais repercussões ocorrem com o envelhecimento. Caracteriza-se como uma alteração inflamatória relacionada à ativação endotelial e à deposição de moléculas lipídicas, células inflamatórias e restos celulares em região subendotelial das artérias de médio e grande calibre (DOUGLAS, 2014). A sua forma inicial se dá como estria gordurosa, a qual pode surgir ainda na fase fetal, e apresenta relação com o perfil lipídico da mãe durante a gestação (NAPOLI, 1997; PALINSKI, 1999). Apesar da sua forte relação com a dieta, há um componente genético e epigenético que parece predispor o seu surgimento atuando especialmente no endotélio (SCHIANO, 2015). Há ainda a influência de infecções crônicas (CLARKE, 2014), possivelmente relacionadas com fenômeno de autoimunidade contra a *heat shock protein 60*, aparente indutor do processo inflamatório na aterogênese (GRUNDTMAN, 2011).

As funções endoteliais ocorrem através do equilíbrio entre a atividade oxidante e anti-oxidante, ações de substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras, moléculas proinflamatórias e anti-inflamatórias, além de sinais trombogênicos e antitrombóticos

(DONATO, 2015). Quando ocorre a disfunção do endotélio, por fenômenos oxidativos e/ou inflamatórios, há a perda da homeostase vascular local e menor atuação enquanto barreira. Ocorre extravasamento de líquido para outros tecidos, perda de continuidade tecidual, angiogênese patológica, ação procoagulante etc (DONATO, 2015; FAVERO, 2014).

Dentro do processo de aterogênese ocorre a disfunção endotelial e o constante desbalanço entre a ação do NO e do lipídio de baixa densidade (LDL). A primeira é a principal molécula vasodilatadora produzida pelo endotélio, derivada da arginina através da ação da enzima NO sintetase. Tal molécula atua ativando a guanilatociclase em diversos tipos celulares e apresenta ação vasoprotetora, cardioprotetora e antiaterogênica (GIMBRONE, 2016; GRADINARU, 2015). Tais ações são decorrentes de diversos efeitos:

- Efeito anti-aterogênico: menor migração de lipoproteínas para a parede de vasos;
- Efeito anti-trombótico: menor agregação plaquetária e formação de trombos;
- Efeito anti-inflamatório por menor transdução intra-celular e menor expressão de moléculas de adesão de leucócitos;
- Efeito anti-apoptótico de células endoteliais;
- Efeito antioxidativo: modulação de ação mitocondrial e menor formação de radicais de oxigênio;

Nas DCV há maior ação de moléculas vasoconstrictoras como a endotelina I e angiotensina II (FAVERO, 2014).

A LDL é a principal forma de transporte de lipídeos pelo organismo. A LDL pode atravessar passivamente as junções intercelulares do endotélio e especula-se sofrer atração elétrica em cargas negativas de proteoglicanos presentes na matriz extracelular subendotelial, o que manteria a molécula presa na região (KETELHUTH, 2016; VIOLA, 2015). Tal molécula pode sofrer o processo de oxidação por ação de peroxidases (RAMJI, 2015). Esta reação a transforma na sua fração oxidada (LDLox) a qual tem importante papel no processo de aterogênese (STEINBERG, 2010). Apesar de LDLox também poder ser encontrada em pessoas saudáveis, há aumento de sua concentração sérica com a evolução da doença ateromatosa (GRUNDTMAN, 2011). A captação endotelial também pode ocorrer através da ativação do receptor *lecitina-like* de LDLox do tipo I (também presente em macrófagos e células musculares lisas arteriais) o qual é induzido também por endotelina I e angiotensina II (FAVERO, 2014). Seus efeitos no endotélio são (GRADINARU, 2015):

- Efeito quimiotático: maior expressão de moléculas de adesão celular e captação de monócitos e macrófagos;

- Efeito celular: captação de gorduras por macrófagos e sua transformação em células espumosas;
- Efeito proliferativo: proliferação, migração e transformação de células musculares lisas em fibroblastos e produção de matriz extracelular;
- Efeito citotóxico: promoção de apoptose de células endoteliais;
- Efeito inflamatório/oxidativo: maior produção de radicais livres;
- Efeito trombogênico: maior adesão e agregação plaquetária;
- Efeito vasoconstrictor: menor produção e ação de NO, com desbalanço para o lado vasoconstrictor por ação de endotelina.

Em região subendotelial o LDL é internalizado por monócitos/macrófagos. Quando ocorre o desbalanço entre a internalização e a capacidade de remoção lipídica (como a mediada por lipídios de alta densidade, HDL) há a transformação para células espumosas (SORCI-THOMAS, 2016). Devido à sua ação tóxica, o colesterol induz a apoptose celular. Podem ocorrer mecanismos defectivos de clareamento de restos celulares e do colesterol evoluindo para a perpetuação da acumulação lipídica e do processo inflamatório relacionado à placa de ateroma (RAMJI, 2015; VIOLA, 2015).

As regiões de bifurcação arterial (ou com outras anormalidades geométricas como curvaturas) acarretam alterações do fluxo sanguíneo e a perda da tensão de cisalhamento da corrente sanguínea (CHATZIZISIS, 2007). Tais alterações mecânicas da hemodinâmica local promovem alterações de expressão gênica do endotélio predispondo a captação de lipídios e migração de leucócitos (CHATZIZISIS, 2007; GIMBRONE Jr, 2016), além de menor expressão de cinases proteicas (como a cinase proteica AMP-ativada) relacionadas à produção de NO (DONATO, 2015). Além da sua relação com o surgimento da lesão aterosclerótica, a perda de tensão de cisalhamento também parece promover alterações da matriz proteica da lesão, maior *status* inflamatório, risco para ruptura e evolução para SCA (KOSKINAS, 2009; KOSKINAS, 2010).

Os diversos estímulos para ativação e disfunção endotelial promovem a mudança para um fenótipo pró-inflamatório. Ocorre a expressão de diversas proteínas efetoras mediadas pelo Fator Nuclear *kappa* B como quimiocinas (IL1, IL-8), proteína quimioatrativa de monócitos, fator tecidual e moléculas na superfície celular para a captação de leucócitos a partir da corrente sanguínea (GIMBRONE Jr, 2016). Há o aumento de expressão de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) e E-

selectina (*endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*) e a ação de diversas quimiocinas e citocinas (RAMJI, 2015).

A partir da ativação endotelial, há a movimentação leucocitária para região subendotelial, especialmente de monócitos, a partir do plasma sérico. Tal movimentação se dá em diversas etapas como captura, rolamento, adesão e transmigração (VIOLA, 2015).

Na fase inicial da placa de ateroma parece haver predomínio de células mielóides originárias da túnica adventícia do vaso com posterior captação de monócitos séricos (CYBULSKY, 2016). Tais células sofrem transformação para macrófagos e iniciam a internalização de lipídeos acumulados em região subendotelial transformando-se em células espumosas. Seus citoplasmas são ricos em ésteres de colesterol, forma menos tóxica do que o colesterol livre. Ocorre a produção de citocinas pró-inflamatórias com maior estímulo endotelial para expressão de moléculas de adesão leucocitária (CYBULSKY, 2016). Diferente da fase de formação da placa, em fases avançadas há maior proliferação *in situ* de células macrocíticas-monocíticas em relação à captação e migração, estimuladas por LDLox (CYBULSKY, 2016).

A população macrofágica apresenta fenótipos heterogêneos dentro da placa de ateroma devido aos diversos estímulos locais e ativação de diferentes sinais intracelulares para a sua diferenciação. Contudo, com o desenvolvimento da lesão, parece ocorrer predomínio do fenótipo M1 (maior ação inflamatória) sobre o M2 (função reparadora e de remodelamento tissular) (TABAS, 2016; VIOLA, 2015). Devido ao efeito tóxico do colesterol, ocorre mortalidade celular, através de apoptose, com consequente remoção dos restos celulares principalmente por M2, fenômeno denominado eferocitose (MOZZINI, 2016; TABAS, 2010). Em longo prazo ocorre estresse celular por menor ação de retículo endoplasmático e consequente aumento do centro necrótico da placa acarretando em mais estímulo pró-inflamatório local (MOZZINI, 2016; TABAS, 2010).

As células macrofágicas fazem parte do grupo denominado de “células apresentadoras de antígenos”. Tal grupo celular é responsável por apresentar antígenos e regular a resposta imune adaptativa, seja celular, seja humoral (CYBULSKY, 2016). No processo de aterogênese ainda não está claro o local de apresentação de antígenos lipídicos por tais células, se ocorreria no local da lesão ou tecidos linfóides (CYMBULSKY, 2016). As células apresentadoras de antígeno, principalmente as derivadas de monócitos circulantes, apresentam papel crucial na formação da placa de ateroma através de apresentação de antígenos a células linfocitárias (CD4+, CD8+ e *Natural Killer*) e da liberação de citocinas para a ativação linfocitária a partir de células imaturas (CHISTIYAKOV, 2015).

Os linfócitos T são encontrados desde o início da lesão, enquanto os linfócitos B são ocasionalmente detectados em placas já formadas. A migração, a partir do sangue, tem relação com expressão de L-selectina em sua superfície celular, além de estímulo de diversas quimiocinas (LI, 2015). Os linfócitos parecem ter ação moduladora na aterogênese e estabilidade da placa (KETELHUTH, 2016). As células T constituem cerca de 10% da população celular na placa. Destas, 70% são descritas como $CD4^+$ e o restante, em sua maioria, $CD8^+$ (KETELHUTH, 2016).

Os linfócitos T diferenciam-se em auxiliar, citotóxico e regulador a partir de marcadores de superfície celular. Dentre os $CD4^+$ do tipo auxiliar, há maior proporção de células relacionadas ao padrão de resposta linfocitária do tipo Th1 com liberação de, dentre outras citocinas, *interferon gamma*, fator de necrose tumoral *alfa* e interleucina 2 (RAMJI, 2015). Este padrão de resposta apresenta relação com a perpetuação da placa de ateroma, devido a maior ativação de células apresentadoras de antígeno e estímulo para padrão M1 de macrófagos (LI, 2015). Cronicamente pode ocorrer menor diferenciação celular com diminuição da resposta imune adaptativa por perda de função celular (MORO-GARCÍA, 2015). Tal resposta imune também apresenta relação com a instabilidade e ruptura da placa de ateroma (KETELHUTH, 2016; RAMJI, 2015). Dados ainda não conclusivos, ou mesmo contraditórios, apontam que as respostas Th2 e Th17 de linfócitos T $CD4^+$ apresentam ação protetora para a formação da placa de ateroma (KETELHUTH, 2016; LI, 2015). Da mesma forma, as células NK parecem ser pró-aterogênicas (KETELHUTH, 2016) com papel mais relevante em fases precoces (LI, 2015). O papel dos linfócitos T $CD8^+$ ainda não está claro dentro do processo de aterogênese (LI, 2015).

As células T do tipo regulador (principalmente $CD4^+$), a partir de sua ação imunorregulatória e anti-inflamatória, atuam regulando o balanço de resposta Th1-Th2 e são implicadas na proteção para a doença ateromatosa (LI, 2015). Concomitantemente parecem exercer efeito no metabolismo de lipoproteínas e promovem o seu clareamento (KETELHUTH, 2016). Entretanto, o estímulo para a formação destas células e a sua função podem sofrer distúrbio com a progressão da doença ateromatosa (SORCI-THOMAS, 2016). Apresentam ainda menor contagem após eventos coronarianos agudos (MOR, 2006).

A atuação de linfócitos B ainda é controversa: a secreção de anticorpos por linfócitos B1 (IgM e IgA) parecem ter efeito protetor por diminuir a captação lipídica por macrófagos, enquanto que os linfócitos B2 induzem hipercolesterolemia e terem ação proaterogênese, provavelmente por ativação de resposta Th1 (KETELHUTH, 2016; LI, 2015). Os linfócitos B reguladores podem ter efeito protetor, mas ainda não determinado (LI, 2015).

Os neutrófilos atuam desde o início da formação da placa com ação de apresentador de antígeno para linfócitos, recrutamento de macrófagos e indução de disfunção endotelial (principalmente por formação de radicais livres pela ação da mieloperoxidase). Além de terem associação com erosão da capa fibrosa por liberação enzimática (CARBONE, 2013). A dosagem sérica de mieloperoxidase apresenta valor como preditor de SCA (CAVUSOGLU, 2007) e de mortalidade após o evento agudo (MOCATTA, 2007). A concentração de neutrófilos na artéria culpada pelo evento agudo também se mostra como fator prognóstico (DISTELMAIER, 2014). Após a SCA ocorre o seu recrutamento a partir de liberação de quimiocinas por plaquetas ativadas, resultando também na liberação de radicais livres de oxigênio e em maior ativação plaquetária (CARBONE, 2013). Os neutrófilos são relacionados com NETs (*neutrophil extracellular traps*). Trata-se de liberação de cromatina não condensada, incluindo histonas tóxicas e proteases e tem papel principalmente para matar bactérias e controlar infecções (SHINAGAWA, 2015). Na SCA são relacionadas a progressão da lesão ateromatosa, ativação plaquetária e formação de trombo (MOZZINI, 2016). Após o evento agudo participam também no processo de reendotelização (CARBONE, 2013).

Apesar de serem apenas fragmentos celulares de megacariócitos, as plaquetas produzem e secretam diversas proteínas entre quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão. Entre as últimas destaca-se a P-selectina que parece ter papel central na interação entre plaquetas, leucócitos e células endoteliais promovendo a formação de agregados celulares, migração transendotelial, maior atividade fagocitária de neutrófilos etc (THOMAS, 2015). Elas secretam o ligante de CD40 o qual tem estrutura semelhante ao fator de necrose tumoral alfa, além de interagir com células dendríticas, linfócitos B e T (THOMAS, 2015). Atuam desde a formação da placa de ateroma com a liberação do fator plaquetário quatro o qual interage com lipoproteína, induz a formação de células espumosas, migração de fibroblastos etc (BADRNYA, 2014). O uso de medicação antiplaquetária promove efeito modulador de resposta imunológica, além da menor formação de trombo (MÜLLER, 2015).

As células musculares lisas provenientes da túnica média arterial sofrem estímulo para migração para o local da formação da placa de ateroma. Também sob estímulo de citocinas promovem a deposição de matriz extracelular e formação da placa fibrosa a qual é responsável por estabilizar a placa (BENNET, 2016). Tal capa tem o papel de isolar os componentes pró-coagulantes presentes no interior da lesão ateromatosa e é formada, principalmente, por fibras colágenas, elastina e proteoglicanos (BENNET, 2016). Tais células podem sofrer transformação fenotípica e passar a apresentar alguns marcadores característicos de macrófagos em sua superfície por ação inflamatória do colesterol. Entretanto, apresentam

menor capacidade fagocitária e maior chance de apoptose com relação ao aumento do centro necrótico da lesão (BENNET, 2016). As células musculares lisas tem capacidade de regenerar a placa rompida e estabilizar possível trombo relacionado a esta ruptura. No entanto, esta propriedade é afetada pelo estresse oxidativo e o processo de senescência celular (BENNET, 2016). Tal qual o endotélio, este grupo de células tem baixos índices proliferativos e também sofre estímulo replicativo na aterogênese (e também na injúria vascular) promovendo o fenômeno de senescência (BENNET, 2016).

A placa de ateroma se comporta de maneira dinâmica com a sua evolução. Há maior atividade celular em suas bordas em relação à região central, local de maior concentração de macrófagos, menor de células musculares lisas e de maior chance de ruptura (BENNET, 2016; DOUGLAS, 2014). O seu crescimento pode estar associado ao aumento proporcional do lúmen do vaso acometido (chamado remodelamento positivo quando a placa se mantém estável) ou pode comprometer o diâmetro do vaso (remodelamento negativo) desenvolvendo sintoma, como a angina estável (DOUGLAS, 2014). Através da mudança da composição celular da placa (maior proporção de atividade inflamatória e procoagulante) e/ou da sua estrutura (afilamento da capa fibrosa com degradação de colágeno e/ou apoptose de células musculares lisas), além do aumento do centro necrótico e hemorragia no centro da placa, pode ocorrer a instabilidade da placa e o fenômeno clínico de SCA (BADIMON, 2014; BENNET, 2016, DOUGLAS, 2014; TABAS, 2016). A partir da instabilidade há a exposição de material lipídico trombogênico, ativação plaquetária e acionamento da cascata de coagulação. A intervenção terapêutica precoce na SCA pode interromper a formação do trombo e promover a reestabilização da placa de ateroma.

A exposição do conteúdo da placa induz a ativação plaquetária a qual libera diversos fatores (como tromboxano A₂, adenosina difosfato etc) relacionados à mobilização de neutrófilos, vasoconstrictores, ativação da cascata de coagulação e de outras plaquetas (BADIMON, 2014). A exposição do fator tecidual ativa também a via extrínseca da cascata de coagulação com produção de fibrin e culmina na formação de coágulo (BADIMON, 2014). Inicialmente, o coágulo é composto apenas por plaquetas e rede de fibrina sendo denominado trombo branco. Posteriormente há a captura de hemácias com a formação do trombo vermelho. O crescimento do trombo, especialmente o vermelho, sofre interferência da ação de eosinófilos periféricos (SAKAI, 2009). Concomitantemente ocorre a ação do sistema fibrinolítico fisiológico o qual apresenta papel modulador no tamanho do trombo.

Após o evento coronariano agudo há a intensa mobilização de monócitos/macrófagos (predomínio M1) e neutrófilos para a região de lesão miocárdica para retirar restos celulares e

tissulares relacionados ao evento (LATET, 2015; SHINAGAWA, 2015). Concomitantemente há a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6, ativação da resposta imune inata e a adaptativa, produção de fatores de fase aguda pelo fígado como a proteína C reativa etc (FANG, 2015). Os neutrófilos apresentam meia-vida mais curta e sofrem apoptose durante o estímulo inflamatório (GETZ, 2014). Entre o terceiro dia até a segunda semana após a SCA ocorre a fase proliferativa quando monócitos/macrófagos (predomínio M2) e linfócitos atuam no processo inflamatório inicial para dar suporte à formação de tecido de granulação e vascularização. A terceira fase (ou fase tardia), ocorre após a segunda semana. Nela há a cicatriz em miocárdio e quase nenhuma célula imune (LATET, 2015).

Os eventos para a formação e evolução para a instabilidade da placa de ateroma encontram-se resumidos na Figura 5.

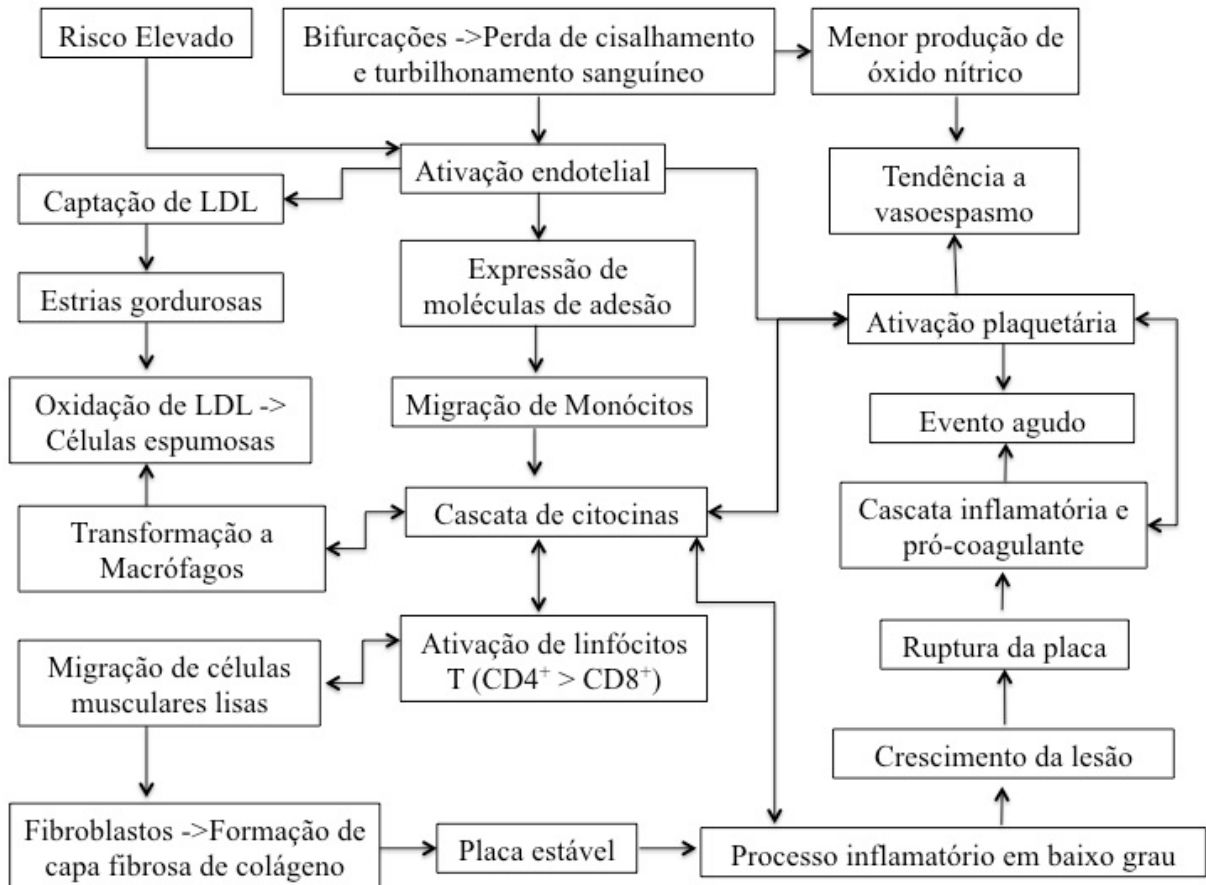
1.6 A RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS E A SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Na tentativa de avaliar o grau do estado inflamatório em pacientes com SCA, verificou-se que a contagem total de leucócitos em sangue periférico (FURMAN, 2004), de neutrófilos (GUASTI, 2011; KARABINOS, 2009) e de monócitos (HONG, 2007; MAEKAWA, 2002; MUNIR, 2010) apresentavam poder de prever desfechos. Outros achados de hemograma também já foram avaliados como: anemia na admissão (WU, 2011; DUCROCQ, 2015; UCHIDA, 2015), a variação do tamanho das hemácias com o RDW, *red cell distribution width* (AKIN, 2012; BAYSAL, 2015), tamanho médio das plaquetas e a sua distribuição, a partir do PDW - *platelet distribution width* (CHU, 2010) e a relação plaquetas-linfócitos (AZAB, 2012; OZCAN CETIN, 2016; YAYLA, 2015; YUKSEL, 2015).

Dentre os dados de hemograma, a relação entre neutrófilos e linfócitos (RNL) é extensamente descrita na literatura. Esta relação foi inicialmente proposta em pacientes oncológicos internados em unidade de terapia intensiva (ZAHOREC, 2001). Encontrou-se a concomitância de neutrofilia e de linfopenia em pacientes submetidos a estresse cirúrgico ou quadro de sepse (ZAHOREC, 2001). Esta relação parece ser superior ao uso de medidas individuais (como apenas neutrófilos ou apenas monócitos). Nela, há a associação do efeito deletério da neutrofilia (como resposta imune inata e associada a maior lesão tecidual) e menor modulação imunológica decorrente da linfopenia (relacionada à imunidade adaptativa).

Apresenta ainda menor influência de condições fisiológicas do indivíduo, como o grau de hidratação e atividade física, as quais podem interferir nas medidas isoladas (BHAT, 2013).

Figura 5: Formação da placa de ateroma



Fonte: o autor

Tal qual o indivíduo em estado crítico ou sob estresse orgânico (MIGNINI, 2008), aquele com quadro coronariano agudo tende a apresentar maior contagem leucocitária total, neutrófilos e monócitos, com menor contagem de linfócitos em relação àqueles sem SCA (MORO-GARCÍA, 2015). Ocorre também a inversão da relação de linfócito T $CD4^+$ em relação aos $CD8^+$ e aparente predomínio de resposta Th1 (FANG, 2015). Há evidência de a contagem de neutrófilos nas primeiras 12 horas estar relacionada com a área de infarto (HUSSER, 2011). A linfopenia tem relação com obstrução microvascular (BODÍ, 2009) e com menor sobrevivência após 3 anos (BOAG, 2015) em pacientes com SCACSST. Acredita-se que estas alterações da contagem leucocitária sob estresse sejam decorrentes da alteração da função neuroendócrina do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal sendo mediado por corticosteroides (DABHAR, 2012; HU, 2015). Há ainda a participação de catecolaminas

(DABHAR, 2012; MIGNINI, 2008) liberadas pela glândula suprarrenal sob estímulo do sistema nervoso autônomo simpático. Há aparente maior ação em receptores catecolaminérgicos beta-1 para a indução da neutrofilia e nos beta-2 para a linfopenia (ZIEZIULEWICZ, 2013). No período agudo, após o evento coronariano, há aumento de leucócitos totais e neutrófilos nas primeiras 12-24 horas com padrão inverso dos linfócitos (HE, 2014; NÚÑEZ, 2008; SHEN, 2010). Logo, a RNL parece ter valores mais elevados após este período do evento com tendência a normalização após 72 horas.

Ainda não está claro a real interação entre a RNL e as doenças decorrentes de aterosclerose. Especula-se se seja decorrente de alteração de função endotelial, quadro inflamatório crônico e estresse oxidativo relacionados à fisiopatologia da lesão aterosclerótica (BALTA, 2016). Tal relação é influenciada pelo uso de medicações com impacto em DAC como as estatinas (AKIN, 2013) e anti-hipertensivos (FICI, 2013; KARAMAN, 2013).

A RNL na SCA apresentou relação com mortalidade a curto (TAMHANE, 2008) e a longo prazos (AZAB, 2010), em sujeitos submetidos ou não a angioplastia percutânea (SAWANT, 2014; ARBEL, 2012) ou cirurgia de revascularização miocárdica (GIBSON, 2007). Este achado também foi verificado em outras entidades relacionadas a aterosclerose como acidente vascular encefálico e doença arterial periférica (GRAU, 2004). Estas alterações também tiveram relação com a presença de DAC mais extensa avaliada pela cineangiocoronariografia (ARBEL, 2012). A relação também tem papel na doença arterial coronariana estável (HORNE, 2005; PAPA, 2008). Apresenta evidência positiva para a avaliação de pacientes com dor torácica na emergência (KORKMAZ, 2015; ZAZULA, 2008), assim como no grau de isquemia em eletrocardiograma (YALCINKAYA, 2015).

Apesar de diversas publicações na literatura, de ser de baixo custo e amplamente disponível, a RNL não é considerada como variável em qualquer escore preditor de gravidade em SCA até o presente momento (ZHOU, 2015; ONCEL, 2015; SHAH, 2014). Já foi avaliado que pessoas abaixo dos 45 anos e com SCA apresentam valores mais elevados em relação àqueles sem evento coronariano (OZTÜRK, 2013a). Também foi relacionada com aumento do índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e espessamento carotídeo em crianças acima de 7 anos (PRATS-PUIG, 2015). No entanto, não há relatos do seu uso como preditor em SCA para uma população composta exclusivamente de idosos.

A RNL foi avaliada em alguns trabalhos com idosos sem SCA. Dentre as doenças cardíacas há apenas um trabalho que identificou relação entre maiores valores da RNL e mortalidade ou re-hospitalizações em idosos com IC (YAN, 2016). Em estudo com idosos portadores de DRC (média de idade de 73 anos) houve relação entre valores mais elevados da

RNL com mortalidade geral (TATAR, 2016). Öztürk e cols. (ÖZTÜRK, 2013b) detectaram que valores mais elevados para RNL em pacientes com osteoporose, em relação aos controles e àqueles com osteopenia com média de idade de 73, 70 e 71 anos, respectivamente. A RNL foi relacionada com presença de fratura em qualquer sítio e complicações pós-cirúrgicas em idosos (média de idade de 78,8 anos) em serviço de ortopedia (FISHER, 2016). O valor da RNL no quinto dia de pós-operatório de fratura de quadril foi relacionada a risco de mortalidade e complicações cardiovasculares em idosos, média de idade de 85 anos (FORGET, 2015). O mesmo autor propôs um escore para prever mortalidade após um ano da fratura de quadril utilizando idade, sexo e a RNL (FORGET, 2016). Yu e cols (2015) demonstraram associação entre a RNL e o espessamento arterial em mulheres na menopausa e com osteoporose (média de idade de 74 anos). Houve valores crescentes da RNL em idosos (média de idade de 72 anos) sem DM, nos diabéticos e naqueles com complicações microvasculares (ÖZTÜRK, 2013c).

Cabe salientar que o valor ideal da RNL, nas suas diversas aplicações, ainda não está definido. Isto ocorre provavelmente pelas diferentes metodologias adotadas nos estudos como uso de intervalo como tercís ou quartis (NUÑEZ, 2008) ou adoção de ponto de corte (ARBEL, 2014). Aparentemente há tendência de valores mais elevados com o aumento da faixa etária (AYDIN, 2015; AZAB, 2014; DAVIS, 2016; KWEON, 2016; NI, 2016) e no gênero masculino (AYDIN, 2015; DAVIS, 2016). Pessoas negras apresentam valores menores em relação a brancos ou hispânicos (AZAB, 2014; MISUMIDA, 2015). Destaca-se ainda a possível influência da sazonalidade, especialmente em crianças (LIU, 2015). Os indivíduos com alguns fatores de risco relacionados à DAC como tabagismo (AZAB, 2014; SHARMA, 2015), sobrepeso (AZAB, 2014; MISUMIDA, 2015), DM (SHARMA, 2015) e perfil lipídico com menor HDL (VAROL, 2014) também apresentam valores mais elevados.

A RNL também foi estudada em contextos diferentes da SCA. Apresenta evidência como preditora de mortalidade geral em pacientes sem neoplasia independente de idade, sexo, DM ou DAC (DAVIS, 2016). Estudada no contexto de terapia intensiva com achado de maior mortalidade em pacientes sem quadro de sepse (SALCICCIOLI, 2015). Avaliada também em doenças específicas como: doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico (WU, 2016), doença de Kawasaki (HA, 2015) diferentes neoplasias (KAWAHARA, 2016; RIMANDO, 2016; SU, 2016 TEMPLETON, 2014), esteato-hepatite não alcoólica (ABDEL-RAZIK, 2016), apnéia obstrutiva do sono (YENIGUN, 2015) etc.

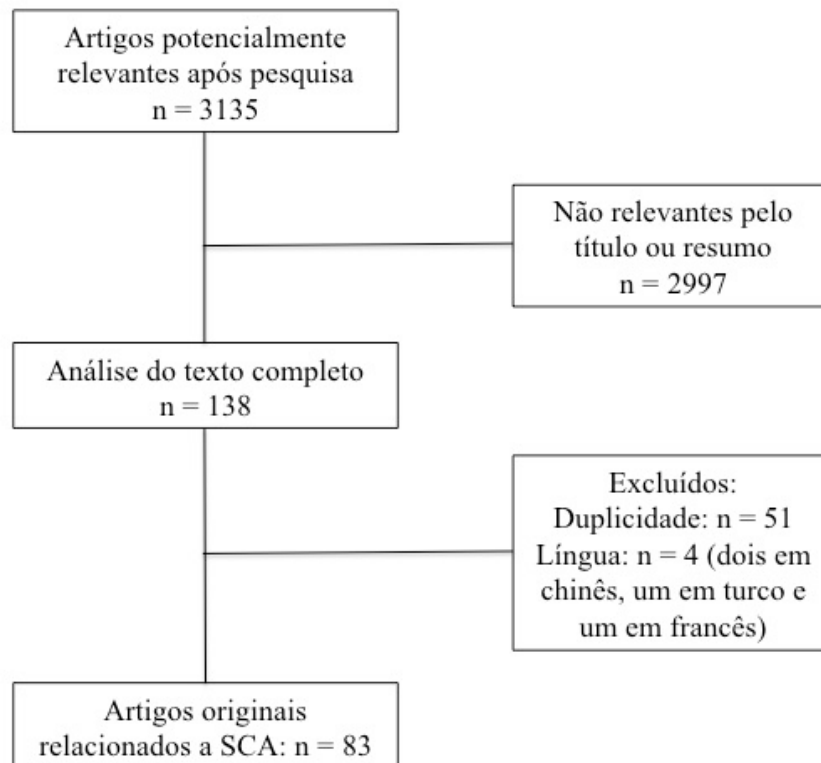
1.7 JUSTIFICATIVA

O presente estudo justifica-se pela necessidade clínica de identificação de marcadores prognósticos para uma enfermidade extremamente prevalente e principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo que é a DAC. Outra justificativa é a pouca inclusão de idosos nos grandes estudos para DCVs, apesar do aumento da expectativa de vida e da longevidade da população em países emergentes. Tal mudança de distribuição etária implica maiores gastos com tratamento de doenças não transmissíveis. A identificação daqueles com pior prognóstico pode impactar no uso racional de recursos para evitar complicações relacionadas ao evento coronariano agudo em indivíduos mais susceptíveis a desfechos graves.

O autor desta dissertação realizou uma pesquisa nas bases de dados *Scopus*, *Pubmed* e *Web of Science* e utilizando os termos “*neutrophils*”, “*lymphocytes*” e “*coronary*” (Figura 6). A pesquisa foi limitada até o mês de setembro de 2016 e para artigos em português, em inglês ou em espanhol. Foram selecionados 83 artigos originais sobre a RNL em SCA e nenhum deles utilizou população exclusivamente composta de idosos, reiterando a necessidade do estudo. As médias de idade variaram entre 39,4 anos (CAIMI,2016) e 73 anos em um subgrupo composto por asiáticos (MISUMIDA, 2015). No entanto, a população geral do último estudo variou entre 53 e 80 anos.

O uso da RNL poderia servir para a identificação precoce de pacientes com maior chance de evoluir para desfechos graves, como o óbito. A partir disto, haverá a possibilidade de adoção de cuidados de saúde específicos para população estudada, no intuito de prevenir tais agravos.

Figura 6: Pesquisa em bases de dados para Relação Neutrófilos-linfócitos em Síndrome Coronariana Aguda



Fonte: o autor

1.8 OBJETIVOS

1.8.1 Objetivo Geral:

Avaliar o papel da relação neutrófilos-linfócitos em prever eventos cardiovasculares maiores em idosos com Síndrome Coronariana Aguda.

1.8.2 Objetivos específicos:

Analisar o valor preditivo da relação neutrófilos-linfócitos em idosos com SCA em relação a:

- Desfechos cardiovasculares maiores intra-hospitalares:
 - Mortalidade intra-hospitalar geral;
 - Acidente vascular encefálico após evento coronariano agudo;
 - Novo infarto agudo do miocárdio após evento inicial;

- Desfechos menores
 - Tempo de internamento hospitalar;
 - Instabilidade hemodinâmica e uso de drogas vasoativas;
 - Necessidade de assistência ventilatória mecânica invasiva;
 - Fração de ejeção de ventrículo esquerdo;
 - Extensão de doença arterial coronariana-

1.9 HIPÓTESE

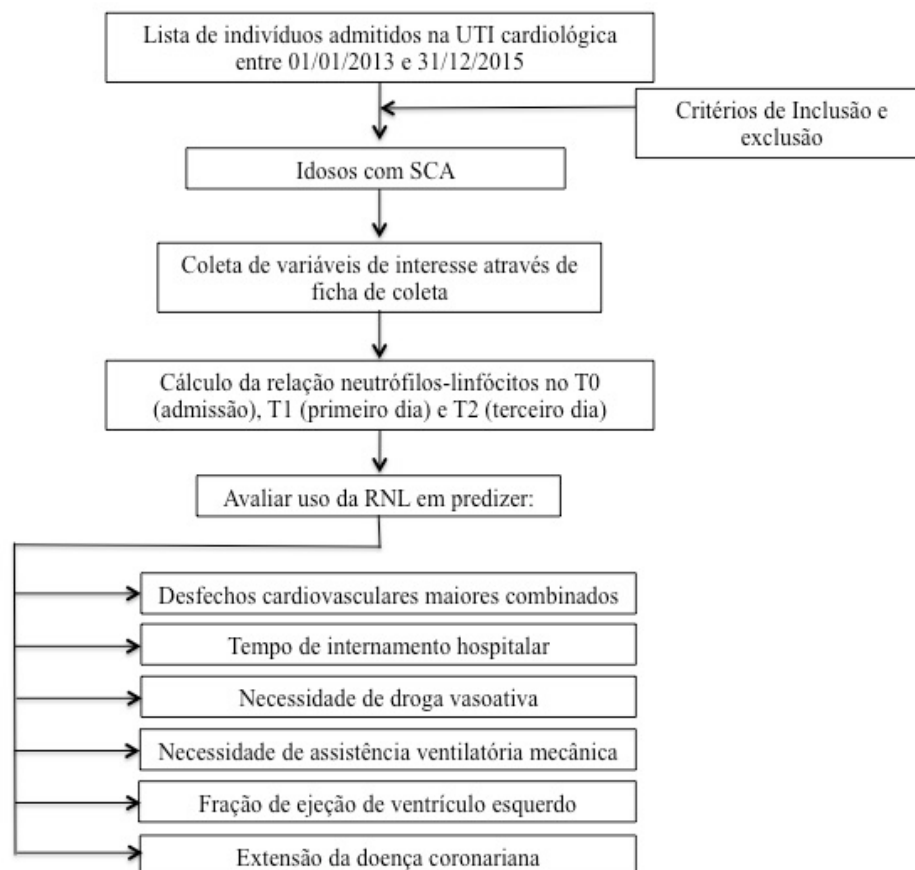
A relação neutrófilos-linfócitos é preditora de eventos cardiovasculares em idosos com Síndrome Coronariana Aguda.

2 CAPÍTULO II – MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva cujo fluxograma para a sua operacionalização encontra-se na Figura 7.

Figura 7: Fluxograma para operacionalização do estudo



UTI: Unidade de Terapia Intensiva, SCA: Síndrome Coronariana Aguda, RNL: Relação Neutrófilos-Linfócitos

Fonte: o autor

2.2 LOCAL DO ESTUDO

Centro de Terapia Intensiva em cardiologia do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco (RHP). Trata-se de um complexo hospitalar com 779 leitos de internamento. Destes, oito são de unidade coronariana e doze de unidade de terapia intensiva cardiológica e ambos foram utilizados como local de coleta para o estudo. No serviço há ainda as residências médicas de geriatria e cardiologia, além de diversas outras especialidades médicas e de outras áreas da saúde.

2.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por idosos (pacientes com 60 anos ou mais) internados no RHP com diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda.

2.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos idosos admitidos com Síndrome Coronariana Aguda internados entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2015.

2.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com:

- Doenças hematológicas proliferativas;
- Pacientes com doenças oncológicas (tumores sólidos ou hematológicos);
- Suspeita ou confirmação de infecção durante o mesmo evento da SCA;
- Trauma físico;
- História de sangramento imediatamente anterior à admissão;
- Uso agudo ou crônico de corticoesteróides;

- Antecedentes de doenças inflamatórias sistêmicas;
- Pós-operatório, exceto angioplastia coronariana em caráter de urgência;
- Parada cardiorrespiratória no momento da admissão;
- Alta hospitalar a pedido do paciente ou transferência para outros serviços.

2.4 TIPO DE AMOSTRAGEM

A amostra foi obtida de forma consecutiva dentre os pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do hospital durante o período estudado.

2.5 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo para o tamanho da amostra partiu de algumas premissas:

1. Não há estudos anteriores que tenham avaliado a RNL especificamente em idosos;
2. A variável de maior interesse é dicotômica (mortalidade);
3. Um estudo anterior (DINIZ, 2015) no mesmo serviço e com idosos com SCA, cujo objetivo não foi avaliar a RNL, encontrou mortalidade de 15%.
4. O nível de confiança adotado foi de 95% ($\alpha = 0,05$)
5. A amplitude do intervalo de confiança escolhido foi de 10% (variação positiva ou negativa de 5%);

Utilizando-se a fórmula de tamanho de amostra para estudos descritivos de variáveis dicotômicas (BROWNER, 2015):

$$N = 4z_{\alpha}^2 P(1-P)/W^2$$

Onde:

- z_{α}^2 é a distância média na curva normal padrão associada a um α bilateral. Para um nível de confiança de 95% $z_{\alpha} = 1,96$;
- P é a proporção esperada (adotado o valor de 15%);

- W é a amplitude do intervalo de confiança (adotado 10%).

Tem-se

$$N = 4 \times (1,96)^2 \times 0,15 (1-0,15) / 0,10^2 = 4 \times 3,8416 \times 0,1275 / 0,01$$

$$N = 195,92$$

Neste estudo, a amostra calculada foi de 196 indivíduos.

2.6 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Os dados para o estudo foram coletados pelo próprio pesquisador a partir de prontuários eletrônicos do serviço e registrados em ficha de coleta específica, conforme o Apêndice A. A coleta sempre aconteceu após um dos seguintes desfechos: óbito intra-hospitalar, alta hospitalar ou transferência para outro hospital (neste último caso o paciente era excluído da análise conforme os critérios de exclusão).

A obtenção da lista dos pacientes admitidos no serviço se deu a partir do registro de internamento, disponível na rede interna de computadores e prontuários eletrônicos do hospital. O resgate das informações aconteceu através desta mesma rede interna de computadores.

A RNL foi calculada através da divisão simples entre estas duas linhagens, obtidas a partir de um hemograma comum. Este é coletado rotineiramente em unidade de terapia intensiva em pacientes com ou sem SCA. Foram utilizadas as leucometrias da admissão hospitalar (T0) (ou aquela coletada imediatamente antes do quadro coronariano nos pacientes já internados), no primeiro (T1) e terceiro (T2) dias após a admissão (vide fluxograma para operacionalização do estudo). A primeira RNL também foi obtida a partir do hemograma realizado ainda na emergência cardiológica.

Por se tratar de estudo retrospectivo, houve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os dados coletados foram tabulados em dupla entrada em software Microsoft Excel para Mac® (versão 2011) para posterior análise estatística.

As variáveis utilizadas estão discriminadas no Quadro 3, a seguir:

Quadro 3: Definições das variáveis adotadas

Variáveis Independentes	Definição Teórica	Definição operacional	Categorização
Relação Neutrófilos-linfócitos	Representa o <i>status</i> inflamatório do indivíduo após evento coronariano agudo	Divisão entre as contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos a partir de hemograma	Variável numérica Contínua
Variáveis Dependentes	Definição Teórica	Definição operacional	Categorização
Mortalidade geral	Variável qualitativa representando a falência orgânica de qualquer sítio que levou à morte	Coletada a partir de registros em prontuário médico	Variável categórica dicotômica: • Sim • Não
Acidente vascular cerebral	Síndrome clínica com apresentação de sinais neurológicos focais e relacionados a alteração de perfusão de região do cérebro, de origem isquêmica ou hemorrágica	Coletada a partir de registros em prontuário médico e exames de neuroimagem	Variável categórica dicotômica: • Sim • Não
Infarto agudo do miocárdio	Apresentação clínica da SCA e relacionada ao aumento de marcadores de necrose miocárdica (troponina) devido a alteração perfusional de tecido miocárdico com morte celular	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica: • Sim • Não

Tempo de internamento hospitalar	Variável contínua medida em dias e contada desde a admissão hospitalar até a alta hospitalar ou óbito	Coletadas a partir do registro em prontuário médico	Variável numérica discreta
Instabilidade hemodinâmica e uso de drogas vasoativas	Uso de vasopressores (noradrenalina, vasopressina, dopamina) para a manutenção do <i>status</i> hemodinâmico e da pressão arterial do indivíduo	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica: • Sim • Não
Necessidade de assistência ventilatória mecânica invasiva	Uso de ventiladores mecânicos a partir de via aérea definitiva (tubo orotraqueal ou combitubo) para garantir a ventilação pulmonar e oxigenação tissular.	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica: • Sim • Não
Fração de ejeção de Ventrículo esquerdo	Parâmetro de avaliação da função miocárdica medida em percentual e obtida a partir da relação entre o volume sistólico final e volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Aferida a partir da realização de ecocardiograma (BOCCHI, 2012)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica: • Acima de 50% • Abaixo de 50%
Extensão de doença arterial coronariana	Contagem de artérias coronarianas nativas acometidas por doença ateromatosa a partir de cineangiocoronariografia independente da gravidade	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável numérica discreta

	(excetuando-se lesões parietais discretas)		
Variáveis de Controle	Definição Teórica	Definição operacional	Categorização
Idade	Tempo de vida decorrido desde o nascimento até a data da admissão hospitalar, expressa em anos Considerado idoso o indivíduo a partir de 60 anos (BRASIL, 1994; BRASIL, 2003).	Coletado a partir do registro em prontuário médico.	Variável numérica discreta
Sexo	Distinção de indivíduos a partir de caracteres biológicos sexuais	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável dicotômica • Masculino • Feminino
Frequência cardíaca	Contagem de batimentos cardíacos por minuto realizada no atendimento médico logo após o evento coronariano agudo	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável numérica discreta
Pressão arterial sistólica	Medida da pressão sanguínea arterial durante atendimento médico logo após o evento coronariano agudo, aferida em milímetros de mercúrio (mmHg)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável numérica discreta
Classificação de Killip-Kimbal (KILLIP, 1967)	Gradação do grau de congestão cardíaca após evento coronariano, varia I a IV	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica ordinal. Dividida em graus I e II ou III e IV

Creatinina sérica	Medida sérica de molécula derivada do metabolismo de proteínas que reflete, indiretamente, a função renal. Medida em miligramas por decilitro, mg/dl)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável numérica contínua
Troponina	Medida sérica de molécula derivada da lesão de músculo cardíaco após SCA. Medida em nanogramas por mililitro com ascensão seguido de queda, sugestivo de SCA (NICOLAU, 2014).	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
Necessidade de uso de antibiótico	Uso de medicações para controle de possíveis infecções adquiridas durante o internamento hospitalar	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
Parada cardiorrespiratória	Perda de consciência de um indivíduo, associado a ausência de pulsos palpáveis (KLEINMAN, 2015). Podendo ser associado à cessação ou não de atividade elétrica cardíaca. Ocorrida em qualquer momento do internamento hospitalar.	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
Terapia hemodialítica	Método de terapia renal substitutiva com filtração sanguínea através de rim	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica

	artificial. Considerado positivo independentemente do momento da sua realização durante o internamento ou da necessidade prévia à admissão		• Sim • Não
Cirurgia de revascularização miocárdica	Intervenção cirúrgica para desvio do fluxo sanguíneo coronariano, através de confecção de pontes vasculares. Considerado positivo independentemente do momento da sua realização durante o internamento	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
Angioplastia coronariana transcateter	Intervenção intravascular realizada por via transcateter para correção de lesão aterosclerótica culpada pela SCA. Considerado positivo independentemente do momento da sua realização durante o internamento.	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
DAC	Doença aterosclerótica em vasos coronarianos relacionados ou não a sintomas (angina, dispneia, etc)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
IRC	Alteração de função renal relacionada ou não com necessidade de terapia	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica

	dialítica		• Sim • Não
DM	Alteração metabólica relacionada ao aumento da glicemia resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção da insulina ou em ambas (OLIVEIRA, 2016)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
HAS	Condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos acima de 140 e/ou 90 mmHg (MALACHIAS, 2016)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
IC	Alteração de função cardíaca ventricular com menor capacidade de bombeamento sanguíneo pelo miocárdio ou perda de complacência ventricular. Associado ou não a fenômenos congestivos (BOCCHI, 2012)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não
DLP	Aumento dos níveis séricos de lipídios podendo ser de origem genética ou relacionado aos hábitos de vida. Bioquimicamente classificadas em hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista ou	Coletado a partir do registro em prontuário eletrônico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não

	HDL baixo (XAVIER, 2013).		
Tabagismo	Hábito de fumar produtos derivados do tabaco (como cigarros, cachimbos, charuto, etc)	Coletado a partir do registro em prontuário médico	Variável categórica dicotômica • Sim • Não

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram resumidas em termos de média $\pm$ desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas através de frequências absolutas e percentagens. A identificação de possíveis fatores associados a cada um dos desfechos de interesse foi realizada mediante o ajuste de modelos de regressão. Para o tempo de internação hospitalar foram ajustados modelos de regressão linear. Para os desfechos dicotômicos foram ajustados modelos de regressão de Poisson, com estimativas robustas dos erros padrão dos coeficientes. O modelo final para cada desfecho foi obtido pelo método de seleção *backward*, mantendo-se nesse modelo aquelas variáveis com valor $p < 0,10$. Os dados também foram analisados por divisão em tercis da RNL, utilizando-se o terceiro tercil como referência. Utilizou-se a curva ROC (*receiving operator curve*) para estabelecer o valor da RNL associado a maiores sensibilidade e especificidade em relação aos desfechos analisados. O *software* utilizado para realização da análise estatística foi o Stata 12.1SE (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

2.8 ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados foi realizada a partir de registros em prontuários médicos eletrônicos. Não houve qualquer contato com os pacientes selecionados. Diante disto, tal pesquisa não ofereceu qualquer risco diretamente relacionado àqueles selecionados. Reitera-se o compromisso ético dos pesquisadores de garantir sigilo quanto aos dados coletados.

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e aprovado sob o CAAE 43787515.9.0000.5208 (Anexo A).

3 CAPÍTULO III - RESULTADOS

No período analisado foram admitidos 474 pacientes potencialmente elegíveis. Foram excluídos 144 pacientes, conforme Figura 8. Restaram 330, destes 21 tiveram duas admissões no período e dois foram admitidos três vezes. Do total, 272 pacientes tinham registro de hemograma no T0, 307 no T1 e 213 no T2. A média de idade foi 73,1 anos (mediana de 71 anos; 60-98 anos). O tempo médio de internamento hospitalar foi 10,8 dias (mediana de 8 dias; 1-118 dias). Na admissão, a média de frequência cardíaca foi 75,5 batimentos por minuto (mediana de 75, 35-166 bpm), a da pressão arterial sistólica foi 140,4 mmHg (mediana 140; 0-235mmHg) e a da creatinina foi 1,38 md/dL (mediana 1; 0,2-9,7 mg/dL). Em média, houve 3,2 coronárias (mediana 3; 1-8 vasos acometidos) acometidas por indivíduo (naqueles submetidos a estudo de artérias coronárias por cateterismo, n = 282).

O tempo médio, em horas, entre a chegada ao serviço e a coleta do hemograma foi 4,1 no T0 (mediana 2,8; 0,65-15,5), 19,5 no T1 (mediana 18,7; 4,1-37,1) e 67,2 no T2 (mediana 66,6; 53,1 – 85,5). As médias das RNL foram 4,69 (mediana 3,74; 0,89 – 30,72), 5,01 (mediana 4,16; 1,58 – 23,75) e 5,15 (mediana 4,06; 0,98 – 31,99) no T0, T1 e T2 respectivamente. As demais características da população estudada encontram-se na Tabela 1.

Na análise de desfechos cardiovasculares maiores combinados não houve associação estatisticamente significativa da RNL em quaisquer dos momentos de coleta. No T0 encontrou-se um risco relativo (RR) de 1,1 (0,99-0,114; p = 0,115), no T1 de 1,5 (0,65 – 3,56; p= 0,329) e no T2 de 1,4 (0,67 – 3,13; p = 0,349). Na análise por tercís da RNL, não se encontrou associação com significância estatística entre os desfechos combinados em nenhum dos momentos de coleta. Avaliando-se o óbito isoladamente, novamente não encontrou-se associação com os valores de RNL, seja utilizando-se a variável contínua, seja na análise por tercís.

Valores mais elevados da RNL no T0 e no T1 associaram-se significativamente com internamento hospitalar mais prolongado com beta de 0,218 (0,085-0,352; p = 0,001) e de 0,167 (0,034 – 0,300; p = 0,014), respectivamente. Não foi encontrada associação na RNL em T2 e o tempo de internamento hospitalar. Para a regressão linear múltipla, as variáveis analisadas foram controladas por: gênero, presença de supradesnívelamento do segmento ST em ECG da admissão, uso de antibióticos, parada cardiorrespiratória, necessidade de hemodiálise no internamento, submissão a cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana. Apenas a RNL no T0 manteve associação estatisticamente

significativa com o tempo de internamento hospitalar após a análise multivariada com beta de 0,131 (0,017 – 0,246, $p = 0,024$) (Tabela 2). Realizada análise por tercís da RNL com achado semelhante (Tabela 2).

Figura 8: Diagrama da população estudada com critérios de inclusão e exclusão

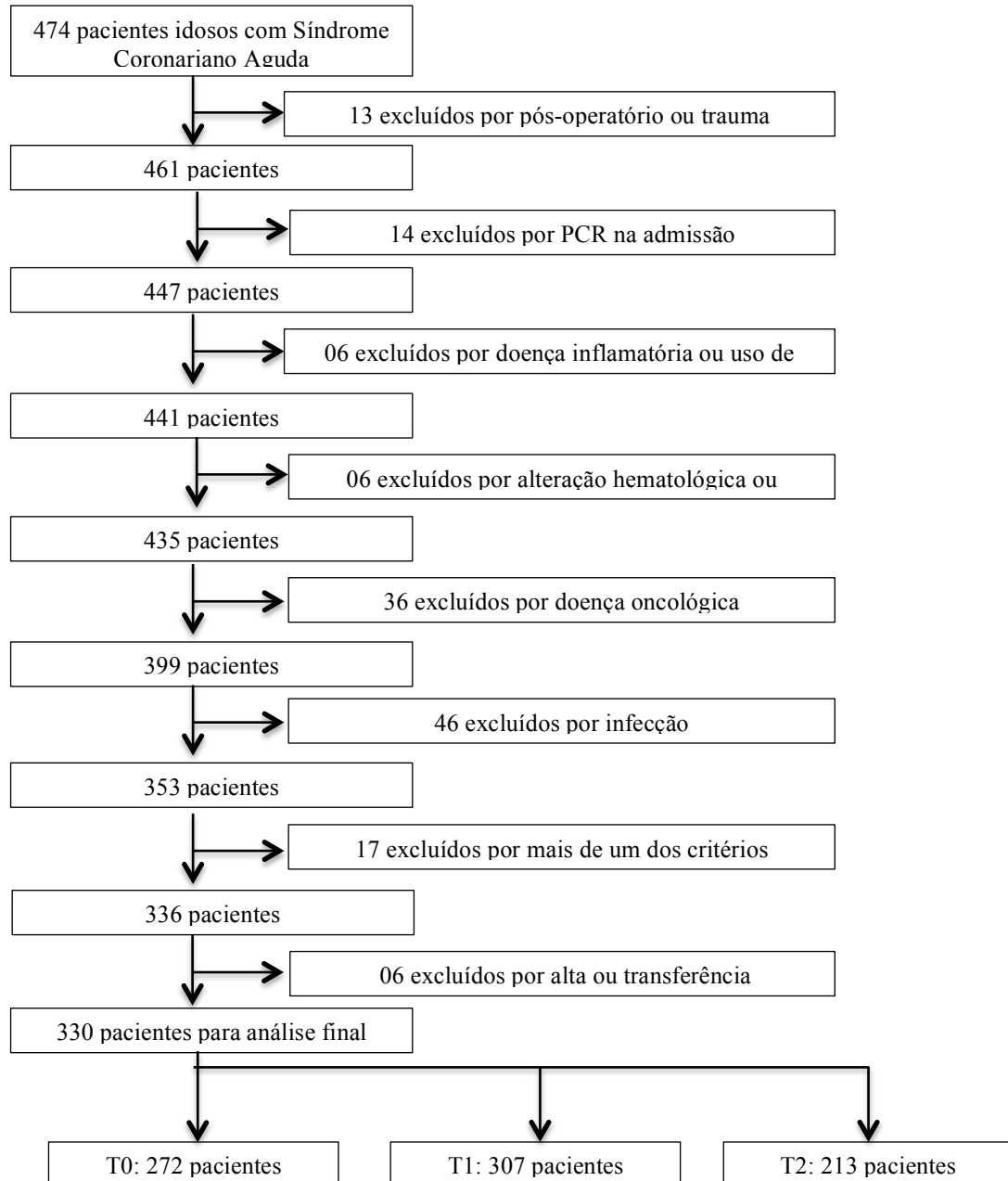


Tabela 1 – Perfil da população estudada

Variáveis	n (%)
Homens	139 (57)
Angina instável	103 (31,8)
Infarto sem supra de ST	158 (47,9)
Infarto com supra de ST	67 (20,3)
Óbito	26 (7,8)
Novo evento coronariano	3 (0,9)
Acidente vascular encefálico	4 (1,21)
Hipertensão Arterial	267 (80,9)
Doença Arterial coronariana	178 (53,93)
Doença Renal Crônica	27 (8,18)
Diabetes <i>Mellitus</i>	135 (40,90)
Tabagismo	43 (13,03)
Uso de antibiótico	48 (14,54)
Necessidade de AVM	45 (13,63)
Parada cardiorrespiratória	11 (3,33)
Hemodiálise no internamento	76 (23,03)
Necessidade de droga vasoativa	34 (10,30)
Angioplastia coronariana	178 (53,93)
Cirurgia de revascularização	26 (7,87)
Fração de ejeção abaixo de 50%*	79 (23,33)
Pacientes com tratamento pleno†	193 (58,48)
Classificação de Killip – III ou IV	11 (3,33)

AVM: assistência ventilatória mecânica invasiva; *Naqueles submetidos a ecocardiografia (n = 238); † Considerados plenamente tratados na admissão aqueles submetidos a angioplastia primária se Síndrome Coronariana Aguda (SCA) com supra de ST ou prescrição de beta-bloqueador, dupla antiagregação plaquetária e anticoagulação naqueles com SCA sem supra de ST.

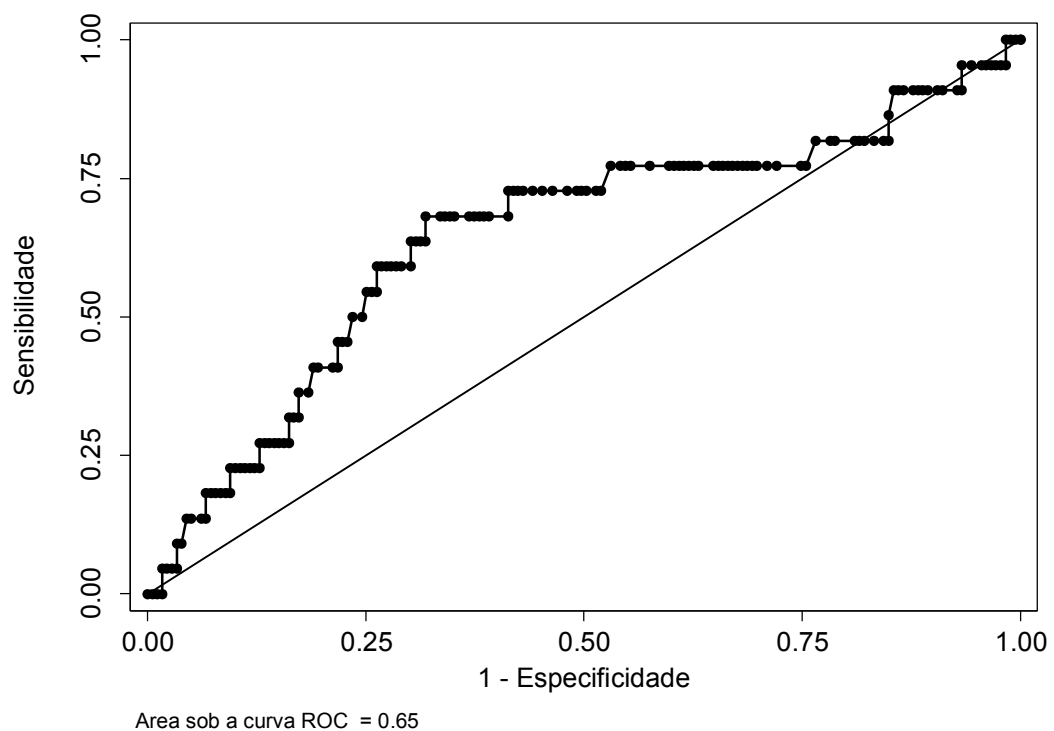
Tabela 2 – Análise das variáveis relacionadas com o tempo de internamento hospitalar por modelos de regressão linear

Desfecho	Variáveis do modelo final	Regressão linear simples - Beta (IC 95%)	Valor p	Regressão linear múltipla - Beta (IC 95%)	Valor p
Tempo de internamento	RNL T0*	0,218 (0,085 a 0,352)	0,001	0,131 (0,017 a 0,246)	0,024
	ATB	1,124 (0,926 a 1,321)	<0,001	0,923 (0,691 a 1,155)	< 0,001
	PCR	0,022 (-0,43 a 0,475)	0,923	- 0,433 (-0,841 a -0,025)	0,037
	Hemodiálise	0,291 (0,101 a 0,481)	0,003	0,183 (0,009 a 0,357)	0,039
	CRVM	1,02 (0,74 a 1,301)	<0,001	0,784 (0,509 a 1,058)	< 0,001
	ATC	-0,044 (-0,207 a 0,119)	0,595	0,211 (0,050 a 0,372)	0,011
Tempo de internamento (análise por tercís da RNL)	RNL T0 – tercíl 1	-0,27 (-0,48 a -0,05)	0,033	-0,15 (-0,32 a 0,02)	0,009
	RNL T0 – tercíl 2	-0,04 (-0,26 a 0,17)		0,12 (-0,05 a 0,30)	
	RNL T0 – tercíl 3	Referência		Referência	
	ATB	1,10 (0,87 a 1,32)	<0,001	1,01 (0,79 a 1,24)	<0,001
	PCR	0,12 (-0,38 a 0,61)	0,644	-0,46 (-0,87 a -0,06)	0,025
	Hemodiálise	0,32 (0,12 a 0,53)	0,002	0,17 (0,00 a 0,35)	0,048
	CRVM	0,99 (0,69 a 1,28)	<0,001	0,75 (0,48 a 1,02)	<0,001
	ATC	-0,09 (-0,26 a 0,09)	0,329	0,16 (0,01 a 0,31)	0,037

ATB – antibioticoterapia; ATC – angioplastia transcateter; CRVM – cirurgia de revascularização miocárdica; PCR: parada cardiorrespiratória; RNL: Relação Neutrófilos-Linfócitos. *escala logarítmica

No casos com RNL mais elevada no T0, observou-se maior necessidade do uso de DVA com risco relativo (RR) de 1,1 (1,00 – 1,14; $p = 0,036$) e aparente tendência no T2 com RR de 1,1 (0,99 a 1,21; $p = 0,094$). Feito controle e análise multivariada com idade, gênero, pressão arterial sistólica, classificação de Killip III e IV, presença de supra ST no ECG da admissão, valor da creatinina sérica, curva de troponina sugestiva de infarto agudo do miocárdio, submissão de tratamento efetivo na admissão, história de DAC, IRC, DM ou HAS. Conforme se verifica na Tabela 3, não foi observada associação estatisticamente significativa com o desfecho após a análise multivariada, seja em T0, seja no T2. Em análise por tercís da RNL apenas no T2 houve significância com a RNL e os tercís 1 e 2 com menor risco para instabilidade hemodinâmica em relação ao tercís 3 (Tabela 3). Utilizando-se a curva ROC (*receiving operator curve*), encontrou-se o valor da RNL em 4,65 equivalente às melhores sensibilidade (S) e especificidade (E) e ambas em 68%. A área sob a curva (ASC) foi de 0,65 (Figura 9).

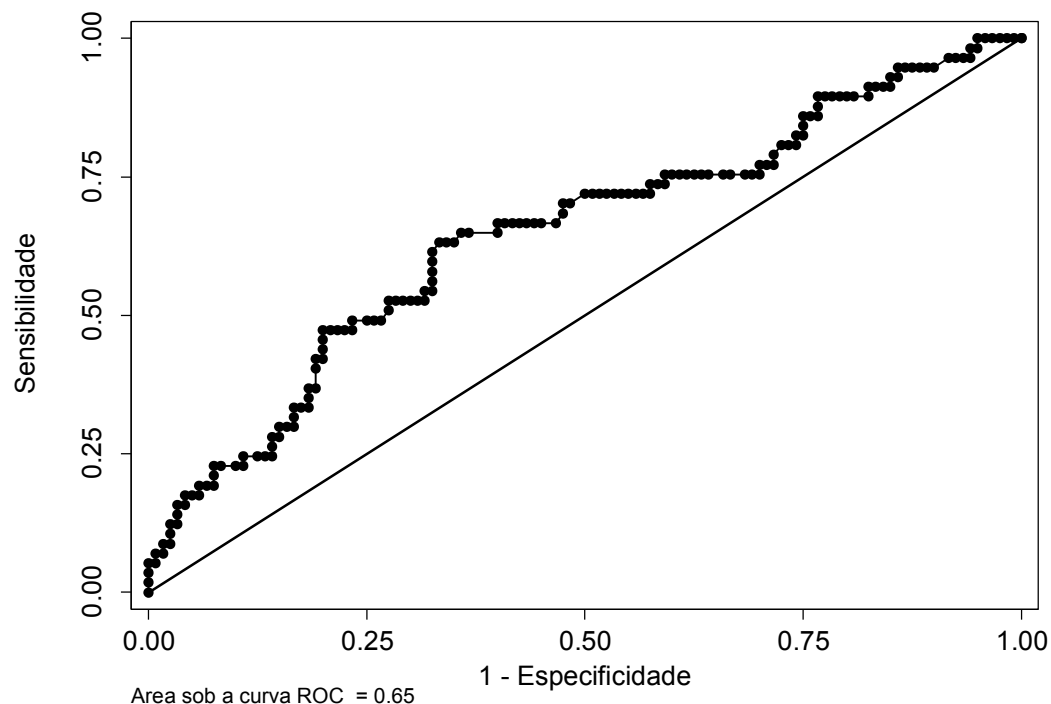
Figura 9: Curva ROC para identificação de pontos de corte de RNL 72 horas na predição do uso de drogas vasoativas



Na análise univariada foi verificada associação com FE abaixo de 50% no T0 com risco relativo (RR) de 2,2 (1,37 – 3,72; $p = 0,001$), no T1 o RR foi 1,6 (1,14 – 2,15; $p = 0,006$) e no T2 encontrou-se RR de 1,4 (1,01 – 2,01; $p = 0,046$). Realizada análise multivariada com controle com idade, gênero, classificação de Killip III ou IV, presença de

supradesnívelamento de ST no ECG da admissão, valor da creatinina sérica, curva de troponina positiva, submissão a tratamento efetivo na admissão e história de DAC, IRC, DM, HAS, IC ou tabagismo. Na Tabela 3 verifica-se que apenas a RNL no T0 manteve-se significativamente associada com a FE abaixo de 50% na análise multivariada. Na análise por tercis apenas no T0 houve significância tanto na análise uni quanto na multivariada (Tabela 3). Utilizando-se a curva ROC, encontrou-se o valor da RNL em 4,17 equivalente às melhores sensibilidade (63%) e especificidade (67%). A área sob a curva foi de 0,65 (Figura 10).

Figura 10: Curva ROC para identificação de pontos de corte de RNL na admissão para a predição da fração de ejeção do VE abaixo de 50.



Quanto à necessidade de AVM não houve associação com RNL no T0, T1 ou T2. O RR foi 1,1 (0,99 – 1,11; $p = 0,084$), 1,6 (0,94 – 2,65; $p = 0,088$) e 1,1 (0,56 – 2,02; $p = 0,958$), respectivamente.

Não houve relação entre a RNL e a extensão da doença arterial coronariana em quaisquer dos momentos de coleta laboratorial. No T0 encontrou-se RR de 1,0 (0,88 – 1,03; $p = 0,191$), no T1 foi de 0,8 (0,57 – 1,07; $p = 0,122$) e no T2 de 0,8 (0,5 – 1,2; $p = 0,352$). Na análise por tercis houve associação com a RNL com mais vasos acometidos no segundo tercil, apenas para a análise univariada (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise das variáveis relacionadas ao uso de drogas vasoativas, à fração de ejeção abaixo de 50% e à extensão da doença arterial coronariana através de modelos de regressão de Poisson

Desfecho	Variáveis do modelo final	Análise univariada RR (IC 95%)	Valor p	Análise multivariada RR (IC 95%)	Valor p
Necessidade de DVA (T0)	DRC	2,9 (1,21 a 7,04)	0,017	2,6 (1,05 a 6,69)	0,04
	RNL T0	1,1 (1,00 a 1,14)	0,036	1,1 (0,99 a 1,14)	0,077
Necessidade de DVA (T2)	Troponina	3,5 (0,78 a 15,37)	0,059	4,6 (0,95 a 21,84)	0,058
	DRC	4,1 (1,40 a 12,04)	0,017	5,7 (1,8 a 18,13)	0,003
	RNL T2	1,1 (0,99 a 1,21)	0,094	1,1 (0,99 a 1,22)	0,066
	Troponina	3,5 (0,78 a 15,37)	0,059	4,9 (1,01 a 24,02)	0,048
Necessidade de DVA (T2) (análise por tercils da RNL)	DRC	4,1 (1,40 a 12,04)	0,017	4,6 (1,39 a 15,28)	0,012
	RNL T2 - tercil 1	0,30 (0,10 a 0,89)		0,3 (0,09 a 0,91)	
	RNL T2 - tercil 2	0,30 (0,08 a 0,82)	0,019	0,30 (0,08 a 0,95)	0,035
	RNL T2 – tercil 3	Referência		Referência	
	DM	1,9 (1,01 a 3,65)	0,045	2,2 (1,04 a 4,5)	0,038
FE < 50%	HAS	0,6 (0,26 a 1,20)	0,139	0,4 (0,19 a 1,05)	0,063
	Killip III ou IV	9,0 (0,91 a 89,12)	0,257	5,89 (0,55 a 63,58)	<0,001
	RNL T0	2,2 (1,37 a 3,72)	0,001	2,1 (1,19 a 3,57)	0,010
	DM	1,92 (1,01 a 3,65)	0,045	2,17 (1,04 a 4,51)	0,038
FE < 50% (análise por tercils da RNL)	HAS	0,56 (0,26 a 1,20)	0,139	0,44 (0,18 a 1,03)	0,058
	Killip III ou IV	9,0 (0,91 a 89,12)	<0,001	8,02 (0,76 a 84,83)	<0,001
	RNL T0 – tercil 1	0,34 (0,16 a 0,76)		0,42 (0,18 a 0,98)	
	RNL T0 – tercil 2	0,38 (0,17 a 0,82)	0,010	0,37 (0,15 a 0,88)	0,041
	RNL T0 – tercil 3	Referência		Referência	
Extensão da DAC (análise por tercils da RNL)	DAC	0,5 (0,28 a 0,85)	0,012	0,5 (0,31 a 0,94)	0,030
	RNL T0 – tercil 1	1,08 (0,5 a 2,33)		1,0 (0,47 a 2,20)	
	RNL T0 – tercil 2	2,1 (1,07 a 4,13)	0,024	1,8 (0,94 a 3,62)	0,063
	RNL T0 – tercil 3	Referência		Referência	

DAC: Doença Arterial Coronariana; DM: diabetes *mellitus*; DRC – Doença Renal Crônica; DVA - droga vasoativa; FE: Fração de Ejeção; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; NS: Não Significante; RNL: Relação Neutrófilos-Linfócitos.

4 CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO

A RNL não foi associada com desfechos cardiovasculares maiores, tampouco com extensão da DAC ou necessidade de AVM. No entanto foi encontrada associação entre valores mais elevados da RNL com maior tempo de internamento hospitalar, maior necessidade de DVA e FE abaixo de 50%.

Apesar de maior incidência de fenômenos cardiovasculares na população idosa e da ampla literatura a respeito da RNL em paciente com SCA, este marcador parece não ter sido avaliado anteriormente em uma população composta exclusivamente por idosos. Contudo, não houve associação entre este marcador e desfechos cardiovasculares maiores combinados na presente análise. Achado semelhante ao de Gul *et al.* (GUL, 2014) em uma amostra com média de idade de 59,22 anos ($\pm 11,93$) com SCASSST. Tamhane *et al.* (TAMHANE, 2008) encontraram maior mortalidade intra-hospitalar entre o maior e o menor tercil da RNL em indivíduos com SCA e idade média de 61 (± 13) e 67 ($\pm 13,8$) anos respectivamente. Fato semelhante foi encontrado por Suliman *et al.* (SULIMAN, 2010) em cujo estudo encontraram maior mortalidade intra-hospitalar com o aumento dos tercís da RNL, também após análise multivariada, para pacientes com SCA com média de idade de 61 anos (± 9). Diversos outros trabalhos encontraram maior mortalidade intra-hospitalar associada a valores mais elevados da RNL, em amostras de SCASSST (AZAB, 2010; SANTOS, 2013) e SCACSSST (ÇICEK, 2015; GAZI, 2015; PAN, 2015).

A nossa casuística tem cerca de uma década a mais de idade, em média, aos demais relatos da literatura e o achado da não associação poderia ser explicada pelos valores mais elevados da RNL relacionados ao envelhecimento (AZAB, 2014). Este aumento com a idade provavelmente é devido a menor resposta imune pela imunossenescência, fenômeno de *inflammaging* e alterações funcionais da medula óssea com o envelhecimento (PRITZ, 2014; PANG, 2017). Chen *et al.* (CHEN, 2016) descreveram tendência a queda de linfócitos e aumento de neutrófilos com consequente aumento da RNL a partir dos 51 anos para homens e 56 anos para as mulheres. Fatos que acarretariam em um menor poder prognóstico pela variação numérica menos pronunciada da RNL, após um evento agudo, nos idosos em comparação aos mais jovens.

Os valores mais elevados da RNL na admissão, após análise multivariada, foram preditores de maior tempo de internamento hospitalar juntamente com presença de supradesnívelamento do segmento ST na admissão, necessidade de antibioticoterapia, terapia

renal substitutiva, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia transcateter. Tais variáveis detectadas na análise multivariada podem indicar maior gravidade do paciente e necessidade de intervenções agressivas. Esta associação esteve presente também na divisão por tercis da RNL, com tendência a mais dias de internamento no maior tercil. A associação entre o tempo prolongado de hospitalização e a RNL também foi descrito por Ergelen *et al.* (ERGELLEN, 2014). No entanto, diversos outros relatos (GUL, 2014; HE, 2014; KAYA, 2013) não encontraram relação estatisticamente significativa. Por ser marcador de estado inflamatório, estima-se que valores mais elevados da RNL possa estar associada a menor reserva funcional do indivíduo e maior risco de complicações intra-hospitalares culminando em maior tempo de permanência no hospital.

Foi encontrada relação significativa entre a RNL e a necessidade de DVA tanto no T0, quanto no T2 apenas em análise univariada. Na análise por tercis houve associação apenas para o T2. Outros estudos também relataram este achado com a RNL da admissão (ARBEL, 2014; ÇICEK, 2015; DUFFY 2006; HAN, 2013; MISUMIDA, 2015), apesar de não terem sido desenhados para tal. Entretanto Gul *et al.* (GUL, 2014) não encontraram esta possível relação.

Valores mais elevados da RNL no T0 foi relacionada à FE abaixo de 50%, independentemente de se considerar a RNL como variável contínua ou dividida em tercis. Também foi observada associação estatisticamente significativa entre a RNL e a FE abaixo de 50% na análise por tercil, com maior risco no tercil mais elevado. Quanto maior o processo inflamatório, maior a injúria tissular após uma agressão. No coração ocorre maior perda de miócitos e remodelamento cardíaco, explicando a associação entre a RNL e a menor FE⁶. Arbel *et al.* (ARBEL, 2014) estudando pacientes com SCACSST e Bekler *et al.* (BEKLER, 2015) aqueles com SCASSST também verificaram associação entre os valores de RNL e a FE. No entanto, Kaya *et al.* (KAYA, 2013) não encontraram tal associação. Em comparação entre grupos com FE preservada e alterada, Karakas *et al.* (KARAKAS, 2016) verificaram que a RNL não se manteve significativa após a análise multivariada. Apesar da RNL ter sido identificada como fator independente para FE abaixo de 50%, o desenho adotado não pode determinar se esta associação foi devida ao evento coronariano agudo ou já era pré-existente. A metodologia adotada também não permitiu o controle do exame de ecocardiografia, o qual é operador dependente.

Não houve associação entre a RNL e o número de vasos coronarianos com lesão aterosclerótica. Na análise por tercis foi encontrada, apenas na análise univariada, associação entre a RNL e o desfecho com maior número de vasos acometidos no segundo tercil. Este

achado deve ser interpretado com reserva por não haver base fisiopatológica que o explique. Esta associação ainda não é bem estabelecida na literatura apesar da teórica relação entre a RNL e o risco de doença aterosclerótica (BALTA, 2016). Em pacientes submetidos à angioplastia coronariana (na presença ou não de SCA) Arbel *et al.* (ARBEL, 2012) identificaram maior número de vasos acometidos em tercís mais elevados de RNL; achado semelhante ao estudo de Duffy *et al.* (DUFFY, 2006) e Zhou *et al.* (ZHOU, 2015). Houve também descrição de tais achados em populações com SCASSST (MISUMIDA, 2015) e SCACSSST (HE, 2014; KAYA, 2013). No entanto, outros estudos em pacientes com SCA (POLUDASU, 2009) ou em populações compostas apenas com SCACSSST (ÇICEK, 2015; ERGELEN, 2014; PAN, 2015) não identificaram esta relação.

Arbel *et al.* (ARBEL, 2014) também pesquisaram associação entre valores elevados de RNL e a necessidade de ventilação mecânica e também encontraram associação negativa.

A curva ROC também foi utilizada em outros estudos para estabelecer o valor de RNL, para diferentes desfechos, tal qual no presente relato. No entanto, há grande variabilidade do ponto de corte ideal para este marcador o que dificulta a comparabilidade dos achados e, principalmente, a determinação de qual seria o valor a ser adotado para a prática clínica. Pan *et al.* (PAN, 2015), avaliando mortalidade intrahospitalar, identificou o valor de 5,9 (S: 63,7%, E: 61,1% e ASC: 0,607). Em seguimento de longo prazo, Gul *et al.* (GUL, 2014) determinou o corte em 3,04 (S: 79%, E: 71, ASC: 0,86), enquanto Kaya *et al.* (KAYA, 2013) encontrou 3,5 (S 71%, E: 70%, ASC: 0,71) e He *et al.* (HE, 2014) determinou 4,22 como valor limite (S: 69,3%, E: 68,8%, ASC: 0,725). Misumida *et al.* (MISUMIDA, 2015) encontrou que RNL acima de 2,8 foi relacionada a maior incidência de lesão coronariana multiarterial (S: 73%, E: 43%, ASC: 0,6). Não foram encontrados relatos avaliando necessidade de DVA e avaliação da FE com uso da curva ROC e a RNL.

A opção para um estudo de coorte retrospectiva apresentou algumas limitações. Primeiramente, o seguimento foi a partir da ocorrência da SCA não podendo ser avaliadas as variações em contagens leucocitárias antes do evento. Cabe destacar que não foi realizado o controle de todas as possíveis variáveis de confusão, como a heterogeneidade do processo de envelhecimento. Ressalta-se ainda a não homogeneidade de coletas de amostras sanguíneas nos tempos estimados pelos pesquisadores, apesar do hospital apresentar um protocolo terapêutico específico para SCA. Devido à coleta retrospectiva dos dados sempre há a possibilidade de viés de informação por possível subregistro em prontuários. Por ser um estudo pioneiro na população idosa optou-se pela análise da SCA como um todo sendo importante, em novos estudos, a avaliação de cada apresentação da SCA de forma distinta.

Salienta-se ainda os poucos estudos sobre este tema na população brasileira e por consequência a ausência de descrição de possíveis diferenças em relação a outros países. Por fim, a despeito de diversos relatos na literatura, ainda não há um ponto de corte determinado para a RNL dificultando a comparação entre os diversos estudos. Apesar de não ser objetivo do estudo, entende-se que a avaliação concomitante de outros marcadores de inflamação também traria mais informações para a análise dos achados.

A realização de uma coorte prospectiva com pacientes de elevado risco cardiovascular para avaliar a variação da RNL antes e após um evento coronariano, associado a maior controle das variáveis, torna-se premente para o estudo deste marcador.

5 CAPÍTULO V - CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo de coorte retrospectiva em idosos com SCA permite chegar a algumas conclusões:

- a) A RNL não serviu como preditor para desfechos cardiovasculares maiores no seguimento intra-hospitalar;
- b) Valores mais elevados da RNL da admissão estiveram significativamente relacionados com maior tempo de internamento hospitalar;
- c) A instabilidade hemodinâmica e a necessidade de DVA tiveram tendência a ser associadas com a RNL da admissão e a do terceiro dia após o internamento;
- d) Não houve associação entre a RNL e a necessidade de AVM;
- e) O aumento da RNL da admissão apresentou associação com pior função ventricular, representada pela FE de ventrículo esquerdo;
- f) Não houve relação entre a RNL e a extensão da DAC.

A ausência de associação entre a RNL e os desfechos cardiovasculares maiores vai de encontro à hipótese inicial do autor. Esperava-se que, com maior atividade inflamatória relacionada ao envelhecimento, houvesse correlação positiva entre a variável e o desfecho. Apesar deste achado, o resultado é importante para mostrar que o marcador de inflamação adotado não parece ser significativo na população idosa contrariando os achados de populações mais jovens. Além disto, aponta a necessidade da busca de outros preditores de desfecho para idosos com SCA. Tal achado poderia ser devido a uma menor variação numérica da RNL no grupo estudado em relação ao indivíduo jovem. Uma nova coorte de seguimento de idosos com elevado risco cardiovascular poderia avaliar a variação da RNL ante e após o evento coronariano, além de permitir a testagem de outros possíveis marcadores de maior gravidade.

REFERÊNCIAS

ABDEL-RAZIK, A., *et al.* A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 28, n. 1, p. e1–e9, jan. 2016.

ABDELHAFIZ, A.H., *et al.* Hypoglycemia in Older People – A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty. **Aging and Disease**, v. 6, n. 2, p. 156-167, mar, 2015.

AFILALO, J., *et al.* Role of frailty in Patients With Cardiovascular Disease. **The American Journal of Cardiology**, n. 103, v. 11, p. 1616-1621, jun, 2009.

AKIN, F., *et al.* Relation Between Red Cell Distribution Width and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Myocardial Infarction. **Angiology**, v. 64, n. 8, p. 592-596, out, 2012.

AKIN, F., *et al.* Effect of Atorvastatin on Hematologic Parameters in Patients With Hypercholesterolemia. **Angiology**, v. 64, n. 8, p. 621–625, nov. 2013.

ALABAS, O.A., *et al.* Age-dependent improvements in survival after hospitalisation with acute myocardial infarction: an analysis of the Myocardial Ischemia National Audit Project (MINAP). **Age and Ageing**, v. 43, n. 6, p. 779-785, nov, 2014.

ALEXANDER, K.P., *et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. **Circulation**, v. 115, n. 19, p. 2549-2569, mai, 2007a.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Statistical Fact Sheet 2015 Update – Older Americans & Cardiovascular Diseases**. 2015, 3 pp. Disponível em: http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_472923.pdf. Acessado em:

05/07/2015.

AMSTERDAM, E.A., *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 24, p. e-139-e228, dez, 2014.

ANTMAN, E.M., *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. **The Journal of the American Medical Association**, v. 284, n. 7, p. 835-842, ago, 2000.

ARBEL, Y., *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. **Atherosclerosis**, v. 225, n. 2, p. 456-460, set. 2012.

ARBEL, Y. *et al.* Higher Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Related to Lower Ejection Fraction and Higher Long-term All-Cause Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 10, p. 1177–1182, out. 2014.

ATKINS, J.L., *et al.* Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 2, p.253-260, fev, 2014.

AYDIN, I., *et al.* The reference ranges of neutrophil-lymphocyte ratio in different age groups. **Gulhane Medical Journal**, v. 57, n. 4, p. 414-418, jan, 2015.

AZAB, B., *et al.* Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, n. 4, p. 470-476, ago. 2010.

AZAB, B., *et al.* Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 34, n. 3, p. 326-334, out, 2012.

AZAB, B.; CAMACHO-RIVERA, M.; TAIOLI, E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e112361, nov. 2014.

AZAMBUJA, M.I.R., *et al.* Impacto Econômico dos Casos de Doença Cardiovascular Grave no Brasil: uma Estimativa Baseada em Dados Secundários. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 3, p. 163-171, set, 2008.

BADIMON, L., VILAHUR, G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. **Journal of Internal Medicine**, v. 276, n.6, p. 618-632, dez, 2014.

BADRNYA, S., *et al.* Platelets Mediate Oxidized Low-density Lipoprotein-Induced Monocyte Extravasation and Foam Cell Formation. **Artherosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 34, n. 3, p. 571-580, mar, 2014.

BALTA, S., *et al.* The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 22, n. 5, p. 405–411, jul. 2016.

BANSAL, N., DHALIWAL, R., WEINSTOCK, R.S. Management of Diabetes in the Elderly. **The Medical Clinics of North America**, v. 99, n.2, p. 351-377, mar, 2015.

BAYSAL, E., *et al.* Roles of the red cell distribution withd and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting thrombolysis failure in patients with an ST-segment elevation myocardial infarction. **Blood, Coagulation & Fibrinolysis**, v. 26, n.3, p. 274-278, abr, 2015.

BEKLER, A., *et al.* Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 31, n. 1, p. 159-163, jan-fev., 2015.

BENDIX, L., *et al.* Longitudinal Changes in Leukocyte Telomere Lenght and Mortality in Humans. **The Journals of Gerontology**, v. 69, n. 2, p. 231-239, fev, 2014.

BENNET, M.R., SINHA, S., OWENS, G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 692-702, fev, 2016.

BERESTEIN, C.K., WAJNMAN, S. Efeitos da estrutura etária nos gastos com internação no Sistema Único de Saúde: uma análise de decomposição para duas áreas metropolitanas brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 10, p. 2301-2313, out, 2008.

BHAT, T. *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 11, n. 1, p. 55–59, jan. 2013.

BOAG, S. E. *et al.* T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 8, p. 3063–3076, 3 ago. 2015.

BOCCHI, E. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 98, n. 1, supl. 1 p. 1–33, 2012.

BODÍ, V. *et al.* Post-reperfusion lymphopenia and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 62, n. 10, p. 1109–1117, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria No. 2446, de 11 de Novembro de 2014**. Brasília, DF, 2014. 10p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>. Acesso em: 25/05/2015

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>. Acesso em: 25/08/2016

BRASIL. Lei 8842, de 4 de Janeiro de 1994. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 jan. 1994. Seção 1, p. 77.

BRASIL. Lei 10741, de 1 de outubro de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 3 de out. 2003. Seção 1, p. 1.

BROUILLETTE, S., *et al.* White Cell Telomere Length and Risk of Premature Myocardial Infarction. **Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology**, v. 23, n.5, p. 842-846, mar, 2003.

BROWNER, W.S., NEWMAN, T.B., HULLEY, S.B. Estimando o Tamanho de Amostra e o Poder Estatístico: Aplicações e Exemplos. In: HULLEY, S.B., *et al.* **Delineando a Pesquisa Clínica**. 4 Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015, p. 59-88.

CAIMI, G. *et al.* Behaviour of the neutrophil to lymphocyte ratio in young subjects with acute myocardial infarction. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 62, n. 3, p. 239–247, 2016.

CANDORE, G., *et al.* Low grade inflammation as a common pathogenetic denominater in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and suceccssful ageing acheivement. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 6, p. 584-596, 2010.

CARBONE, F., *et al.* Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 110, n. 3, p. 501-514, set, 2013.

CARVALHO, J.A.M.; GARCIA, R.A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 725-733, mai-jun, 2003.

CAVUSOGLU, E., *et al.* Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as a independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 10, p. 1364-1368, mai, 2007.

CESAR, L.A., *et al.* Diretrizes de Doença Coronária Estável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 2 supl. II, 73 p. ago, 2014.

CHATZIZISIS, Y.S., *et al.* Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of

Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 25, p. 2379-2393, jun, 2007.

CHEN, H., *et al.* The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. **Clinical Epidemiology**, v. 5, n. 1, p. 439-448, nov 2013.

CHEN, H., *et al.* Characteristics, Treatment Practices, and In-Hospital Outcomes of Older Adults Hospitalized with Acute Myocardial Infarction. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n.8, p. 1451-1459, ago, 2014a.

CHEN, X., MAO, G., LENG, S.X. Frailty Syndrome: an overview. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 433-441, mar, 2014b.

CHEN, Y., *et al.* Difference in Leukocyte Composition between Women before and after Menopausal Age, and Distinct Sexual Dimorphism. **PLoS One**, v. 11, n. 9, doi: 10.1371/journal.pone.0162953, set, 2016.

CHISTIYAKOV, D.A., *et al.* Myeloid dendritic cell: Development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. **Immunobiology**, v. 220, p. 833 – 844, jan, 2015.

CHOI, J.S., *et al.* Association of Age and CKD with Prognosis of Myocardial Infarction. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, v. 8, n. 6, p. 939-944, jun, 2013.

CHU, S.G., *et al.* Mean Platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systemic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 1, p. 148-156, jan, 2010.

ÇİÇEK, G., *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Combination Can Predict Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. **Angiology**, v. 66, n. 5, p. 441-447, mai, 2015.

CLARKE, E.M., *et al.* Is atherosclerosis fundamental to human aging? Lessons from ancient

mummies. **Journal of Cardiology**, v. 63, p. 329-334, mai, 2014.

COSTOPOULOS, C., LIEW, T.V., BENNET, M. Ageing an atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic options. **Bichemichal Pharmacology**, v. 75, n. 6, p. 1251-1261, mar, 2008.

CORREIA, L.C.L., *et al.* Valor Prognóstico do Escore de Risco GRACE versus Escore de Risco TIMI em Síndromes Coronarianas Agudas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 5, p. 613-619, abr, 2010.

CRUZ-JENTOFT, A.J., *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Work Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, jul, 2010.

CYBULSKY, M.I., CHEONG, C., ROBBINS, C.S. Machophages and Dendritic Cells – Partners in Atherogenesis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 637-652, fev, 2016.

D’ASCENZO, F., *et al.* TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 deviation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625. **Contemporany Clinical Trials**, v. 33, n. 3, p. 507-514, mai, 2012.

DAVIS, J. L. *et al.* A peripheral blood biomarker estimates probability of survival: the neutrophil–lymphocyte ratio in noncancer patients. **Biomarkers in Medicine**, v. 10, n. 9, p. 953–957, set. 2016.

DE MEYER, T., *et al.* Telomere length and cardiovascular aging: The means to the ends? **Ageing Research Reviews**, v. 10, n. 2, p. 297-303, abr, 2011.

DEELEN, J., *et al.* Leukocyte telomere length associates with propective mortality independent of immune-related parameters and known genetic markers. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 3, p. 878-886, jun, 2014.

DHABHAR, F. S. *et al.* Stress-induced redistribution of immune cells—From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones – Curt Richter Award Winner. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1345–1368, set. 2012.

DINIZ, L.R. **O uso de fórmulas para estimativa de Taxa de Filtração Glomerular como preditoras de mortalidade em pacientes idosos com síndrome coronariana aguda.** 2015. 45 f. Monografia [Residência Médica em Geriatria] – Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco. Recife – PE.a

DINIZ, L. R. *et al.* Filtração glomerular em idosos coronarianos agudos: cockcroft-gault é o melhor método? **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 9, n. 1, p. 8–13, jan, 2015b.

DISTELMAIER, K., *et al.* Prognostic value of culprit site neutrophils in acute coronary syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 44, n. 3, p. 257-265, jan, 2014.

DODD, K.S., *et al.* Exclusion of Older Adults and Women from Recent Trials of Acute Coronary Syndromes. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n.3, p. 506-511, ago, 2011.

DONATO, A.J., *et al.* Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, Londres (2015), disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.01.021> , acessado em 18 de Agosto de 2015.

DOUGLAS, G., CHANNON, K.M. The pathogenesis of atherosclerosis. **Medicine**. v. 42, n. 9, p. 480-484, 2014.

DUCROQ, G., *et al.* Blood transfusion, bleeding, anemia and survival in patients with acute myocardial infarction: FAST-MI registry. **American Heart Journal**, v. 170, n. 4, p. 726-734, out, 2015.

DUFFY, B.K., *et al.* Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. **American Journal of Cardiology**, v. 97, n. 7, p. 993-996, abr, 2006.

ERGELEN, M., *et al.* Predictive Value of Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Primary Angioplasty for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis**, v. 20, n. 4, p. 427-432, mai, 2014.

FANG, L. *et al.* Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. **J Geriatr Cardiol**, v. 12, n. 3, p. 305–312, mai, 2015.

FAVERO, G. *et al.* Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–28, fev, 2014.

FAUSTINO, A., MOTA, P., SILVA, J. Síndromes Coronárias Agudas sem Supradesnivelamento-ST nos Octagenários: Aplicabilidade dos *scores* GRACE e CRUSADE. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 10, p. 617-627, out, 2014.

FICI, F. *et al.* Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 62, n. 4, p. 388–393, out, 2013.

FIHN, S.D., *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 24, p. e44 – e164, dez, 2012.

FIORENTINO, T.V., *et al.* Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 32, p. 5695-5703, 2013.

FISHER, A. *et al.* The Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission and Short-Term Outcomes in Orthogeriatric Patients. **International Journal of Medical Sciences**, v. 13, n. 8, p. 588–602, jul 2016.

FORGET, P. *et al.* The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) after surgery for hip fracture (HF). **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 60, n. 2, p. 366–371, mar. 2015.

FORGET, P. *et al.* Use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a component of a score to predict postoperative mortality after surgery for hip fracture in elderly subjects. **BMC Research Notes**, v. 9, n. 1, dez. 2016.

FORMAN, D.E., *et al.* Cardiac Care for Older Adults – Time for a New Paradigm. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 18, p. 1801-1810, mai, 2011.

FOX, K.A., *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). **British Medical Journal**, v. 333, n. 7578, p. 1091-1097, out, 2006.

FREITAS, E.V. Avaliação Geriátrica Ampla. In: Freitas, E.V., Mohallem K.L., GAMARSKI, R., *et al.* **Manual Prático de Geriatria**. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2012a, p.1-12

FREITAS, W.M., *et al.* Atherosclerotic Disease in Octogenarians: A challenge for Science and Clinical Practice. **Atherosclerosis**, v. 225, n. 2, p. 281-289, dez, 2012b.

FURMAN, M.I., *et al.* Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **American Heart Journal**, v. 147, n. 1, p. 42-48, jan. 2004.

GALE, C.P., *et al.* Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. **European Heart Journal**, v. 33, n. 5, p. 630-630, mar, 2012.

GAZI, E., *et al.* Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction. **Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis**, v. 21, n. 2, p. 155-159, mar, 2015.

GELLERT, C., SCHÖTTKER, B., BRENNER, H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, v. 172, n.11, p. 837-844, jun, 2012.

GELLERT, C., *et al.* Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk

advancement periods among older adults. **European Journal of Epidemiology**, v. 28, n. 8, p. 649-658, ago, 2013.

GETZ, G.S., REARDON, C.A. The mutual interplay of lipid metabolism and the cells of the immune system in relation to atherosclerosis. **Clinical Lipidology**, v. 9, n. 6, p. 657-671, 2014.

GIBSON, P.H., *et al.* Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. **American Heart Journal**, v. 154, n. 5, p. 995-1002, nov, 2007.

GIMBRONE Jr., M.A., GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circulation Research**, Dallas, v. 118, n. 4, p. 620-636, fev, 2016.

GLASSOCK, R.J., RULE, A.D. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with emphasis on the glomeruli. **Kidney International**, v. 82, n. 3, p. 270-277, ago, 2012.

GÓMEZ-TALAVERA, S., *et al.* Síndrome Coronario Agudo en nonagenários: evolución clínica y validación de las principales escalas de riesgo. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 49, n. 1, p. 5-9, jan-fev, 2014.

GRACE, S.L., SHANMUGASEGARAM, S., GRAVELY-WITTE, S. Barriers to Cardiac Rehabilitation: Does Age Make a Difference? **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 29, n. 3, p. 183-187, mai-jun, 2009.

GRADINARU, D., *et al.* Oxidized LDL and NO synthesis – Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. **Mechanisms of Ageing and Development**, Lausana (2015), doi: 10.1016/j.mad.2015.03.003, acessado em 12 de Agosto de 2015.

GRANGER, C.B., *et al.* Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 19, p. 2345 – 2353, out, 2003.

GRAU, A.J., *et al.* Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. **Stroke**, v. 35, n. 5, p. 1147-52, mar. 2004.

GRAVINA, C.F., *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatría. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 3, supl 2, p. 1-112, 2010.

GRUNDTMAN, C., WICK, G. The autoimmune concept of atherosclerosis. **Current Opinion Lipidology**, v. 22, n. 5, p. 327-334, out, 2011.

GUASTI, L., *et al.* Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation - A systematic review on more than 34,000 subjects. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 106, n. 4, p. 591-599, out, 2011.

GUL, M., *et al.* Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Clinical Outcomes of Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris: A 3-Year Follow up. **Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis**, v. 20, n. 4, p. 378-384, mai, 2014.

GURWITZ, J.H., COL, N.F., AVORN, J. The Exclusion of the Elderly and Women from Clinical Trials in Acute Myocardial Infarction. **The Journal of the American Medical Association**, v. 268, n. 11, p. 1417-1422, set, 1992.

HA, K.S. *et al.* Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting Outcomes in Kawasaki Disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 116, n. 2, p. 301–306, jul. 2015.

HAMM, C.W., *et al.* ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndrome in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. **European Heart Journal**, v. 32, n. 23, p. 2999-3054, ago, 2011.

HAN, Y., *et al.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. **Korean Circulation Journal**, v. 43, n. 2, p. 93-99, fev, 2013.

HE, J. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts mortality and adverse-outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction in Chinese people. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 7, n. 7, p. 4045–4056, jun, 2014.

HONG, Y.J., *et al.* Relationship between peripheral monocytosis and nonrecovery of left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction complicated with acute myocardial infarction. **Circulation Journal**, v. 71, n. 8, p. 219-24, ago, 2007.

HORNE, B. D. *et al.* Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, n. 10, p. 1638–1643, mai 2005.

HUSSER, O. *et al.* White Blood Cell Subtypes after STEMI: Temporal Evolution, Association with Cardiovascular Magnetic Resonance—Derived Infarct Size and Impact on Outcome. **Inflammation**, v. 34, n. 2, p. 73–84, abr. 2011.

HU, G. *et al.* Effect of cold stress on immunity in rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 11 nov. 2015.

ISHII, S., *et al.* Guidance statement on appropriate medical services for the elderly. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 14, n. 3, p. 518 – 525, jul, 2014.

KARABINOS, I., *et al.* Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. **Clinical Cardiology**, v. 32, n. 10, p. 561-568, out, 2009.

KARAKAS, *et al.* Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. **Journal of the Saudi Heart Association**, v. 28, n. 3, p. 152-158, jul, 2016.

KARAMAN, M. *et al.* The Comparative Effects of Valsartan and Amlodipine on vWf Levels and N/L Ratio in Patients with Newly Diagnosed Hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 35, n. 7, p. 516–522, nov. 2013.

KAWAHARA, T. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in bladder cancer patients after radical cystectomy. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, dez. 2016.

KAYA, M.G., *et al.* Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 2, p. 1154-1159, set, 2013.

KETELHUTH, D. F.J., HANSSON, G.K. Adaptative Response of T and B Cells in Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 668-678, fev, 2016.

KITHAS, P.A., SUPIANO, M.A. Hypertension in Geriatric Population – A Patient-Centered Approach. **The Medical Clinics of North America**, v. 99, n. 2, p. 379-389, mar, 2015.

KILLIP, T., KIMBALL, J.T. Treatment of Myocardial Infarction in a Coronary Care Unit. A Two Year Experience With 250 Patients. **The American Journal of Cardiology**, v. 20, n. 4, p. 457-464, out, 1967.

KLEINMAN, M.E., *et al.* Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality. 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. **Circulation**, v. 132, n. 18, supl. 2, p. s414-s435, nov, 2015.

KOHARA, K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. **Endocrine**, v. 45, n. 1, p.15-25, fev, 2014.

KORKMAZ, A. *et al.* Utility of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting troponin elevation in the emergency department setting. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 21, n. 7, p. 667–671, out, 2015.

KOSKINAS, K.C., CHATZIZISIS, Y.S., BAKER, A.B. The role of low endothelial shear Stress in the Conversion of Atherosclerotic Lesions from Stable to Unstable Plaque. **Current Opinion in Cardiology**, v. 24, n. 6, p. 580-590, nov 2009.

KOSKINAS, K.C., *et al.* Natural History of Experimental Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling in Relation to Endothelial Shear Stress: A Serial, *In Vivo* Intravascular Ultrasound Study. **Circulation**, v. 121, n. 19, p. 2092-2101, mai, 2010.

KWEON, O. J. *et al.* Neutropenia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in a healthy Korean population: race and sex should be considered. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. 3, p. 308–318, jun. 2016.

LATET, S.C., *et al.* The cellular immune system in the post-myocardial infarction repair process. **International Journal of Cardiology**, n. 179, p. 240-247, jan, 2015

LEE, P.Y., *et al.* Representation of Elderly Persons and Women in Published Randomized Trials of Acute Coronary Syndrome. **The Journal of American Medical Association**, v. 286, n. 6, p. 708-713, ago, 2001.

LI, J., LEY, K. Lymphocyte Migration into Atherosclerotic Plaque. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology**, v. 35, n. 1, p. 40-49, jan, 2015.

LIGHT, J.M., GRIGSBY, J.S., BLIGH, M.C. Agind and Heterogeneity: Genetics, Social Structure, and Personality. **The Gerontologist**, v. 36, n. 2, p. 165-173, abr, 1996.

LIMA, S.G., DINIZ, L.R., SARAIVA, L.C.R. Prevalência de Manifestações Atípicas em Portadores de Síndrome Coronariana Aguda. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 4, p. 282-287, out-dez, 2014.

LITTNEROVA, S., *et al.* GRACE Score among Six Risk Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. **PLOS One**, v. 10, n. 4, pp. 15, abr, 2015. Acessado em 29/11/2016, DOI: 10.1371/journal.pone.0123215.

LIU, Y., *et al.* Impact of renal dysfunction on long-term outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: a longitudinal, prospective, observational study. **BMC Nephrology**, 15:78, mai, 2014. Acessado em 27 de Julho de 2015, DOI: 10.1186/1471-2369-15-78

LIU, B.; TAIOLI, E. Seasonal Variations of Complete Blood Count and Inflammatory Biomarkers in the US Population-Analysis of NHANES Data. **PloS one**, v. 10, n. 11, nov, 2015. Acessado em 29/11/2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0142382

MAEKAWA, Y., *et al.* Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction:a possible role for left ventricular remodeling. **Journal of American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 241-246, jan. 2002.

MALACHIAS, M.V.B., *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 1-83, set, 2016.

MALTA, D.C., *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 599-608, out-dez, 2014.

MATSUSHIMA, S., SADOSHIMA, J. The role of sirtuins in cardiac disease. **American Journal of Physiology**, v. 309, n. 9, p. 1375-1389, nov, 2015.

McELHANEY, J.E., EFFROS, R.B. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adult? **Current Opinion in Immunology**, Philadelphia, v. 21, n. 4, p. 418-424, ago, 2009.

McMANUS, D.D., *et al.* Multiple Cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990-2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. **Clinical Epidemiology**, v 4, n. 1, p. 115-123, mai, 2012.

MIGNINI, F. *et al.* Leucocyte Subset Redistribution in a Human Model of Physical Stress. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 30, n. 8, p. 720–731, jan. 2008.

MISUMIDA, N., KOBAYASHI, A., KANEI, Y. Racial differences in the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. **Coronary Artery Disease**, v. 26, n. 5, p. 381–385, ago, 2015.

MISUMIDA, N., *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, v. 16, n. 6, p. 331-335, set, 2015.

MOCATTA, T.J., *et al.* Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 20, p. 1983 – 2000, mai, 2007.

MONS, U., *et al.* Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. **British Medical Journal**, Londres, (2015): 350, acessado em 27 de Julho de 2015, DOI: 10.1136/bmj.h1551.

MONTALESCOT, G., *et al.* 2013 ESC Guidelines on management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**, v. 34, n. 38, p. 2949 – 3003, out, 2013.

MOR, A., *et al.* Altered status of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. **European Heart Journal**, v. 27, n. 21, p. 2530-2537, nov, 2006.

MORO-GARCÍA, M. A. *et al.* Disease complexity in acute coronary syndrome is related to the patient's immunological status. **International Journal of Cardiology**, v. 189, p. 115–123, jun. 2015.

MORROW, D.A., *et al.* TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. **Circulation**, v. 102, n. 17, p. 2031-2037, out, 2000.

MOURA, F.A., FREITAS, W.M., SPOSITO, A.C. Emergent cardiovascular risk factors in the very elderly. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 10, n. 10, p. 1221-1225, out, 2012.

MOZZINI, C., *et al.* An exploratory look at NETosis in atherosclerosis. **Internal and**

Emergency Medicine, v. 12, n. 1, p. 13-22, fev, 2016.

MÜLLER, K.A.L., *et al.* Platelets, inflammation and anti-inflammatory effects of antiplatelet drugs in ACS and CAD. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 114, n. 3, p. 478-489, ago, 2015.

MUNIR, T. A.; AFZAL, M. N. Assessment of differential leukocyte count in patients with acute coronary syndrome. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 60, n. 7, p. 548, 2010.

NAPOLI, C., *et al.* Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas and is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 11, p. 2680-2690, dez, 1997.

NI, A. Reference Values of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Healthy Adults in North Central Nigeria. **Journal of Blood & Lymph**, v. 6, n. 1, 2016.

NICOLAU, J.C., *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, supl.1, p. 1 – 61, mar, 2014.

NILSSON, P.M., *et al.* Telomeres and Cardiovascular Disease Risk: an Update 2013, **Translational Research: The Journal of the Laboratory and Clinical Medicine**, v. 162, n. 6, p. 371-380, dez, 2013.

NÚÑEZ, J., *et al.* Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 6, p. 747–752, mar. 2008.

O’GARA, P.T., *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 127, p. e362-e425, jan, 2013.

OGAMI, M., IKURA, W., OHSAWA, M. Telomere shortening in human coronary artery diseases. **Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology**, v. 24, n. 3, p. 546-550, mar, 2004.

OLIVEIRA, J.E.P., *et al.* **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo. A. C. Farmacêutica, 2016. ISBN: 978-85-8114-307-1.

ONCEL, R. C. *et al.* Relation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With GRACE Risk Score to In-Hospital Cardiac Events in Patients With ST-Segment Elevated Myocardial Infarction. **Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis**, v. 21, n. 4, p. 383–388, mai, 2015.

OZCAN CETIN, E.H., *et al.* Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker of In-hospital and long-term major adverse cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. **Angiology**, v.67 , n. 4, p. 336-345, abr, 2016.

OZTÜRK, S., *et al.* Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. **Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology**, v. 41, n. 4, p. 284–289, jun, 2013a.

ÖZTÜRK, Z. A. *et al.* Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 57, n. 1, p. 81–85, jul. 2013b.

ÖZTÜRK, Z. A. *et al.* Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? **Journal of endocrinological investigation**, v. 36, n. 8, p. 593–599, set, 2013c.

PALINSK, W., NAPOLI, C. Pathophysiological Events during Pregnancy Influence the Development of Atherosclerosis in Humans. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 9, n. 7, p. 205-214, out, 1999.

PAN, W., *et al.* Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. **Journal of Cardiology**, v. 66, n. 1, p. 9-14, jul, 2015.

PANG, W.W., SCHRIER, S.L., WEISSMAN, I.L. Age-associated changes in human hematopoietic stem cells. **Seminars in Hematology**, v. 54, n. 1, p. 39-42, jan, 2017.

PAPA, A. *et al.* Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 395, n. 1–2, p. 27–31, set. 2008.

PAWELEC, G., GOLDECK, D., DERHOVANESSIAN, E. Inflammation, ageing and chronic disease. **Current Opinion in Immunology**, n. 29, p. 23-28, ago, 2014.

PIEGAS, L.S., *et al.* V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 2, supl. 1, p. 1-105, ago, 2015.

PIEGAS, L.S., *et al.* Comportamento da Síndrome Coronariana Aguda. Resultados de um Registro Brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 6, p. 502-510, jun, 2013.

PIOVEGAN, R., RIBEIRO, S. *Inflammaging*: Inflamação sistêmica e de baixo grau decorrente do envelhecimento. São Paulo: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2016, 7 p.

PRATS-PUIG, A., *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte ratio: an inflammation marker related to cardiovascular risk in children. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 114, n. 4, p. 727-734, out, 2015.

PRITZ, T., WEINBERGER, B., GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. The aging bone marrow and its impact on immune responses in old age. **Immunology Letters**, v. 161, n. 1, p. 310-315, nov, 2014.

POLUDASU, S., *et al.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Long-Term Mortality in African Americans Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. **Clinical Cardiology**, v. 32, n. 12, p. E6-E10, dez, 2009.

RAMJI, D.P., DAVIES, T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. **Cytokine & Growth Factors Reviews**, v. 26, n.6, p. 673-685, dez, 2015.

RIMANDO, J. *et al.* The Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Associated with All-Cause Mortality in Black and White Patients with Non-metastatic Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 6, n. 31, mar, 2016.

ROFFI, M., *et al.* 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. **European Heart Journal**, v. 37, n. 3, p. 267-315, ago, 2015.

SAKAI, T., *et al.* Eosinophils May be Involved in Thrombus Growth in Acute Coronary Syndrome. **International Heart Journal**, v. 50, n. 3, p. 267-277, mai, 2009.

SALCICCIOLI, J. D. *et al.* The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 13, jan, 2015.

SANCHIS, J., *et al.* Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. **American Heart Journal**, v. 168, n. 5, p. 784 – 791, nov, 2014.

SANTOS, J.C.M.D., ROCHA, M.S., ARAÚJO, M.S. Determinantes Prognósticos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 5, p. 412-421, abr, 2013.

SANZ, M., *et al.* Development of Systems of Care for ST-Elevation Myocardial Infarction Patients – The Physician Perspective. **Circulation**, v. 116, n. 2, p. e39-e42, mai, 2007.

SAUNDERSON, C.E.D., *et al.* Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. **Age and Ageing**, v. 43, n. 4, p. 450-455, jul, 2014.

SAWANT, A.C., *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short and long term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. **Cardiology Journal**, v. 21, n. 5, p. 500-508, out. 2014.

SCHIANO, C., *et al.* Epigenetic-related therapeutic challenges in cardiovascular disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 4, p. 226-235, abr, 2015.

SERGI, G., *et al.* Pre-frailty and Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Men and Women – The Pro.V.A. Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 10, p. 976-983, mar, 2015.

SHAH, N. *et al.* Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. **International Journal of Cardiology**, v. 171, n. 3, p. 390–397, fev. 2014.

SHARMA, K. H. *et al.* Do circulating blood cell types correlate with modifiable risk factors and outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS)? **Indian Heart Journal**, v. 67, n. 5, p. 444–451, set. 2015.

SHEN, X.H., *et al.* Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. **Chinese Medical Journal**, v. 123, n. 23, p. 3438–3443, dez, 2010.

SHINAGAWA, H., FRANTZ, S. Cellular Immunity and Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction: Role of Neutrophils, Monocytes, and Macrophages. **Current Heart Failure Reports**, v. 12, n. 3, p. 247–254, jun. 2015.

SORCI-THOMAS, M.G., THOMAS, M.J. Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 679-691, fev, 2016.

SPYRIDOPOULOS, I., *et al.* Accelerated Telomere Shortening in Leukocyte Subpopulations of Patients With Coronary Heart Disease – Role of Cytomegalovirus Seropositivity. **Circulation**, v. 120, n. 14, p. 1364-1372, out, 2009.

STEG, G., *et al.* ESC Guidelines for the Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. **European Heart Journal**, v. 33, n. 20, p. 2569-2619, out, 2012.

STEINBERG, D., WITZTUM, J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. **Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology**, v. 30, n. 12, p. 2311-2316, dez, 2010.

STRANDBERG, T.E., KOLEHMAINEN, L., VUORIO, A. Evaluation and Treatment of Older Patients With Hypercholesterolemia. **The Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 11, p. 1136-1144, set, 2014.

SU, D., AW, D., PALMER, D.B. Immunosenescence: a product of environment? **Current Opinion in Immunology**, v. 25, n. 4, p. 498-503, ago, 2013.

SU, P. *et al.* Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta-analysis. **OncoTargets and Therapy**, p. 3127, maio 2016.

SUBHERWAL, S., *et al.* Baseline Risk of Major Bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. **Circulation**, v. 119, n. 14, p. 1873-1882, abr, 2009.

SULIMAN, M.A.R., *et al.* Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. **Archives of Medical Research**, v. 41, n. 8, p. 618-622, nov, 2010.

TABAS, I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. **Nature Reviews: Immunology**, v. 10, n. 1, p. 36-46, jan, 2010.

TABAS, I., BORNFELDT, K.E. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 653-667, fev, 2016.

TAMHANE, U.U., *et al.* Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 102, n. 6, p. 653-657, jun. 2008.

TATAR, E. *et al.* The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3–5 chronic kidney disease. **Acta Clinica Belgica**, v. 71, n. 4, p. 221–226, 3 jul. 2016.

TEICH, V.; ARAÚJO, D. V. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 24, n. 2, p. 85-94, mar/abr, 2011.

TEICH, V., *et al.* Custos de Tratamento da Síndrome Coronariana Aguda sob a Perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 4, p. 339-344, out, 2015.

TEMPLETON, A. J. *et al.* Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 6, p. 1-11, mai, 2014.

THOMAS, M.R., STOREY, R.F. The role of platelets in inflammation. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 114, n. 3, p. 449-458, ago, 2015.

TIAN, X.L., LI, Y. Endothelial Cell Senescence and Age-Related Vascular Diseases. **Journal of Genetics and Genomics**, v. 41, n. 9, p. 485-495, set, 2014.

TYGESEN, K., *et al.* Third Universal Definition of Myocardial Infarction. **European Heart Journal**, v. 33, n. 20, p. 2551-2567, out, 2012.

UCHIDA, Y., *et al.* Impact of Admission Anemia on Coronary Microcirculation and Clinical Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary

Percutaneous Coronary Intervention. **International Heart Journal**, v. 56, n. 4, p. 381-388, jun, 2015.

VAROL, E. *et al.* Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol. **Angiology**, v. 65, n. 7, p. 630–633, 1 ago. 2014.

VEERASAMY, M., *et al.* Acute Coronary Syndrome Among Older Patients – A Review. **Cardiology in Review**, v. 23, n. 1, p. 26-32, jan-fev, 2015.

VIOLA, J., SOEHNLEIN, O. Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. **Seminars in Immunology**, v. 27, n. 3, p. 184-193, mai, 2015.

WANG, M., *et al.* Matrix Metalloproteinases Promote, Arterial Remodeling in Aging, Hypertension, and Atherosclerosis. **Hypertension**, Dallas, v. 65, n. 4, p. 698-703, abr, 2015.

WHITE, H.D., *et al.* Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. **European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care**, v. 5, n. 3, p. 231-242, jun, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **From Burden to “Best Guys”: Reducing the Economic Impact of Non-Communicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries**, 2011a. 12p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control**, 2011b. 164p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Status Report on noncommunicable diseases 2014**, 2014. 302p. Apêndice 01

WU, Y. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. **International Immunopharmacology**, v. 36, p. 94–99, jul. 2016.

WU, W., *et al.* 6-Month Mortality and Cardiac Catheterization in Non-ST Elevation Myocardial Infarction Patients with Anemia. **Coronary Artery Disease**, v. 22, n. 5, p. 317-323, ago, 2011.

XAVIER, H.T., *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenções de Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, supl. 1, out, 2013.

YAN, W. *et al.* Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Adverse Events in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. **International Heart Journal**, v. 57, n. 5, p. 615–621, set, 2016.

YALCINKAYA, E. *et al.* Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and electrocardiographic ischemia grade in STEMI. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 2, p. 112–119, fev, 2015.

YAYLA, Ç., *et al.* Platelet to Lymphocyte Ratio Can be a Predictor of Infarct-Related Artery Patency in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **Angiology**, v. 66, n. 9, p. 831-836, out, 2015.

YENIGUN, A.; KARAMANLI, H. Investigation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnoea syndrome. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 129, n. 9, p. 887–892, set. 2015.

YU, X. *et al.* Neutrophil–lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 61, n. 1, p. 76–80, jul. 2015.

YUKSEL, M., YILDIZ, A., TOPRAK, N. Platelet-to-Lymphocyte ratio and no-reflow phenomenon in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. **American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 2, p. 280-281, jan, 2015.

ZAMAN, M.J., *et al.* The association between older age and receipt of care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: a cohort study of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). **European Heart Journal**, v. 35, n. 23, p. 1551-1558, jun, 2014.

ZAHOREC, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systematic inflammation and stress in critically ill. **Bratislava medical jornal**, v. 102, n. 1, p. 5-14, 2001.

ZAZULA, A. D. *et al.* Avaliação da relação neutrófilos/ linfócitos em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 90, n. 1, p. 31–36, jan. 2008.

ZHOU, D., *et al.* A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 15, n. 2, p. 995-1001, 2015

ZIEZIULEWICZ, T. J., *et al.* Stress-induced effects, which inhibit host defenses, alter leukocyte trafficking. **Cell Stress and Chaperones**, v. 18, n. 3, p. 279–291, mai, 2013.

APÊNDICE A - FICHA PARA COLETA DE DADOS

Ficha de coleta de dados

Admissão			
Nome:	Reg:	Data de admissão Hosp:	
Idade:	Gênero: 1- Femin	2 - Masc	Hora Emerg:
Motivo de admissão em UTI:	Hora admissão:		
Lista de problemas:			
SCA: 1 - sim 2 - não	ICC: 1-sim 2 - não	Arritmia:	1 - sim 2 - não
Infecção: 1 - sim 2 - não	TEP: 1-sim 2 - não	Outros:	1 - sim 2 - não

Crítérios de exclusão (verificados na admissão)			
Pós-op: 1 - sim 2 - não	Pós-PCR: 1 - sim 2 - não	D. Infla: 1 - sim 2 - não	
Desordens hematol.: 1 - sim 2 - não	Oncolo: 1-sim 2 - não	Infecção: 1 - sim 2 - não	
Sangramento: 1-sim 2 - não	Uso de corticóide: 1- sim 2 - não	Trauma: 1 - sim 2 - não	

Antecedentes Pessoais			
HAS: 1 - sim 2 - não	DM: 1 - sim 2 - não	Asma: 1 - sim 2 - não	IC: 1-sim 2-não
AVC: 1 - sim 2 - não	DAC: 1 - sim 2 - não	IRC: 1 - sim 2 - não	Tabag: 1-sim 2-não
DLP: 1 - sim 2 - não	Obesid: 1 - sim 2 - não	Sedent: 1 - sim 2 - não	

Dados da admissão			
Dor torácica: 1 - sim 2 - não	Crept/ IC: 1 - sim 2 - não		
Dispneia: 1 - sim 2 - não	Síncope: 1 - sim 2 - não		
Troponina: 1 - sim 2 - não	CK-massa: 1 - sim 2 - não		
ECG com supra: 1 - sim 2 - não	BRE: 1 - sim 2 - não		
ECG com Infra-ST: 1 - sim 2 - não	Eutrofia: 1 - sim 2 - não		
GRACE (intra-hospitalar%):	Grace (06meses numérico):	Grace (06meses %):	
CRUSADE (numérico):	CRUSADE (%):		
CRUSADE: 1 - muito baixo risco 2 - baixo risco 3 - risco moderado 4 - alto risco 5 - muito alto risco			
FC: PAS: PAD: Hb: Cr: Pico de troponina:			
Peso estimado: Altura: IMC: Cockcroft-Gault:			

Prescrição de admissão na UTI em coronarianos			
Hepar terap: 1 - sim 2 - não	Hepar profil: 1 - sim 2 - não		
AAS: 1 - sim 2 - não	Clopidogrel: 1 - sim 2 - não		
Ticagrelor: 1 - sim 2 - não	iGPIIb/IIIa: 1 - sim 2 - não		
Estatina: 1 - sim 2 - não	IECA/BRA: 1 - sim 2 - não		
Beta-bloq: 1 - sim 2 - não	Digitálico: 1 - sim 2 - não		
Espironolact: 1 - sim 2 - não	Nitrato oral: 1 - sim 2 - não		
Protetor gástr: 1 - sim 2 - não			

Mini-MAN			
A) Diminuição de ingesta alimentar: 0: diminuição grave 1: diminuição moderada 2: sem diminuição			
B) Perda de peso nos últimos 03 meses: 0: > 3 quilos 1: não sabe informar 2: 1 - 3 quilos 3: sem perda			
C) Mobilidade: 0: restrito ao leito 1: deambula mas não sai de casa 2: normal			
D) Estresse psicológico/doença: 0: sim 2: não			
E) Problemas neuropsicológicos: 0: demência/depressão grave 1: demência leve 2: sem problemas			
F1) IMC: 0 < 19 1: ≥19 e <21 2: ≥21 e <23 3: ≥ 23			
F2) Circunferência de panturrilha (CP): 1: < 31 3: ≥ 31cm			
# substituir F1 pela F2 se não for possível IMC			
Escore da triagem (máximo 14 pontos):			
Categoria da triagem: 1: normal (12-14 pontos) 2: risco de desnutrição (8-11 pontos) 3: desnutrido (0-7 pontos)			

Evolução: Local: 1 – UTI UCO/Cardio		2 – UTI Geral		3 – URCT	4 – UCE	5 – Ala	X – NA
Fez ECO:	1 – sim	2 – não	DATA:	Local:	FE < 45%: 1 – sim	2 – não	X- NA
Fez CATE:	1 – sim	2 – não	DATA:	Local:	ATC?: 1 – sim	2 – não	X- NA
CTG Mioc	1- sim	2- não	DATA:	Local:	CRVM: 1 – sim	2 – não	X - NA
PCR:	1- sim	2 – não	Local:		Antibiót: 1 – sim	2 – não	Local:
Nitroglicerina:	1 – sim	2 – não	Local:		Noradren: 1 – sim	2 – não	Local:
Dobutamina:	1 – sim	2 – não	Local:		Palição: 1 – sim	2 – não	Local:
TOT:	1 – sim	2 – não	Local:		Queda >3 Hb: 1 – sim	2 – não	Local:
Hemotransf:	1 – sim	2 – não	Local:		Hemodiálise: 1 – sim	2 – não	Local:

Hemogramas			
Admissão	24h – dia:	72h – dia:	Último HMG – dia:
Hora:	Hora:	Hora:	Hora:
Delta:	Delta:	Delta:	Delta:
Eritr:	Eritr:	Eritr:	Eritr:
Hb:	Hb:	Hb:	Hb:
Ht:	Ht:	Ht:	Ht:
VCM:	VCM:	VCM:	VCM:
CHCM:	CHCM:	CHCM:	CHCM:
RDW:	RDW:	RDW:	RDW:
Leucócitos:	Leucócitos:	Leucócitos:	Leucócitos:
Miel:	Miel:	Miel:	Miel:
Meta:	Meta:	Meta:	Meta:
Bt:	Bt:	Bt:	Bt:
Seg:	Seg:	Seg:	Seg:
Eos:	Eos:	Eos:	Eos:
Baso:	Baso:	Baso:	Baso:
LTíp:	LTíp:	LTíp:	LTíp:
LA típ:	LA típ:	LA típ:	LA típ:
Mono:	Mono:	Mono:	Mono:
Plasm:	Plasm:	Plasm:	Plasm:
Plaq:	Plaq:	Plaq:	Plaq:
VPM:	VPM:	VPM:	VPM:
Relação N/Linf:	Relação N/Linf:	Relação N/Linf:	Relação N/Linf:
Relação Plaq/linf:	Relação Plaq/linf:	Relação Plaq/linf:	Relação Plaq/linf:

Desfecho final									
Acompanhamento com Geriatria: 1 – sim			2 – não		Readm. UTI Cardio: 1 – sim 2 – não				
Dias de UTI Uco/Cardio:			UTI geral:		URCT:		UCE:		Ala:
Dias de internamento:									
Transferência:1 – sim 2 – não			Alta hosp:1 – sim 2 – não			Óbito hospitalar:1 –sim 2- não			
Diagnóstico do óbito:					Local de óbito:				
Re-infarto: 1 – sim		2 – não		Local:		AVC:		1 – sim 2 – não Local:	

**APÊNDICE B - ARTIGO ORIGINAL: RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS
COMO PREDITOR PROGNÓSTICO EM IDOSOS COM SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA**

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AS PROGNOSTIC PREDICTOR TO ELDERLY
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Título reduzido:

RELAÇÃO NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS NA SCA

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Descritores Decs: Idoso. Síndrome Coronariana Aguda. Neutrófilos. Linfócitos

Descritores MeSH: Aged. Acute Coronary Syndrome. Neutrophils. Lymphocytes

Formatado de acordo com as normas da revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia

RESUMO

INTRODUÇÃO: O envelhecimento é associado a alterações do sistema imunológico e ao aumento do estado inflamatório. Ambos estão presentes desde a formação da lesão aterosclerótica até a resolução após Síndrome Coronariana Aguda (SCA). A relação neutrófilos-linfócitos (RNL) tem se mostrado marcador prognóstico na SCA. Contudo, não foram encontrados estudos com população composta exclusivamente por idosos. **OBJETIVO:** Analisar o uso da RNL em idosos com SCA para desfechos cardiovasculares maiores e menores. **MÉTODOS:** Trata-se de coorte retrospectiva, intra-hospitalar. Foram selecionados, consecutivamente, indivíduos a partir de 60 anos com SCA internados em hospital terciário no período de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2015. **RESULTADOS:** Foram avaliados 330 indivíduos, sendo 272 na admissão, 307 no primeiro dia e 213 no terceiro dia. Do total 57% eram homens e a média de idade foi de 73 anos. A RNL não foi preditora de óbito ou de desfechos cardiovasculares maiores combinados (morte, acidente vascular encefálico e reinfarto). A RNL da admissão foi associada a maior tempo de permanência hospitalar ($\beta = 0,131$, IC95%: 0,017-0,246, $p = 0,024$) e a fração de ejeção abaixo de 50% (risco relativo = 2,1; IC95% 1,19 – 3,57, $p = 0,001$) e valores acima de 4,17 foi associado a maior sensibilidade (63%) e especificidade (67%). **CONCLUSÃO:** A RNL não é preditora de desfechos cardiovasculares maiores em idosos com SCA no seguimento intra-hospitalar. Este marcador, avaliado na admissão, foi associado com tempo de internamento mais prolongado e fração de ejeção de ventrículo esquerdo abaixo de 50%.

Descritores Decs: Idoso. Síndrome Coronariana Aguda. Neutrófilos. Linfócitos

ABSTRACT

BACKGROUND: The aging phenomenon is associated with changes in the immunity system and increase of inflammatory status. Both are still present since de formation of atherosclerotic lesion until resolution after an Acute Coronary Syndrome (ACS). The neutrophils-lymphocytes ratio has been shown as a prognostic and gravity marker in people with ACS. However, there was not found any paper with an elderly population.

OBJECTIVES: To evaluate the NLR use to predict outcomes in elderly with ACS.

METHODS: Retrospective in-hospital cohort. Elderly patients, above sixty years, with ACS were selected consecutively in a terciary hospital, between January 1, 2013 and December 31, 2015.

RESULTS: Were analised 330 elderly with ACS. Of total, 272 in admission, 307 on the first day and 213 on the third day There were no association between NLR and death, neither with combined major cardiovascular outcomes (death, stroke, reinfarction). Admission NLR was related to longer hospital stay (beta = 0,131; IC95%: 0,017-0,246, p = 0,024) and left ventricle ejection fraction below 50% (relative risk = 2,1; IC95% 1,19 – 3,57; p = 0,001) and values above 4,17 was associated with the higher sensibility (63%) and specificity (67%).

CONCLUSION: NLR is not a good predictor of in-hospital major cardiovascular outcomes in the elderly with ACS. This marker, avaliated in the admission, was associated with longer hospital stay and left ventricle ejection fraction below 50%.

Descritores MeSH: Aged. Acute Coronary Syndrome. Neutrophils. Lymphocytes

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório e a atividade do sistema imunológico estão presentes desde a formação da placa de ateroma¹ e também se relacionam com a progressão e a instabilidade da lesão aterosclerótica². Atuam ainda no processo de cicatrização e remodelamento cardíaco³. A intensidade do processo inflamatório, para o uso clínico, pode ser estimada através da relação neutrófilos-linfócitos (RNL)⁴. Esta medida é realizada através da razão entre o número de neutrófilos e o número de linfócitos obtidos a partir do leucograma.

A RNL pode prever maior sobrevida a curto e a longo prazos após um evento coronariano agudo em adultos⁵. Parece ser capaz de prever o desenvolvimento de insuficiência cardíaca após o evento isquêmico⁶. Também é relacionada com maior grau de isquemia no eletrocardiograma (ECG) após Síndrome Coronariana Aguda com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSSST)⁷ e com maior extensão da doença arterial coronariana⁸.

No entanto, esta relação não foi avaliada em população exclusivamente composta por idosos com SCA, até o presente momento. Esta população apresenta maior incidência de SCA, além de piores desfechos, em relação aos mais jovens. Tal fato é decorrente de diversos fatores, tais como: atraso na identificação dos sintomas, menor submissão à terapêutica invasiva ou medicamentosa, além de morbidades prévias ao quadro agudo⁹, sendo importante a identificação precoce dos indivíduos sob risco mais elevado para complicações.

O poder preditor da RNL em SCA em faixas etárias mais elevadas ainda não foi definido. Sabe-se, no entanto, que há alterações funcionais do sistema imunológico, devido à imunossenescência¹⁰, associadas a um maior *status* inflamatório que é parte do processo de *inflammaging*¹¹.

O presente estudo avaliou a RNL em idosos com SCA como preditor de desfechos intra-hospitalares maiores combinados (mortalidade, reinfarto e acidente vascular encefálico) e menores: tempo de internamento hospitalar, uso de drogas vasoativas (DVA), necessidade de assistência ventilatória mecânica invasiva (AVM), extensão da doença coronariana e função cardíaca avaliada através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE).

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte retrospectiva realizada a partir de registros em prontuários conduzida segundo as recomendações da iniciativa STROBE¹². Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com 60 anos ou mais e admitidos com quadro de SCA, em um Centro de Terapia Intensiva em Cardiologia na cidade do Recife.

Foram selecionados os pacientes admitidos entre 01 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2015. Foram excluídos pacientes com: doenças oncológicas (tumores sólidos ou hematológicos), suspeita ou confirmação de infecção de qualquer natureza ou localização no evento da SCA, trauma, história de sangramento imediatamente anterior à admissão, uso agudo ou crônico de corticosteróides, antecedentes de doenças inflamatórias sistêmicas, pós-operatório de qualquer sítio no mesmo internamento e parada cardiorrespiratória no momento da admissão. Foram excluídos da análise aqueles transferidos para acompanhamento em outros serviços. Cada internamento foi computado em separado caso o indivíduo tivesse sido admitido mais de uma vez no serviço por SCA durante o período estudado.

A amostra foi obtida de forma consecutiva. O cálculo amostral resultou em 196 indivíduos para cada um dos períodos de coleta de hemograma. Estudo anterior com idosos com SCA encontrou mortalidade intra-hospitalar de 15%¹³ e adotou-se este valor como proporção esperada de mortalidade, um nível de confiança de 95% e amplitude do intervalo de confiança em 10%¹⁴.

Os dados para o estudo foram coletados a partir de registros em prontuário eletrônico do serviço e registrados em ficha de coleta específica. Tal coleta sempre aconteceu após a alta hospitalar ou óbito. A lista dos pacientes internados foi obtida a partir do registro no sistema de prontuário eletrônico do hospital.

A variável independente explicativa para o estudo foi a RNL. Esta foi calculada através da divisão entre estas duas linhagens a partir de um hemograma. Foram adotadas as leucometrias da admissão (T0), do primeiro dia (T1) e do terceiro dia (T2).

As variáveis dependentes foram: mortalidade geral, acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio ocorridos durante o internamento (avaliados de forma combinada), tempo de internamento hospitalar (avaliado em dias), instabilidade hemodinâmica e uso de droga vasoativa, necessidade de ventilação mecânica invasiva, fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada através de ecocardiografia (categorizada em acima ou abaixo de 50%), extensão da doença arterial coronariana (a partir da contagem de artérias coronárias acometidas por lesão aterosclerótica (exceto aquelas com lesões parietais discretas).

Foram adotadas variáveis de controle as quais foram coletadas na admissão hospitalar: idade (em anos), sexo, frequência cardíaca (em batimentos por minuto), pressão arterial sistólica (em milímetros de mercúrio, mmHg), grau de congestão pela classificação de Killip-Kimbal¹⁵ categorizada em I e II ou III e IV, presença ou não de supradesnívelamento do segmento ST no ECG da admissão, valores da creatinina sérica em miligramas por

decilitro (mg/dL) pelo método de Jaffé, presença de ascensão e queda de troponina sérica sugestiva de SCA, antecedente de doença arterial coronariana (DAC), de insuficiência renal crônica (IRC), de diabetes *mellitus* (DM), de hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC) ou de tabagismo.

Outras variáveis de controle foram avaliadas durante o período de internamento hospitalar: necessidade de antibioticoterapia ou de terapia renal substitutiva, a evolução para parada cardiorrespiratória, a submissão à cirurgia de revascularização miocárdica ou à angioplastia coronariana percutânea em caráter de urgência.

A amostra foi obtida de forma consecutiva. O cálculo amostral resultou em 196 indivíduos para cada um dos períodos de coleta de hemograma. Estudo anterior, avaliando idosos com SCA e a função renal, encontrou mortalidade intra-hospitalar de 15%¹³ e foi adotado este valor como proporção esperada de mortalidade, um nível de confiança de 95% e amplitude do intervalo de confiança em 10%¹⁴.

Os dados para o estudo foram coletados a partir de registros em prontuário eletrônico do serviço e registrados em ficha de coleta específica. Tal coleta sempre aconteceu após a alta hospitalar ou óbito. A lista dos pacientes internados foi obtida a partir do registro no sistema de prontuário eletrônico do hospital.

A terapêutica da SCA foi realizada de acordo com as normas do serviço e sem a interferência dos autores. Tais normas, em geral, seguem orientações de diretrizes já publicadas^{16,17}.

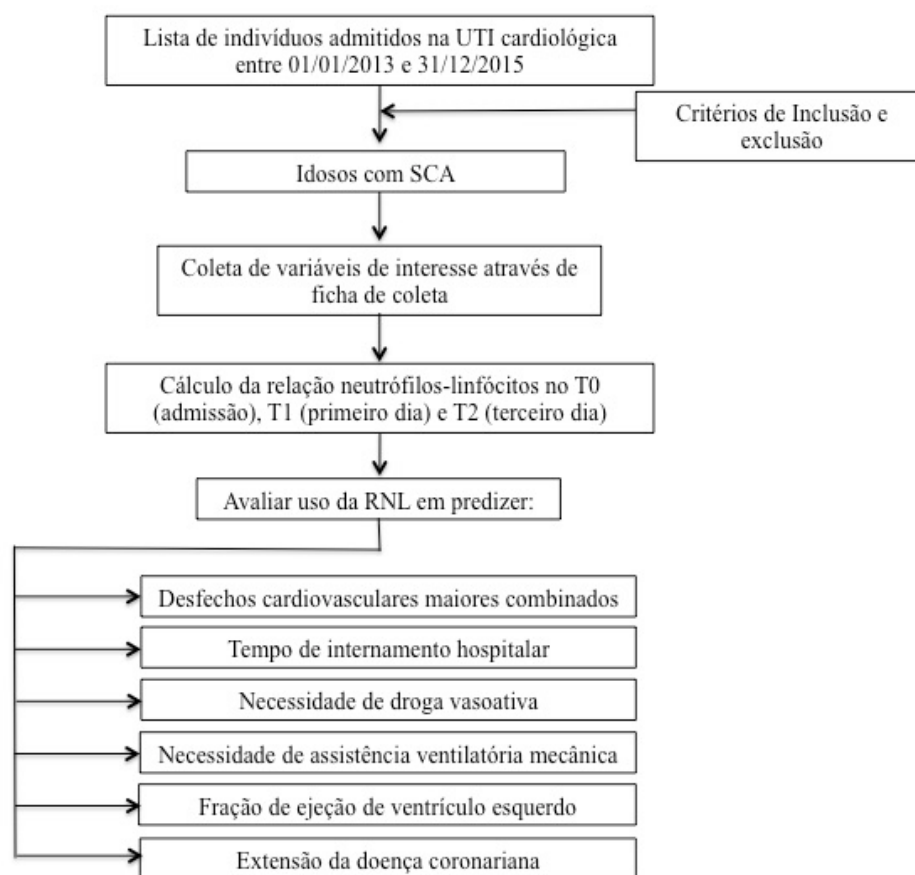
O projeto desta pesquisa foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e aprovado sob o CAAE 43787515.9.0000.5208. Por se tratar de estudo retrospectivo houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A operacionalização do estudo encontra-se descrita na Figura 1.

As variáveis contínuas foram resumidas em termos de média $\pm$ desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas através de frequências absolutas e percentagens. A identificação de possíveis fatores associados a cada um dos desfechos de interesse foi realizada mediante o ajuste de modelos de regressão. Para o tempo de internação hospitalar foram ajustados modelos de regressão linear. Para os desfechos dicotômicos foram ajustados modelos de regressão de Poisson, com estimativas robustas dos erros padrão dos coeficientes. O modelo final para cada desfecho foi obtido pelo método de seleção *backward*, mantendo-se nesse modelo aquelas variáveis com valor $p < 0.10$. Os dados também foram analisados por divisão em tercis da RNL, utilizando-se o terceiro tercil como referência. Utilizou-se a curva ROC

(*receiving operator curve*) para estabelecer o valor da RNL associado a maiores sensibilidade e especificidade em relação aos desfechos analisados. O *software* utilizado para realização da análise estatística foi o Stata 12.1SE (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

Figura 1: Fluxograma para operacionalização do estudo



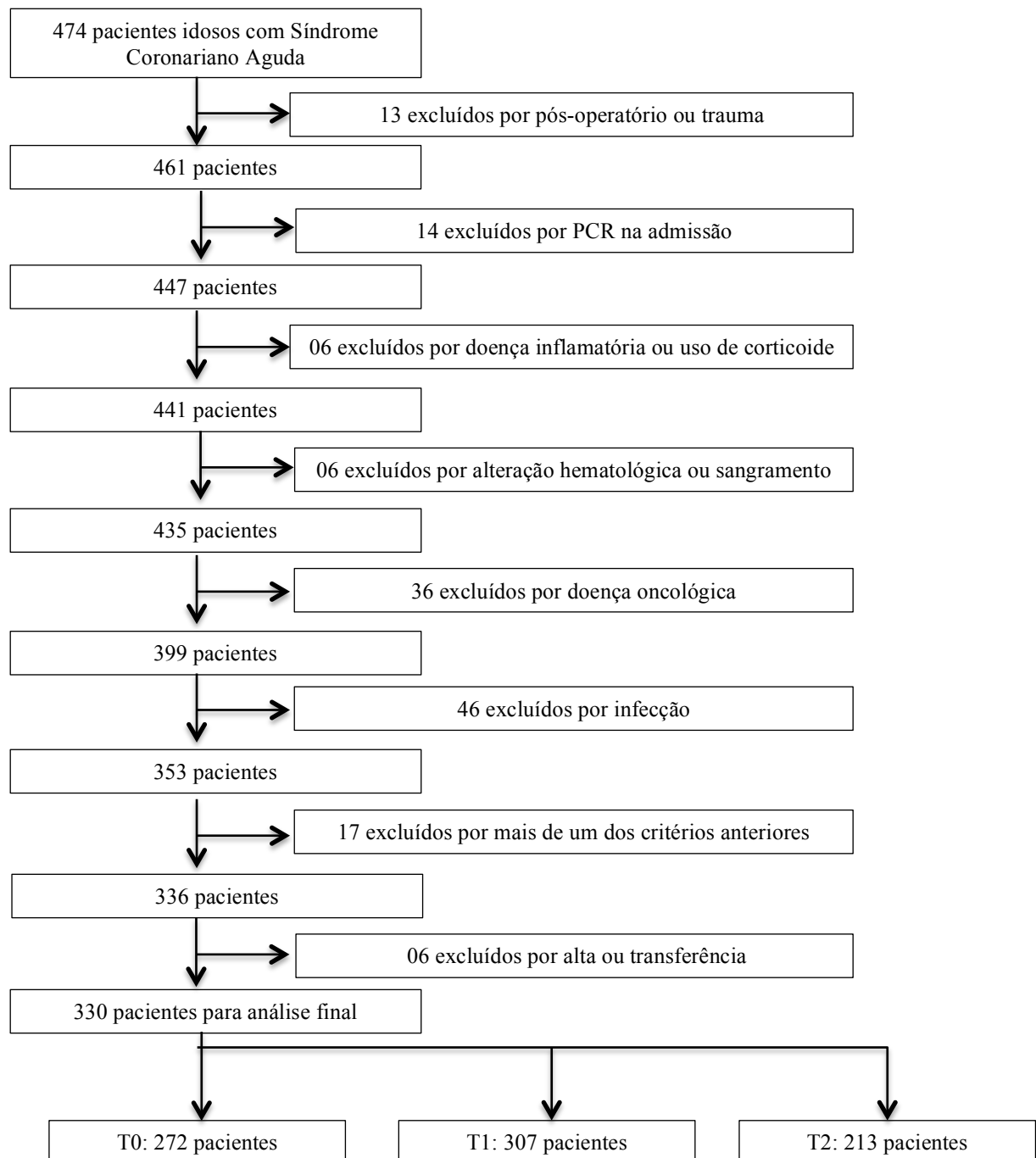
UTI: Unidade de Terapia Intensiva, SCA: Síndrome Coronariana Aguda, RNL: Relação Neutrófilos-Linfócitos

RESULTADOS

No período analisado foram admitidos 474 pacientes potencialmente elegíveis. Foram excluídos 144 pacientes, conforme Figura 2. Restaram 330, destes 21 tiveram duas admissões no período e dois foram admitidos três vezes. Do total, 272 pacientes tinham registro de hemograma no T0, 307 no T1 e 213 no T2. A média de idade foi 73,1 anos (mediana de 71 anos; 60-98 anos). O tempo médio de internamento hospitalar foi 10,8 dias (mediana de 8 dias; 1-118 dias). Na admissão, a média de frequência cardíaca foi 75,5 batimentos por

minuto (mediana de 75, 35-166 bpm), a da pressão arterial sistólica foi 140,4 mmHg (mediana 140; 0-235mmHg) e a da creatinina foi 1,38 md/dL (mediana 1; 0,2-9,7 mg/dL). Em média, houve 3,2 coronárias (mediana 3; 1-8 vasos acometidos) acometidas por indivíduo (naqueles submetidos a estudo de artérias coronárias por cinecoronariografia, n = 282).

Figura 2: Diagrama da população estudada com critérios de inclusão e exclusão



O tempo médio, em horas, entre a chegada ao serviço e a coleta do hemograma foi 4,1 no T0 (mediana 2,8; 0,65-15,5), 19,5 no T1 (mediana 18,7; 4,1-37,1) e 67,2 no T2 (mediana 66,6; 53,1 – 85,5). As médias das RNL foram 4,69 (mediana 3,74; 0,89 – 30,72), 5,01 (mediana 4,16; 1,58 – 23,75) e 5,15 (mediana 4,06; 0,98 – 31,99) no T0, T1 e T2 respectivamente. As demais características da população estudada encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil da população estudada

Variáveis	n (%)
Homens	139 (57)
Angina instável	103 (31,8)
Infarto sem supra de ST	158 (47,9)
Infarto com supra de ST	67 (20,3)
Óbito	26 (7,8)
Reinfarto	3 (0,9)
Acidente vascular encefálico	4 (1,21)
Hipertensão Arterial	267 (80,9)
Doença Arterial coronariana	178 (53,93)
Doença Renal Crônica	27 (8,18)
Diabetes <i>Mellitus</i>	135 (40,90)
Tabagismo	43 (13,03)
Uso de antibiótico	48 (14,54)
Necessidade de AVM	45 (13,63)
Parada cardiorrespiratória	11 (3,33)
Hemodiálise no internamento	76 (23,03)
Necessidade de droga vasoativa	34 (10,30)
Angioplastia coronariana percutânea	178 (53,93)
Cirurgia de revascularização miocárdica	26 (7,87)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 50%*	79 (23,33)
Pacientes com tratamento pleno†	193 (58,48)
Classificação de Killip – III ou IV	11 (3,33)

AVM: assistência ventilatória mecânica invasiva; *Naqueles submetidos a ecocardiografia (n = 238); † Considerados plenamente tratados na admissão aqueles submetidos a angioplastia primária se Síndrome Coronariana Aguda (SCA) com supra de ST ou prescrição de beta-bloqueador, dupla antiagregação plaquetária e anticoagulação naqueles com SCA sem supra de ST.

Na análise de desfechos cardiovasculares maiores combinados não houve associação estatisticamente significativa com a RNL em quaisquer dos momentos de coleta. No T0 encontrou-se um risco relativo (RR) de 1,1 (0,99-0,114; p = 0,115), no T1 de 1,5 (0,65 – 3,56; p= 0,329) e no T2 de 1,4 (0,67 – 3,13; p = 0,349). Na análise por tercís da RNL, não foi encontrada associação entre os desfechos combinados em nenhum dos momentos de coleta. Avaliando-se o óbito isoladamente, novamente não foi encontrada associação com os valores de RNL, seja avaliando-se a variável contínua, seja na análise por tercís.

Valores mais elevados da RNL no T0 e no T1 associaram-se significativamente com internamento hospitalar mais prolongado com beta de 0,218 (0,085-0,352; p = 0,001) e de

0,167 (0,034 – 0,300; $p = 0,014$), respectivamente. Não foi encontrada associação da RNL em T2 com o tempo de internamento hospitalar. Para a regressão linear múltipla, as variáveis analisadas foram controladas por: gênero, presença de supradesnívelamento do segmento ST em ECG da admissão, uso de antibióticos, parada cardiorrespiratória, necessidade de hemodiálise no internamento, submissão a cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana percutânea. Apenas a RNL no T0 manteve associação estatisticamente significativa com o tempo de internamento hospitalar após a análise multivariada com beta de 0,131 (0,017 – 0,246, $p = 0,024$) (Tabela 2). Foi realizada análise por tercís da RNL cujo achado foi semelhante (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise das variáveis relacionadas com o tempo de internamento hospitalar por modelos de regressão linear

Desfecho	Variáveis do modelo final	Regressão linear simples - Beta (IC 95%)	Valor p	Regressão linear múltipla - Beta (IC 95%)	Valor p
Tempo de internamento	RNL T0*	0,218 (0,085 a 0,352)	0,001	0,131 (0,017 a 0,246)	0,024
	ATB	1,124 (0,926 a 1,321)	<0,001	0,923 (0,691 a 1,155)	<0,001
	PCR	0,022 (-0,43 a 0,475)	0,923	-0,433 (-0,841 a -0,025)	0,037
	Hemodiálise	0,291 (0,101 a 0,481)	0,003	0,183 (0,009 a 0,357)	0,039
	CRVM	1,02 (0,74 a 1,301)	<0,001	0,784 (0,509 a 1,058)	<0,001
	ATC	-0,044 (-0,207 a 0,119)	0,595	0,211 (0,050 a 0,372)	0,011
Tempo de internamento (análise por tercís da RNL)	RNL T0 – tercil 1	-0,27 (-0,48 a -0,05)	0,033	-0,15 (-0,32 a 0,02)	0,009
	RNL T0 – tercil 2	-0,04 (-0,26 a 0,17)		0,12 (-0,05 a 0,30)	
	RNL T0 – tercil 3	Referência		Referência	
	ATB	1,10 (0,87 a 1,32)	<0,001	1,01 (0,79 a 1,24)	<0,001
	PCR	0,12 (-0,38 a 0,61)	0,644	-0,46 (-0,87 a -0,06)	0,025
	Hemodiálise	0,32 (0,12 a 0,53)	0,002	0,17 (0,00 a 0,35)	0,048
	CRVM	0,99 (0,69 a 1,28)	<0,001	0,75 (0,48 a 1,02)	<0,001
	ATC	-0,09 (-0,26 a 0,09)	0,329	0,16 (0,01 a 0,31)	0,037

ATB – antibioticoterapia; ATC – angioplastia transcateter; CRVM – cirurgia de revascularização miocárdica; PCR: parada cardiorrespiratória; RNL: Relação Neutrófilos-Linfócitos. *escala logarítmica

Nos casos com RNL mais elevada no T0, foi observada maior necessidade do uso de DVA com risco relativo (RR) de 1,1 (1,00 – 1,14; $p = 0,036$) e aparente tendência no T2 com RR de 1,1 (0,99 a 1,21; $p = 0,094$). Conforme se verifica na Tabela 3, não foi observada associação estatisticamente significativa com o desfecho após a análise multivariada, seja em T0, seja no T2. Em análise por tercís da RNL apenas no T2 houve significância com a RNL e os tercís 1 e 2 com menor risco para instabilidade hemodinâmica em relação ao tercil 3 (Tabela 3). Utilizando-se a curva ROC (*receiving operator curve*), encontrou-se o valor da RNL em 4,65 equivalente às melhores sensibilidade (S) e especificidade (E) e ambas em 68%. A área sob a curva (ASC) foi de 0,65

Na análise univariada foi verificada associação com FE abaixo de 50% no T0 com risco relativo (RR) de 2,2 (1,37 – 3,72; $p = 0,001$), no T1 o RR foi 1,6 (1,14 – 2,15; $p = 0,006$) e no T2 encontrou-se RR de 1,4 (1,01 – 2,01; $p = 0,046$). Na Tabela 3 verifica-se que apenas a RNL no T0 manteve-se significativamente associada com a FE abaixo de 50% na análise multivariada. Na análise por tercís apenas no T0 houve significância tanto na análise uni quanto na multivariada (Tabela 3). Utilizando-se a curva ROC, encontrou-se o valor da RNL em 4,17 equivalente às melhores sensibilidade (63%) e especificidade (67%). A área sob a curva foi de 0,65 (Figura 10).

Tabela 3 – Análise das variáveis relacionadas ao uso de drogas vasoativas, à fração de ejeção abaixo de 50% e à extensão da doença arterial coronariana através de modelos de regressão de Poisson

Desfecho	Variáveis do modelo final	Análise univariada RR (IC 95%)	Valor p	Análise multivariada RR (IC 95%)	Valor p
Necessidade de DVA (T0)	DRC	2,9 (1,21 a 7,04)	0,017	2,6 (1,05 a 6,69)	0,04
	RNL T0	1,1 (1,00 a 1,14)	0,036	1,1 (0,99 a 1,14)	0,077
Necessidade de DVA (T2)	Troponina	3,5 (0,78 a 15,37)	0,059	4,6 (0,95 a 21,84)	0,058
	DRC	4,1 (1,40 a 12,04)	0,017	5,7 (1,8 a 18,13)	0,003
	RNL T2	1,1 (0,99 a 1,21)	0,094	1,1 (0,99 a 1,22)	0,066
	Troponina	3,5 (0,78 a 15,37)	0,059	4,9 (1,01 a 24,02)	0,048
Necessidade de DVA (T2) (análise por tercís da RNL)	DRC	4,1 (1,40 a 12,04)	0,017	4,6 (1,39 a 15,28)	0,012
	RNL T2 - tercil 1	0,30 (0,10 a 0,89)		0,3 (0,09 a 0,91)	
	RNL T2 - tercil 2	0,30 (0,08 a 0,82)	0,019	0,30 (0,08 a 0,95)	0,035
	RNL T2 - tercil 3	Referência		Referência	
FE < 50%	DM	1,9 (1,01 a 3,65)	0,045	2,2 (1,04 a 4,5)	0,038
	HAS	0,6 (0,26 a 1,20)	0,139	0,4 (0,19 a 1,05)	0,063
	Killip III ou IV	9,0 (0,91 a 89,12)	0,257	5,89 (0,55 a 63,58)	<0,001
	RNL T0	2,2 (1,37 a 3,72)	0,001	2,1 (1,19 a 3,57)	0,010
FE < 50% (análise por tercís da RNL)	DM	1,92 (1,01 a 3,65)	0,045	2,17 (1,04 a 4,51)	0,038
	HAS	0,56 (0,26 a 1,20)	0,139	0,44 (0,18 a 1,03)	0,058
	Killip III ou IV	9,0 (0,91 a 89,12)	<0,001	8,02 (0,76 a 84,83)	<0,001
	RNL T0 – tercil 1	0,34 (0,16 a 0,76)		0,42 (0,18 a 0,98)	
	RNL T0 – tercil 2	0,38 (0,17 a 0,82)	0,010	0,37 (0,15 a 0,88)	0,041
	RNL T0 – tercil 3	Referência		Referência	
Extensão da DAC (análise por tercís da RNL)	DAC	0,5 (0,28 a 0,85)	0,012	0,5 (0,31 a 0,94)	0,030
	RNL T0 – tercil 1	1,08 (0,5 a 2,33)		1,0 (0,47 a 2,20)	
	RNL T0 – tercil 2	2,1 (1,07 a 4,13)	0,024	1,8 (0,94 a 3,62)	0,063
	RNL T0 – tercil 3	Referência		Referência	

DAC: Doença Arterial Coronariana; DM: diabetes *mellitus*; DRC – Doença Renal Crônica; DVA - droga vasoativa; FE: Fração de Ejeção; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; NS: Não Significante; RNL: Relação Neutrófilos-Linfócitos.

Quanto à necessidade de AVM não houve associação com RNL no T0, T1 ou T2. O RR foi 1,1 (0,99 – 1,11; $p = 0,084$), 1,6 (0,94 – 2,65; $p = 0,088$) e 1,1 (0,56 – 2,02; $p = 0,958$), respectivamente.

Não houve relação entre a RNL e a extensão da doença arterial coronariana em quaisquer dos momentos de coleta laboratorial. No T0 encontrou-se RR de 1,0 (0,88 – 1,03; $p = 0,191$), no T1 foi de 0,8 (0,57 – 1,07, $p = 0,122$) e no T2 de 0,8 (0,5 – 1,2; $p = 0,352$). Na análise por tercís houve associação com a RNL com mais vasos acometidos no segundo tercís, apenas para a análise univariada (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Apesar de maior incidência de fenômenos cardiovasculares na população idosa e da ampla literatura a respeito da RNL em paciente com SCA, este marcador ainda não havia sido avaliado em uma população composta exclusivamente por idosos. A RNL não foi associada com desfechos cardiovasculares maiores, tampouco com extensão da DAC ou necessidade de AVM. No entanto foi encontrada associação entre valores mais elevados da RNL com maior tempo de internamento hospitalar, maior necessidade de DVA e FE abaixo de 50%.

A ausência de associação entre o marcador e os desfechos cardiovasculares maiores também foi verificado por Gul *et al.*¹⁸ em uma amostra com média de idade de 59,22 anos ($\pm 11,93$) com SCASSST. Tamhane *et al.*¹⁹ encontraram maior mortalidade intra-hospitalar entre o maior e o menor tercís da RNL em indivíduos com SCA e idade média de 61 (± 13) e 67 ($\pm 13,8$) anos respectivamente. Fato semelhante foi encontrado por Suliman *et al.*²⁰ em cujo estudo encontraram maior mortalidade intra-hospitalar com o aumento dos tercís da RNL, também após análise multivariada, para pacientes com SCA com média de idade de 61 anos (± 9). Diversos outros trabalhos encontraram maior mortalidade intra-hospitalar associada a valores mais elevados da RNL, em amostras de SCASSST^{5,21} e SCACSSST²²⁻²⁴.

A nossa casuística tem cerca de uma década a mais de idade, em média, aos demais relatos da literatura e o achado da não associação poderia ser explicada pelos valores mais elevados da RNL relacionados ao envelhecimento²⁵. Este aumento com a idade provavelmente é devido a menor resposta imune pela imunossenescência, fenômeno de *inflammaging* e alterações funcionais da medula óssea com o envelhecimento^{26,27}. Chen *et al.*²⁸ descreveram tendência a queda de linfócitos e aumento de neutrófilos com consequente aumento da RNL a partir dos 51 anos para homens e 56 anos para as mulheres. Fatos que acarretariam em um menor poder prognóstico pela variação numérica menos pronunciada da RNL, após um evento agudo, nos idosos em comparação aos mais jovens.

Os valores mais elevados da RNL na admissão, após análise multivariada, foram preditores de maior tempo de internamento hospitalar juntamente com presença de supradesnívelamento do segmento ST na admissão, necessidade de antibioticoterapia, terapia renal substitutiva, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia transcateter. Tais variáveis detectadas na análise multivariada podem indicar maior gravidade do paciente e necessidade de intervenções agressivas. Esta associação esteve presente também na divisão por tercís da RNL, com tendência a mais dias de internamento no maior tercís. A associação entre o tempo prolongado de hospitalização e a RNL também foi descrito por Ergelen *et al.*²⁹. No entanto, diversos outros relatos^{18,30,31} não encontraram relação estatisticamente significativa. Por ser marcador de estado inflamatório, estima-se que valores mais elevados da RNL possa estar associada a menor reserva funcional do indivíduo e maior risco de complicações intra-hospitalares culminando em maior tempo de permanência no hospital.

Foi encontrada relação significativa entre a RNL e a necessidade de DVA tanto no T0, quanto no T2 apenas em análise univariada. Na análise por tercís houve associação apenas para o T2. Outros estudos também relataram este achado com a RNL da admissão^{23,32-35}, apesar de não terem sido desenhados para tal. Entretanto Gul *et al.*¹⁸ não encontraram esta possível relação.

Valores mais elevados da RNL no T0 foi relacionada à FE abaixo de 50%, independentemente de se considerar a RNL como variável contínua ou dividida em tercís. Também foi observada associação estatisticamente significativa entre a RNL e a FE abaixo de 50% na análise por tercís, com maior risco no tercís mais elevado. Quanto maior o processo inflamatório, maior a injúria tissular após uma agressão. No coração ocorre maior perda de miócitos e remodelamento cardíaco, explicando a associação entre a RNL e a menor FE⁶. Arbel *et al.*³² estudando pacientes com SCACSST e Bekler *et al.*³⁶ aqueles com SCASSST também verificaram associação entre os valores de RNL e a FE. No entanto, Kaya *et al.*³¹ não encontraram tal associação. Em comparação entre grupos com FE preservada e alterada, Karakas *et al.*³⁷ verificaram que a RNL não se manteve significativa após a análise multivariada. Apesar da RNL ter sido identificada como fator independente para FE abaixo de 50%, o desenho adotado não pode determinar se esta associação foi devida ao evento coronariano agudo ou já era pré-existente. A metodologia adotada também não permitiu a padronização da técnica adotada para o cálculo da FE do ventrículo esquerdo, uma vez que o exame de ecocardiografia é operador dependente.

Não houve associação entre a RNL e o número de vasos coronarianos com lesão aterosclerótica significativa. Na análise por tercís foi encontrada, apenas na análise

univariada, associação entre a RNL e maior número de vasos acometidos no segundo tercil. Este achado deve ser interpretado com reserva por não haver base fisiopatológica que o explique. Esta associação ainda não é bem estabelecida na literatura apesar da teórica relação entre a RNL e o risco de doença aterosclerótica⁴. Em pacientes submetidos à angioplastia coronariana (na presença ou não de SCA) Arbel *et al.*⁸ identificaram maior número de vasos acometidos em tercis mais elevados de RNL; achado semelhante ao estudo de Duffy *et al.*³³ e Zhou *et al.*³⁸. Houve também descrição de tais achados em populações com SCASSST³⁵ e SCACSSST^{30,31}. No entanto, outros estudos em pacientes com SCA³⁹ ou em populações compostas apenas com SCACSSST^{22,23,29} não foi identificada esta relação.

Apenas Arbel *et al.*³² pesquisaram associação entre valores elevados de RNL e a necessidade de ventilação mecânica. Tal qual o presente relato esta associação foi negativa.

A curva ROC também foi utilizada em outros estudos para estabelecer o valor de RNL, para diferentes desfechos. No entanto, há grande variabilidade do ponto de corte ideal para este marcador o que dificulta a comparabilidade dos achados e, principalmente, a determinação de qual seria o valor a ser adotado para a prática clínica. Pan *et al.*²², avaliando mortalidade intrahospitalar, identificou o valor de 5,9 (S: 63,7%, E: 61,1% e ASC: 0,607). Em seguimento de longo prazo, Gul *et al.*¹⁸ determinou o corte em 3,04 (S: 79%, E: 71, ASC: 0,86), enquanto He *et al.*³⁰ determinou 4,22 como valor limite (S: 69,3%, E: 68,8%, ASC: 0,725) e Kaya *et al.*³¹ encontrou 3,5 (S 71%, E: 70%, ASC: 0,71). Misumida *et al.*³⁵ encontrou que RNL acima de 2,8 foi relacionada a maior incidência de lesão coronariana multiarterial (S: 73%, E: 43%, ASC: 0,6). Não foram encontrados relatos avaliando necessidade de DVA e avaliação da FE com uso da curva ROC e a RNL.

A opção para um estudo de coorte retrospectiva apresentou algumas limitações. Primeiramente, o seguimento foi a partir da ocorrência da SCA não podendo ser avaliadas as variações em contagens leucocitárias antes do evento. A heterogeneidade do processo de envelhecimento não foi possível ser controlada. Ressalta-se ainda a não homogeneidade de coletas de amostras sanguíneas nos tempos estimados pelos pesquisadores, apesar do hospital apresentar um protocolo terapêutico específico para SCA. Devido à coleta retrospectiva dos dados sempre há a possibilidade de viés de informação por possível subregistro em prontuários. Por ser um estudo pioneiro na população idosa optou-se pela análise da SCA como um todo sendo importante, em novos estudos, a avaliação de cada entidade da SCA de forma distinta. Salienta-se ainda os poucos estudos sobre este tema na população brasileira e por consequência a ausência de descrição de possíveis diferenças em relação a outros países.

Por fim, a despeito de diversos relatos na literatura, ainda não há um ponto de corte determinado para a RNL dificultando a comparação entre os diversos estudos.

A realização de uma coorte prospectiva com pacientes de elevado risco cardiovascular para avaliar a variação da RNL antes e após um evento coronariano poderá fornecer informações importantes sobre o valor preditivo deste marcador.

Conclusão

Nesta coorte retrospectiva, a RNL não se mostrou um bom preditor de desfechos intrahospitalares maiores. No entanto, este índice, avaliado na admissão, parece predizer maior tempo de internamento hospitalar e estar associado com pior função ventricular sistólica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Diniz LR, LIMA SG; Obtenção de dados: Diniz LR; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito: Diniz LR, Lima SG, Garcia JMA.

Potencial conflito de interesse

Declara-se não haver conflitos de interesse pertinentes

Fontes de financiamento:

Não houve fontes de financiamento para esta pesquisa.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Referências

1. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. N Engl J Med. 2013; 368 (21): 2004-2013.

2. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and Atherosclerosis: A Review of the Role of Interleukin-6 in the Development of Atherosclerosis and the Potential for Targeted Drug Therapy. *Cardiol Rev*. 2014; 22(3): 147-151.
3. Anzai T. Post-Infarction Inflammation and Left Ventricular Remodeling – A Double-Edged Sword. *Circ J*. 2013; 77(3):560-587.
4. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, *et al*. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22(5):405-411.
5. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, *et al*. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 106 (4): 470-476.
6. Börekçi A, Gür M, Türkoğlu C, Baykan AO, Şeker T, Şahin DY, *et al*. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circulation Journal*. 2016;46(1):15.
7. Yalcinkaya E, Yuksel UC, Celik M, Kabul HK, Barcin C, Gokoglan Y, *et al*. Relationship between Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Electrocardiographic Ischemia Grade in STEMI. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(2):112-119.
8. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, *et al*. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis* 2012; 225 (2): 456-60.
9. Gravina CF, Rosa RF, Franken RA, Freitas EV, Liberman A, *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatrics. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(3 supl. 2): 1-112.
10. Agondi RC, Rizzo LV, Kalil J, Barros MT. Imunossenescência. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012; 35 (2): 169-176.

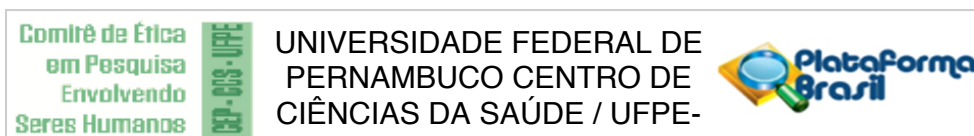
11. Piovegan R, Ribeiro S. *Inflammaging*: Inflamação sistêmica e de baixo grau decorrente do envelhecimento. São Paulo: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2016, 7 p.
12. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saude Publica 2010; 44(3): 559-565.
13. Diniz LR, Garcia JMA, Peixoto RI, Diniz KLO, Monteiro VS. Filtração glomerular em idosos coronarianos agudos: cockcroft-gault é o melhor método? Geriatr Gerontol Aging. 2015; 9 (1): 8–13.
14. Browner WS, Newman TB, Hulley SB. Estimando o Tamanho de Amostra e o Poder Estatístico: Aplicações e Exemplos. In: HULLEY, S.B., *et al.* Delineando a Pesquisa Clínica. 4 Ed. Porto Alegre: Artmed; 2015, p. 59-88.
15. Killip T, Kimball JT. Treatment of Myocardial Infarction in a Coronary Care Unit. A Two Year Experience With 250 Patients. Am J Cardiol. 1967; 20 (4): 457-464.
16. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, *et al.* V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015; 105 (2 supl 1): 1- 105.
17. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição 2007) – Atualização 2013/2014. Arq Brasil Cardiol. 2014; 102 (3 supl. 1): 1 – 61.
18. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Ugur M, Isik T, Ayhan M, *et al.* Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Clinical Outcomes of Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris: A 3-Year Follow up. Clin Appl Thromb Hemost. 2014; 20(4): 378-384.

19. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E, Eagle KA Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102 (6): 653-657.
20. Suliman MAR, Juma AAB, Almadhani AAA, Pathare AV, Alkindi SSA, Werner FU. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arch Med Res* 2010; 41 (8): 618-622.
21. Santos JCMD, Rocha MS, Araújo MS. Determinantes Prognósticos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100 (5): 412-421.
22. Pan W, Zhao D, Zhang C, Li W, Yu J, Wang S, *et al.* Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2015; 66 (1): 9-14.
23. Çiçek G, Açıkgoz SK, Bozbay M, Altay S, Ugur M, Uluganyan M, *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Combination Can Predict Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology* 2015; 66(5): 441-447.
24. Gazi E, Bayram B, Gazi S, Temiz A, Kirilmaz B, Altun B, *et al.* Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21 (2): 155-159.
25. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS ONE* 2014. 9(11): e112361
26. Pritz T, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging bone marrow and its impact on immune responses in old age. *Immunol Lett* 2014; 161 (1): 310-315.

27. Pang WW, Schrier SL, Weissman IL. Age-associated changes in human hematopoietic stem cells. *Semin Hematol* 2017; 54(1): 39-42.
28. Chen Y, Zhang Y, Zhao G, Chen C, Xang P, Ye S, *et al.* Difference in Leukocyte Composition between Women before and after Menopausal Age, and Distinct Sexual Dimorphism. *PLoS One* 2016; 11(9):e162953. doi: 10.1371/journal.pone.0162953.
29. Ergelen M, Uyarel H, Altay S, Kul S, Ayhan E, Isik T, *et al.* Predictive Value of Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Primary Angioplasty for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20 (4): 427-432.
30. He J, Li J, Wang Y, Hao P, Hua Q. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts mortality and adverse-outcomes after ST elevation myocardial infarction in Chinese people. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(7): 4045-4056.
31. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglu M, Celik T, Gunebakmaz O, *et al.* Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 1154-1159.
32. Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, Perl ML, Finkelstein A, Halkin A, *et al.* Higher Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Related to Lower Ejection Fraction and Higher Long-Term All-Cause Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. *Can J Cardio.* 2014; 30(10): 1177-1182.
33. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis EG, Bhatt DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (7): 993-996.
34. Han Y, Yang T, Kim D, Jin H, Chung S, Seo J, *et al.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J.* 2013. 43(2): 93-99.

35. Misumida N, Kobayashi A, Saeed M, Fox JT, Kanei Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015; 16(6): 331-335.
36. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci* 2015; 31(1): 159-163.
37. Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, Altekin RE, Koç F, Ozbek SC, *et al*. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc* 2016; 28 (3): 152-158.
38. Zhou D, Wan Z, Fan Y, Zhou J, Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015; 15 (2): 995-1001.
39. Poludasu S, Cavusoglu E, Kahn W, Marmur JD. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Long-Term Mortality in African Americans Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Cardiol* 2009; 32(12): E6-E10.

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O LEUCOGRAMA COMO PREDITOR DE DESFECHOS INTRA-HOSPITALARES EM IDOSOS ADMITIDOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Pesquisador: Lucas Rampazzo Diniz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 43787515.9.0000.5208

Instituição Proponente: REAL HOSPITAL PORTUGUES DE BENEFICENCIA EM PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.053.506

Data da Relatoria: 06/05/2015

Apresentação do Projeto:

A população idosa apresenta piores desfechos na Síndrome Coronariana Aguda (SCA) em relação aos jovens devido a diversos fatores tais como:

atraso na identificação do quadro clínico, menor submissão à terapêutica invasiva com angioplastia, menor prescrição de tratamento clínico e

presença de comorbidades prévias ao quadro agudo^{1,2}. Além de a idade ser fator independente de pior prognóstico para estes casos³. A incidência

da síndrome é também maior nesta população devido ao maior período de exposição aos fatores de risco a ela relacionados (como diabetes,

hipertensão, dislipidemia) e, em parte, ao fenômeno de imunosenescência^{4,5}. A imunosenescência é um processo fisiológico relacionado ao

envelhecimento. Trata-se de um fenômeno complexo, multifatorial e compreende a reorganização do sistema imune, alterações no seu papel

regulatório com mudanças nas funções efetoras do mesmo, afetando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa⁶. Estas alterações acabam por

provocar um estado inflamatório, denominado Inflammaging^{6,7}. Concomitantemente parece ocorrer uma diminuição da função mitocondrial com

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.053.506

aumento do estresse oxidativo intra-celular⁸ e o fenômeno do encurtamento de telômeros em leucócitos⁶. No entanto, essas mudanças tendem a não ocorrer de forma homogênea nos indivíduos⁵ ou em ambos os gêneros⁹. Além disso, afetam, em parte, a longevidade do indivíduo^{5,10}. O processo inflamatório está presente na doença arterial coronariana desde a formação da placa de ateroma através da migração de macrófagos para a parede arterial a fim de fagocitar lipídios lá presentes¹¹. Este processo acarreta o aumento da produção de Interleucina 6, a qual influencia a síntese proteica hepática para a produção de proteínas de fase aguda. Dentre estas, há a proteína C reativa (PCR) a qual já está bem estabelecida na literatura como marcador de inflamação e de maior risco cardiovascular relacionado a altos títulos sérico, mesmo em pacientes que não estejam em quadro agudo. Apesar disto, é estabelecido a existência de um papel direto da PCR na aterotrombose¹². Durante o processo de necrose e cicatrização, após o evento coronariano, a atividade inflamatória é modulada através da atuação da imunidade inata e da adquirida com interação de células apresentadoras de antígenos e linfócitos, a qual pode ser determinante para a cicatrização^{13,14}. O processo inflamatório também influencia nas consequências do infarto do miocárdio como o remodelamento cardíaco e perda de função ventricular^{15,16}. Na tentativa de se avaliar clinicamente o grau do estado inflamatório em pacientes com SCA, verificou-se que a contagem total de leucócitos, a relação entre neutrófilo e linfócitos (RNL) e a contagem de monócitos, tinham relação com mortalidade a curto^{17,18} e a longo^{19,20} prazos, submetidos ou não a angioplastia transcateter^{21,22} ou cirurgia de revascularização miocárdica²³. Este achado também foi verificado em outras entidades relacionadas a aterosclerose como acidente vascular encefálico e doença arterial periférica²⁴. Estas alterações também tiveram relação com o desenvolvimento com insuficiência cardíaca após o evento isquêmico²⁵ e doença coronariana mais grave pela cineangiografica²². Apesar de ainda não ser totalmente entendido, os leucócitos, especialmente os neutrófilos, têm relação com a formação de trombos através da interação com plaquetas e endotélio ativadas²⁶. Por fim, este achado também tem relação com dificuldade para a

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.053.506

cicatrização do tecido necrótico e o remodelamento cardíaco após o infarto^{15,27}. Apesar de estudos anteriores terem mostrado o valor preditivo para diferentes desfechos entre o leucograma e suas linhagens em pacientes com quadro coronariano agudo, estudos com a população idosa ainda são escassos. Tal avaliação se justifica pela possibilidade de interferência do fenômeno da imunossenescência para tal achado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o valor preditivo de desfechos intra-hospitalares do leucograma em pacientes idosos com quadro de SCA;

Objetivo Secundário:

Avaliar o valor preditivo do leucograma e as linhagens leucocitárias em relação a: • Desfechos maiores o Mortalidade intra-hospitalar; o Acidente vascular encefálico após evento coronariano agudo; o Re-infarto; • Desfechos menores: o Tempo de internamento hospitalar e em unidade intensiva; o Instabilidade hemodinâmica e uso de drogas vasoativas; o Necessidade de assistência ventilatória mecânica invasiva; o Pior função ventricular (nos pacientes submetidos a ecocardiograma); o Doença arterial coronariana mais extensa (nos pacientes submetidos a cineangiocoronariografia);

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

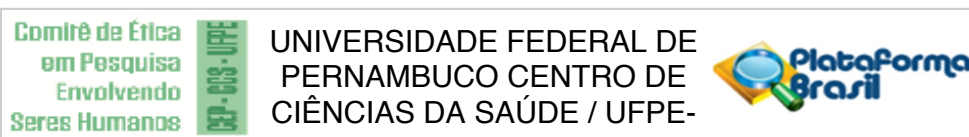
Como a coleta de dados será realizada a partir de registros em prontuários médicos eletrônicos e não haverá participação ativa de nenhum dos indivíduos selecionados. Tal pesquisa não oferece riscos diretamente àqueles, tendo em vista o compromisso ético de sigilo quanto aos dados coletados dos pesquisadores.

Benefícios:

Como a população idosa tende a ser subdiagnosticada e subtratada quando acometida com SCA, a identificação de fatores com poder de predição em relação à mortalidade e outros desfechos pode servir para identificar potencialmente mais graves para tratamento direcionado. Além disso, a confirmação de marcadores indiretos de atividade inflamatória poderá ser útil para investigações posteriores de possíveis terapias de cunho antiinflamatório

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.053.506

e modulação imunológica para tal síndrome

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva. Serão selecionados os pacientes idosos admitidos no Centro de Terapia Intensiva em Cardiologia do

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco durante o período de 01 de Janeiro de 2013 a 31 de Dezembro de 2015. O Centro de

Terapia Intensiva em Cardiologia é composto de Unidade Coronariana com 08 leitos e Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica com 12 leitos. Os

dados para o estudo serão coletados pelo próprio pesquisador a partir de registros de prontuário eletrônico do serviço e registrados em ficha de

coleta específica, conforme anexo. Os indivíduos participantes terão o prontuário analisado desde a admissão no serviço intensivo até o desfecho

final (alta hospitalar, morte ou transferência para outro hospital).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos são considerados de forma adequada.

Recomendações:

s/recomendação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

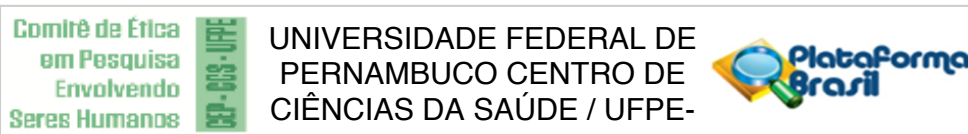
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.053.506

participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

RECIFE, 07 de Maio de 2015

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br