

Valor prognóstico da interleucina-6 na evolução de pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento de segmento ST

Prognostic value of interleukin-6 in the outcome of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation

EDUARDO M. AZEVEDO¹
ANA M. B. MEDEIROS²
JULIANA DE M. SOSTER³
DENISE R. R. PEREIRA⁴
DANIEL C. AGUIAR⁴

RESUMO

Objetivos: Identificar o valor prognóstico da interleucina-6 (IL-6) em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento de segmento ST internados na Unidade Coronariana do Hospital São Lucas da PUCRS.

Métodos: Foram selecionados 90 pacientes consecutivos com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento de segmento ST, acompanhados por um período médio de 29,4 meses, em busca de desfechos tais como: óbito, infarto agudo do miocárdio, angina instável e cirurgia de revascularização miocárdica nos períodos de 30 dias, 60 dias, 6 meses, 1 ano e maior que 1 ano. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, com valores de IL-6 acima ou abaixo do percentil 50, correspondentes a um ponto de corte de 3,7 (unidade de medida conforme padronização do laboratório DPC-Medlab).

Resultados: Através de regressão logística, foi determinado que níveis de IL-6 > 3,7 estavam associados a um maior risco de infarto agudo do miocárdio após o período total de acompanhamento do estudo (OR 5,5; 95% IC 1,5-20,4; p 0,01).

Conclusões: Níveis elevados de IL-6 podem estar associados a um pior desfecho cardiovascular nesse grupo de pacientes em suas diversas formas de apresentação e em distintos períodos de acompanhamento.

DESCRIPTORIOS: INTERLEUCINA-6; CORONARIOPATIA; PROGNÓSTICO; FATORES DE RISCO.

ABSTRACT

Aims: To identify the prognostic value of interleukin-6 (IL-6) in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation admitted to the Coronary Care Unit of Hospital São Lucas da PUCRS.

Methods: Ninety consecutive patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation were selected for the study and followed for an average period of 29.4 months, analyzing the occurrence of the following adverse outcomes: death, acute myocardial infarction, unstable angina and a myocardial revascularization procedure in periods of 30 days, 60 days, 6 months, 1 year and more than 1 year. Patients were divided in 2 groups, according to IL-6 values, those with higher or lower values than the median (50 percentile value), corresponding to a cut-off point of 3.7 (DPC-Medlab).

Results: By logistic regression analyses it was found that IL-6 levels > 3.7 were associated with an increased risk of acute myocardial infarction after the total follow-up period of the study (OR 5.5; 95% IC 1.5-20.4; p 0.010).

Conclusions: Increased IL-6 levels may be associated with poorer cardiovascular outcomes in the follow-up of patients after an acute coronary syndrome event.

KEY WORDS: INTERLEUKIN-6; CORONARY DISEASE; PROGNOSIS; RISK FACTORS.

¹ Médico Residente de Clínica Médica do HSL-PUCRS.

² Doutora em Cardiologia, Professora Adjunta de Cardiologia da FAMED-PUCRS.

³ Doutoranda da Faculdade de Medicina da PUCRS.

⁴ Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da PUCRS.

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença arterial coronariana (DAC), tanto em suas formas agudas quanto crônicas, apresentam níveis elevados de Interleucina-6 (IL-6) quando comparados à população geral, presumidamente saudável. Sabe-se, também, que o aumento dos títulos séricos de IL-6 em pacientes com DAC é significativamente mais elevados nos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) do que nos pacientes com DAC crônica estável.¹⁻⁵

O aumento dos níveis de IL-6 está relacionado a um maior risco de óbito e eventos cardiovasculares na evolução de pacientes pós-SCA.⁶⁻⁹ O presente estudo tem por objetivo avaliar o valor prognóstico dos níveis séricos de IL-6 no que se refere a novos eventos cardiovasculares em pacientes pós-SCA sem supradesnivelamento de segmento ST (SCASSST) atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS).

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo. A amostra selecionada constituiu-se de 90 pacientes consecutivos, hospitalizados na Unidade de Tratamento Coronariano (UTC) do HSL-PUCRS, com diagnóstico de SCA sem supradesnivelamento persistente do segmento ST no eletrocardiograma (ECG) de repouso, em cujo soro foi mensurado os níveis de IL-6.¹⁰ Após a alta hospitalar, a amostra foi avaliada em nível ambulatorial. Durante o período de acompanhamento, verificou-se a ocorrência de mortes, hospitalizações por SCA e procedimentos de revascularização miocárdica (desfechos de interesse). Os registros de cada um dos desfechos de interesse foram obtidos em 30 dias, 60 dias, 6 meses, 1 ano e mais de 1 ano da hospitalização índice.

O diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASSST) foi definido como: mais de dois episódios de *angina pectoris*, ou um episódio de *angina pectoris* em repouso, com mais de 20 minutos de duração nas 24 horas precedentes à hospitalização; sem supradesnivelamento acima de 0,05 mV persistente do segmento ST no ECG de repouso; presença ou não de elevação de marcadores séricos de necrose miocárdica ou micro-embolização (creatinaquinase fração MB acima de 20 U/I e/ou troponina I acima de 0,05 ng/ml). O quadro clínico no momento da internação hospita-

lar foi estratificado conforme a classificação de Braun-wald, que avalia a angina conforme sua gravidade, circunstâncias de ocorrência e intensidade do tratamento farmacológico.

Foram convidados a participar do estudo indivíduos de ambos os sexos, com mais de 40 anos de idade, com diagnóstico de SCA-SSST, atendidos no HSL-PUCRS, e mediante a assinatura de um termo de consentimento de participação após informação verbal e escrita sobre os propósitos da pesquisa.

Foram considerados inelegíveis para o estudo pacientes que, no ECG de repouso, por ocasião do atendimento inicial, apresentavam padrão de bloqueio completo do ramo esquerdo (que invalida análise do segmento ST), supradesnivelamento acima de 0,05 mV persistente do segmento ST no ECG de repouso, cirurgia (incluindo cirurgia de revascularização miocárdica) ou angioplastia coronariana transluminal percutânea há menos de 3 meses; neoplasias; distúrbios hematológicos e imunológicos conhecidos; doenças do tecido conjuntivo previamente diagnosticadas de acordo com os respectivos critérios clínicos ou qualquer outra condição inflamatória que pudesse estar associada à elevação de marcadores séricos de fase aguda. Excluíram-se, ainda, pacientes em uso de medicação imunossupressora, portadores de outras condições clínicas que impedissem o adequado entendimento dos propósitos da pesquisa e indivíduos que se negaram a assinar o termo de consentimento informado.

Uma avaliação clínica completa de cada paciente foi realizada no momento de sua inclusão no estudo, utilizando-se como instrumento os modelos sistematizados e testados na UTC do HSL-PUCRS. Este procedimento permitiu avaliar, em cada paciente, os critérios de inclusão e de exclusão, as variáveis demográficas, os fatores de risco cardiovascular conhecidos, as variáveis prognósticas de DAC e as condições clínicas associadas.

As variáveis de interesse selecionadas foram: sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial (HAS), diabetes melito (DM), dislipidemia, tabagismo, história familiar de DAC, uso de estatinas e dosagem sérica da proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US). O IMC foi calculado pela fórmula: Peso (em kg), dividido pela altura ao quadrado, em centímetros. Foi considerado obeso o indivíduo com IMC acima de 30 kg/cm². Considerou-se portador de HAS o paciente com diagnóstico prévio da doença e/ou

em uso de fármacos anti-hipertensivos. Considerou-se portador de DM o paciente com diagnóstico prévio de alteração metabólica e/ou em uso de terapia hipoglicemiante (dieta, insulina, ou hipoglicemiante oral). Considerou-se portador de dislipidemia o paciente com diagnóstico prévio de alteração no perfil lipídico sérico e/ou em uso de fármacos hipolipemiantes. Os tabagistas (fumantes de cigarros e assemelhados) foram estratificados em: fumantes ativos, aqueles indivíduos com hábito de fumar no momento de entrada no estudo e que haviam fumado no último ano antes da entrada; ex-fumantes, indivíduos que haviam abandonado o hábito de fumar há mais de 1 ano antes da inclusão no estudo; e não fumantes. História familiar de DAC foi considerada positiva naqueles indivíduos cujos familiares em primeiro grau tivessem apresentado mortalidade cardiovascular precoce (menos de 55 anos em homens e menos de 65 anos em mulheres).

Níveis séricos de IL-6, colesterol total, triglicérides, CK-MB, troponina-I e PCR foram medidos no plasma dos pacientes quando da inclusão no estudo. Uma vez preenchidos os critérios de inclusão e de exclusão, uma amostra de 10 ml de sangue venoso era coletada por punção periférica dentro das primeiras 12 horas desde o início dos sintomas.

Os testes laboratoriais foram processados em até 6 meses após a coleta. A coleta e determinação dos títulos séricos de IL-6 foram realizados conforme especificação do Laboratório DPC-Medlab (Brasil), através do método de ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*).

As dosagens de troponina-I, CK-MB e PCR de alta sensibilidade foram realizadas conforme rotina do Serviço de Cardiologia do HSL-PUCRS.

Determinações do colesterol total e dos triglicérides nas amostras foram feitas no Laboratório de Imunofisiopatologia do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas IV da Universidade de São Paulo, utilizando *kits* comerciais e conforme bula do fabricante (Labtest Diagnóstica, Brasil).

Os cuidados diagnósticos e terapêuticos, bem como o acompanhamento de todos os pacientes, obedeceram aos critérios padrões dos protocolos de atendimento do Serviço de Cardiologia do HSL-PUCRS.

O acompanhamento a longo prazo dos pacientes foi realizado através de consultas am-

bulatoriais, revisão de prontuário e busca ativa, principalmente entre aqueles que não seguiram acompanhamento ambulatorial no HSL-PUCRS. Esta busca foi realizada através de entrevistas telefônicas sobre as variáveis de interesse.

Para a análise univariada, utilizou-se o teste t. Análise multivariada foi realizada através de regressão logística pelo método *backward conditional*. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSL-PUCRS. O trabalho não envolveu qualquer risco para os pacientes e os procedimentos estão de acordo com orientações nacionais e internacionais para pesquisas envolvendo seres humanos. Cada paciente forneceu por escrito um termo de consentimento de participação no trabalho, após informação verbal e escrita sobre os propósitos e métodos de pesquisa.

RESULTADOS

Após obtidas e processadas as amostras de IL-6 no momento da internação dos casos de SCASSST, os pacientes foram divididos em dois grupos conforme o valor da citocina: 1) valores acima do percentil 50 e 2) valores iguais ou inferiores ao percentil 50. O ponto de corte encontrado, referente ao percentil 50, para os valores de IL-6 foi de 3,7.

Os 90 pacientes selecionados foram acompanhados por um período médio de 29,4 meses ($\pm 14,8$ meses; mínimo de 3 meses, máximo 50 meses) em busca dos desfechos infarto agudo do miocárdio (IAM), angina instável (AI), cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e óbito. Os pacientes que alcançaram um período de acompanhamento maior que 1 ano (64 pacientes, 70,3% da amostra total) apresentaram um período médio de acompanhamento de 37,7 meses ($\pm 8,8$ meses; mínimo 14 meses e máximo 50 meses). A idade média da amostra foi de 61,5 anos (± 12 anos; mínimo 40 e máximo 86 anos).

Na análise univariada, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (IL-6 $>3,7$ comparado a IL-6 $\leq 3,7$) no que se refere à presença dos principais fatores de risco para doença coronariana, incluindo sexo, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e obesidade (Tabela 1).

TABELA 1 – Prevalência dos principais fatores de risco para doença coronariana por grupo de IL-6.

	Nível de corte de IL-6				P
	IL-6 > 3,7		IL-6 ≤ 3,7		
	n	%	n	%	
Sexo, masculino	19	42,2%	21	46,7%	0,671
DM	17	37,8%	14	31,1%	0,506
HAS	40	88,9%	37	82,2%	0,368
Dislipidemia	24	53,3%	28	62,2%	0,393
Tabagismo	9	20,0%	9	20,0%	1,000
Obesidade	16	35,6%	13	28,9%	0,499

DM: Diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

No que se refere à idade, o grupo com IL-6 > 3,7 apresentou idade média maior (64,3 anos ± 12 anos) quando comparado com o grupo com IL-6 ≤ 3,7 (58,6 anos ± 11,5 anos). Esta diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,027; IC 0,67-10,6).

Com o objetivo de determinar a associação entre os níveis de IL-6 e os desfechos de interesse, cada um destes foi analisado individualmente, em cada um dos distintos períodos de acompanhamento e também considerando-se o período total do seguimento. Os quatro desfechos foram ainda analisados de forma combinada (identificando a presença de qualquer um dos quatro) tanto no período total de acompanhamento quanto nos distintos períodos de seguimento isolados. Por análise univariada, através teste qui-quadrado, observou-se um risco 3,7 vezes maior de desenvolvimento de IAM durante o período total de estudo nos pacientes com níveis de IL-6 > 3,7 (OR 3,7; 95% IC 1,099-12,636; p = 0,027). Nenhuma outra associação foi encontrada envolvendo os demais desfechos isolados, ou mesmo em combinação em qualquer um dos períodos de seguimento categorizados pelo estudo (Tabela 2).

TABELA 2 – Desfechos por grupo de IL-6 (período total de acompanhamento).

	IL-6 > 3,7 n (%)	IL-6 ≤ 3,7 n (%)	P
IAM	12 (26,7)	4 (8,9)	0,027
Óbito	9 (20)	4 (8,9)	0,134
AI	26 (57,8)	28 (62,2)	0,667
CRM	8 (17,8)	6 (13,3)	0,561

IAM: infarto agudo do miocárdio; AI: angina instável; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

Ao final do seguimento constatou-se uma incidência de 13 óbitos (14,4%), 16 casos de IAM (17,8%), 54 casos de AI (60%) e foram realizadas 14 CRM (15,6%).

Por análise multivariada, através de regressão logística pelo método *backward conditional*, e considerando as variáveis idade e IAM, apenas o IAM permaneceu estatisticamente relacionado com níveis de IL-6 > 3,7 (OR 5,5; 95% IC 1,5-20,4; p = 0,01).

DISCUSSÃO

Mecanismos inflamatórios são reconhecidos desde as etapas iniciais da aterogênese e determinam a progressão e o curso clínico da doença. Representam reações biológicas altamente complexas ao dano arterial, essenciais na manutenção da homeostase. Resultam da inter-relação funcional entre os componentes vasculares, em especial o endotélio, leucócitos e plaquetas, modulados por fatores de risco definidos e expressos por respostas neuro-humorais sistêmicas, autócrinas e parácrinas. Este conceito explica a razão da elevação dos títulos de vários marcadores inflamatórios antes mesmo do desenvolvimento do curso clínico das complicações vasculares da doença. Das complicações ateroscleróticas, a DAC é, reconhecidamente, uma das mais prevalentes, e a aterotrombose coronariana a principal causa de morbimortalidade ocidental. Assim, justifica-se o interesse contemporâneo na busca de marcadores inflamatórios que possam avaliar, prospectivamente, o risco coronariano e identificar, de forma mais abrangente, os pacientes vulneráveis, para que se possam implementar medidas de prevenção primária e secundária da doença.

A IL-6 é uma citocina inflamatória e, no presente estudo, títulos séricos elevados, em pacientes na fase aguda de SCASSST, associaram-se com uma maior morbidade, a longo prazo, caracterizando um subgrupo de indivíduos "mais inflamados, com maior risco de novos eventos isquêmicos coronarianos agudos.

A associação de níveis aumentados de IL-6 com um pior prognóstico no período pós-SCASSST está documentada na literatura.^(6-9,11) No estudo de Lindmark e colaboradores⁶ a medida de IL-6 foi realizada em 3.269 pacientes com SCASSST utilizando-se um ponto de corte de 5 ng/L. No grupo de pacientes submetido à terapêutica não invasiva, níveis de IL-6 acima de

5 ng/L foram associados com um aumento da mortalidade em 1 ano quando comparados a pacientes com níveis de IL-6 menor que 5 ng/L (7,9% vs 2,3%) [RR 3,47; 95% IC 1,94-6,21; $p < 0,001$]. Além disso, aqueles que apresentavam IL-6 maior que 5 ng/L tiveram mortalidade de 7,9%, comparada com 2,5% entre aqueles com IL-6 menor que 5 ng/L [RR 3,19; 95% IC 1,77-5,74; $p = 0,001$]. A independência dos níveis de IL-6 como preditor de mortalidade foi avaliada por regressão logística. Níveis aumentados permaneceram significativamente associados com maior mortalidade tanto entre os pacientes submetidos à terapia invasiva [OR 2,08; 95% IC 1,24-3,49; $p = 0,006$] quanto naqueles submetidos a tratamento clínico [OR 2,09; 95% IC 1,31-3,33; $p = 0,002$]. Este estudo evidenciou ainda que a terapia invasiva precoce, em pacientes com níveis maiores de IL-6, acompanhou-se de uma redução absoluta de mortalidade em 1 ano de 5,1% ($p = 0,004$); não sendo o mesmo observado no grupo com níveis de IL-6 mais baixos. Como no presente estudo, não foi verificada qualquer associação entre os níveis de IL-6 com os desfechos de óbito e IAM quando analisados de forma combinada.

Não só desfechos tardios e isolados foram associados aos níveis de IL-6. Biasucci e colaboradores estudaram um grupo de 43 pacientes com angina instável classe III-B de Braunwald,⁹ nos quais foram realizadas duas medidas de IL-6, na admissão e após 48 horas. O grupo de 26 pacientes (G1) que apresentaram desfechos cardiovasculares durante a internação (22 revascularizações de urgência por angina refratária, 1 caso de IAM não fatal, e 3 casos de óbito -2 precedidos por IAM), apresentou níveis de IL-6 na admissão maiores que o grupo formado por 17 pacientes (G2) sem eventos durante a internação. Os níveis de IL-6 diminuíram 13% no primeiro grupo e aumentaram 57% no segundo grupo, no intervalo entre as medidas ($p < 0,01$). Diminuição dos níveis de IL-6 foi observada em 12 pacientes do G1 (71%), e em 3 pacientes do G2 (12%) ($p < 0,001$). Os níveis aumentaram em 4 pacientes do grupo 1 e em 17 pacientes do grupo 2 ($p = 0,011$). O aumento dos níveis de IL-6 apresentaram uma razão de chance de 7 para eventos intra-hospitalares (95% IC 1,3-38; $p = 0,025$) quando ajustado para idade, colesterol, tabagismo, diabete e hipertensão. No estudo que ora se apresenta, não foram observados quer aumento da frequência de desfechos em curto prazo, quer aumento de mortalidade em longo prazo, qual-

quer que tenham sido os valores de IL-6 encontrados.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O preenchimento inadequado de prontuários médicos, o seguimento ambulatorial em outros serviços e a dificuldade por parte de alguns pacientes em informar, por telefone, possíveis desfechos de interesse podem ter subestimado o número de eventos coronarianos agudos no seguimento. No entanto, desfechos como óbito e cirurgia de revascularização dificilmente passariam despercebidos, salvo casos de perda do seguimento. Vale aqui lembrar que 70,3% dos pacientes alcançaram um período de acompanhamento superior a 12 meses.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no que se refere à realização de cirurgia de revascularização miocárdica nos grupos estudados, ao longo do seguimento. A falta de informações a respeito da intensidade do tratamento inicial, especialmente no que se refere ao emprego de angioplastia coronariana transluminal percutânea, bem como a falta de documentação angiográfica da gravidade da doença aterosclerótica no momento da inclusão dos pacientes, pode gerar vieses de confusão, interferindo na análise dos resultados encontrados.

Os resultados apresentados somam-se aos relatos da literatura, uma vez que demonstram que o risco de IAM está aumentado, a longo prazo, em pacientes com altos níveis de IL-6, independentemente de qualquer outro desfecho associado. Concluindo, sugere-se que níveis elevados de IL-6 podem estar associados a um pior prognóstico cardiovascular em suas diversas formas de apresentação e em distintos períodos de acompanhamento. À medida que os determinantes inflamatórios das complicações ateroscleróticas tornem-se melhor conhecidos, rotas fisiopatológicas específicas poderão representar também novos alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Nijm J, Wikby A, Tompa A, et al. Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;95:452-6.
2. Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al. Concentrations of interleukins, interferon, and c-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91:133-6.
3. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin 6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94:874-7.

4. Biasucci LM, Santamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiol.* 2002;50:475-86.
5. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 2004;110:3493-500.
6. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286:2107-13.
7. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002; 252:283-94.
8. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, et al. C-Reactive protein, fibrinogen, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med.* 2001;33:37-47.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999; 99:2079-84.
10. Medeiros AMB. Avaliação da associação entre auto-anticorpos contra lipoproteína de baixa densidade oxidada e síndromes coronarianas agudas [tese], Porto Alegre(RS): PUCRS; 2004.
11. Passoni F, Morelli B, Seveso G, et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation coronary syndromes. *Ital Heart J.* 2002;3:28-33.

Endereço para correspondência:

EDUARDO M. AZEVEDO
Rua Fabricio Pilar, 468/301 - Mont' Serrat
CEP 90450-040, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3332-8405 - 9262-9005
E-mail: eduma79@hotmail.com