

Índice de Inflamação Imune Sistêmica é Preditor de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction

Faysal Saylik¹  e Tayyar Akbulut¹ 

Van Education and Research Hospital - Department of Cardiology,¹ Van – Turquia

Resumo

Fundamento: O índice de inflamação imune sistêmica (SII, systemic immune-inflammation index) tem sido descrito como um novo marcador prognóstico em tumores e doenças cardiovasculares.

Objetivos: Investigar a associação entre eventos cardiovasculares adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST).

Métodos: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo em 843 pacientes com IAMCSST. Os pacientes foram divididos em dois grupos segundo valores medianos de SII. A análise de regressão de Cox foi usada para detectar preditores independentes de eventos adversos cardiovasculares. A melhora na capacidade discriminatória pela adição do SII aos fatores de risco tradicionais – idade, hipertensão, diabetes mellitus, e sexo masculino para eventos adversos maiores foi calculada por estatística *c*, melhora da discriminação integrada (IDI), e melhora na reclassificação. Um valor de *p* bilateral <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O grupo com SII elevado apresentou idade mais avançada que o grupo com SII baixo (61,2±11,2 e 59,2±7,9, respectivamente, *p*=0,002). O grupo com SII elevado apresentou taxas mais altas de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca, revascularização, e eventos cardiovasculares adversos maiores que no grupo com SII baixo. O SII foi um preditor independente de todos os eventos mencionados. A adição do SII aos fatores de risco tradicionais melhorou sua capacidade discriminatória para eventos cardiovasculares. O SII foi superior à razão neutrófilo-linfócito e à razão plaqueta-linfócito para prever eventos adversos cardiovasculares.

Conclusão: O SII foi um preditor independente de eventos adversos maiores em pacientes com IAMCSST e pode ser usado para melhorar a predição de eventos adversos risco, especialmente se combinado com fatores de risco tradicionais.

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Cardiopatias Congênitas; Vasos Coronários.

Abstract

Background: The systemic immune-inflammation index (SII) has been reported as a new prognostic marker in tumors and cardiovascular diseases

Objective: To investigate the association of SII with adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI).

Methods: A retrospective observational study was conducted on 843 patients with STEMI. Patients were divided into two groups based on the median value of SII. Major adverse cardiovascular events were compared between SII groups. Cox regression analysis was used for detecting independent predictors of cardiovascular adverse events. The improvement of discrimination ability by adding SII to the traditional risk factors such as age, hypertension, diabetes mellitus, and male gender for major adverse events was calculated by *c*-statistics, integrated discrimination improvement, and net reclassification improvement. A two-sided *p*-value <0.05 was considered significant.

Correspondência: Faysal Saylik •

Van Education and Research Hospital – Süphan Street, Airway Road, Edremit, 65100, Van – Turquia

E-mail: faysalsaylik@gmail.com

Artigo recebido em 13/05/2021, revisado em 06/07/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210412>

Results: High SII group was older than the low SII group (61.2 ± 11.2 , 59.2 ± 7.9 , respectively, $p=0.002$). The high SII group had higher rates of cardiac death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for heart failure, revascularization, and composite major adverse cardiovascular events than the low SII group. SII was an independent predictor of all events mentioned above. Adding SII to traditional risk factors improved their discrimination ability for cardiovascular events. SII was superior to the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for predicting cardiovascular adverse events.

Conclusion: SII was an independent predictor of major adverse events in patients with STEMI and may be used to improve the prediction of adverse events, especially when combined with traditional risk factors.

Keywords: Myocardial Infarction; Heart Defects, Congenital; Coronary Vessels.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A aterosclerose é a principal causa de doença cardiovascular, e a principal causa de morte em todo o mundo.¹ A presença de inflamação na área aterosclerótica tem um papel crítico na formação e ruptura da placa.² A formação de placa aterosclerótica vulnerável e de trombo, que resulta na interrupção de fluxo sanguíneo coronário, é o mecanismo fisiopatológico primário em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).³ O tratamento de escolha de paciente com IAMCSST é a intervenção coronária percutânea (ICP) primária. Apesar dos avanços no tratamento antitrombótico e nas técnicas de reperfusão, pacientes com IAMCSST ainda têm um prognóstico ruim.

A estratificação de risco precoce de pacientes em alto risco de eventos cardiovasculares adversos futuros é crucial. Estudos prévios mostraram que a inflamação e a trombose foram associadas ao início, progressão, e prognóstico do IAMCSST.⁴ Assim, a descoberta de novos biomarcadores inflamatórios tornou-se um tópico de interesse para detectar pacientes de alto risco e fornecer informações sobre o prognóstico.^{5,6} As plaquetas e os leucócitos exercem papéis importantes no desenvolvimento de aterosclerose e síndromes coronárias agudas. Contagens plaquetárias mais elevadas podem refletir processos inflamatórios destrutivos e estado pró-trombótico.⁷ Os neutrófilos são os primeiros leucócitos a migrar do sangue para o miocárdio lesionado, e contagens de neutrófilos altas foram associadas a uma maior área de infarto, complicações mecânicas, e mortalidade.^{8,9} Por outro lado, os linfócitos controlam a resposta imune, promovendo menor dano do miocárdio.¹⁰ O índice de inflamação imune sistêmica (SII, do inglês *systemic immune-inflammation index*) é um marcador simples, determinado com base nas contagens de neutrófilos, plaquetas, e linfócitos [$SII = (\text{neutrófilo} \times \text{plaqueta}) / \text{linfócito}$] para determinar o estado imune e inflamatório. Recentemente, o SII foi considerado um preditor independente do prognóstico em várias doenças, incluindo tumores e doenças cardiovasculares.^{1,11,12} Nosso objetivo foi investigar a capacidade preditiva do SII para desfechos clínicos adversos em pacientes com IAMCSST após ICP primária.

Materiais e métodos

Um total de 1187 pacientes consecutivos admitidos em nosso hospital com IAMCSST, submetidos à ICP primária entre 2012 e 2020 foram incluídos retrospectivamente no estudo. Desses, foram excluídos 334 pacientes com revascularização

coronária prévia, doença hematológica, oncológica, ou inflamatória, infecção ativa, insuficiência hepática ou renal, doença cardíaca valvular grave, e choque cardiogênico na admissão. Ainda, pacientes com dados faltantes e pacientes cujos dados de seguimento não puderam ser obtidos não foram incluídos. Assim, 843 pacientes participaram do estudo. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008, e aprovado pelo comitê de ética local.

Definições

O diagnóstico de STEMI foi estabelecido com base das diretrizes atualizadas da definição universal de infarto do miocárdio (IM).^{13,14} As características basais, histórias clínicas, dados laboratoriais, e imagens angiográficas dos pacientes foram obtidos do banco de dados do hospital. Todas as amostras sanguíneas dos pacientes foram obtidas na admissão ao departamento de emergência. As análises foram realizadas usando equipamentos de análises hematológicas Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter, FL, EUA), e parâmetros bioquímicos analisados em um aparelho Roche Cobas 6000 c501 (Roche, Mannheim, Germany). O SII foi calculado usando a fórmula $SII = (P \times N) / L$, onde P = contagem total de plaquetas no sangue periférico; N = contagem de neutrófilos; e L = contagem de linfócitos. O clearance de creatinina foi calculado usando a equação de Cockcroft-Gault: $\text{clearance de creatinina} = [140 - \text{idade em anos} \times \text{peso (kg)}] / (72 \times \text{creatinina sérica [mg/dL]})$ para homens e foi corrigido multiplicando por 0,85 para mulheres. Hipertensão (HT) foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em duas ou mais medidas, ou uso atual de drogas anti-hipertensivas. O diagnóstico de diabetes mellitus (DM) foi dado com base na glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia pós-prandial ≥ 200 mg/dL, ou uso de medicamentos antidiabéticos. Foi considerado tabagista o paciente que fumou durante o mínimo de seis meses contínuos no ano anterior. História familiar de doença arterial coronariana (DAC) foi definida como história de DAC em parentes de primeiro grau com idade inferior a 55 anos para mulheres e 65 anos para homens.

Foi realizada angiografia coronariana padrão transradial ou transfemoral, à critério do técnico responsável, usando a técnica de Seldinger. Os pacientes receberam 300 mg de acetilsalicílico, dose de ataque de inibidor de P_2Y_{12} (clopidogrel), e uma dose padrão de heparina não fracionada (70-100 U/kg) antes do procedimento. O uso de bloqueadores de receptor de glicoproteína IIb/IIIa (Tirofiban) foi realizado

a critério do operador. Os angiogramas foram analisados por dois investigadores experientes, cegos a todos os dados clínicos. Fluxo TIMI (trombólise no infarto do miocárdio, ou do inglês *thrombolysis in myocardial infarction*) e o grau de perfusão miocárdica TIMI (TIMI *myocardial perfusion grade*, TMPG) foram avaliados conforme definido anteriormente.¹⁵⁻¹⁷ A ausência de refluxo foi definida como TIMI 0, I e II no angiograma final. A embolização distal foi determinada como um defeito de preenchimento distal novo de um ou mais ramos periféricos da artéria coronária da artéria relacionada ao infarto, com uma oclusão abrupta distal ao local da intervenção coronária.

Acompanhamento

Dados clínicos do acompanhamento foram reunidos a partir do banco de dados do hospital e da farmácia, ou por contato telefônico com pacientes e/ou parentes. Registros hospitalares ou certificados de óbito foram usados para determinar a causa de morte.

Desfechos

O desfecho composto primário foram eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE), que é uma combinação de morte cardiovascular, IM não fatal, e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Mortes por IM, arritmias fatais, parada cardíaca, e mortes atribuídas à insuficiência cardíaca ou a outras condições cardíacas foram classificadas como morte cardiovascular. IM não fatal foi definida como recorrência de dor torácica e/ou alteração no segmento ST no eletrocardiograma, com uma nova elevação dinâmica nos níveis de troponina I e CKMB (aumento > 20% do basal). AVC não fatal foi caracterizado como um bloqueio em um dos vasos que leva sangue para o cérebro, evidenciado por ressonância magnética ou tomografia computadorizada (TC), e um déficit neurológico recente com duração superior a 24 horas.

Análises estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o programa SAS (SAS/STAT, *University Edition*, SAS Institute Inc, NC, EUA). Uma vez que existiam mais de um desfecho e diferentes ponto de corte, os pacientes foram divididos em dois grupos – pacientes com SII alto (>554,9) e pacientes com SII baixo (<554,9), com base na mediana do SII. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em média (intervalo interquartil). Variáveis categóricas foram expressas em números (porcentagens). O teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas entre os grupos, conforme apropriado. O teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foi usado para comparação das variáveis categóricas. O modelo de riscos proporcionais de Cox, com cálculo da razão de risco (HR, *hazard ratio*) foi usado para detectar preditores de eventos adversos em pacientes com IAMCSST test. Incluímos variáveis aos modelos de acordo com os tamanhos dos eventos na análise multivariada de Cox para evitar a superestimação. Para avaliar a melhoria na capacidade discriminatória de ventos adversos em longo

prazo no modelo basal (com os fatores de risco tradicionais – idade, sexo masculino, DM, e HT) com a adição do SII, usamos a estatística de concordância de Harrell com teste de DeLong,¹⁸ calculamos a melhora da discriminação integrada (IDI, *integrated discrimination improvement*), e melhora na reclassificação (NRI, *net reclassification improvement*).¹⁹ Realizamos a análise da curva Característica de Operação do Receptor (ROC, do inglês, *receiver operating characteristic curve*) para determinar o ponto de corte ótimo do SII pelo índice de Youden, e cálculo da área sob a curva (AUC). O Critério de Informação de Akaike (AIC),²⁰ o Critério de Informação Bayesiano (BIC),²¹ o logaritmo da probabilidade (-2LL), e NagelkerkeR² foram usados para avaliar as comparações das capacidades das variáveis – razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaqueta-linfócito (RPL), e SII para prever MACE. Níveis mais baixos de AIC, BIC, e -2LL, e níveis mais altos de NagelkerkeR² indicam um melhor ajuste do modelo.²² A diferença nas taxas de sobrevida livre de eventos entre os grupos segundo SII foi analisada usando a curva de Kaplan-Meier, e o teste de log-rank usado para avaliar significância estatística. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo em todos os testes.

Resultados

Características basais, dados laboratoriais e angiográficos dos 843 pacientes dos grupos SII baixo e SII alto estão descritos na Tabela 1. O grupo com SII alto apresentou idade mais avançada que o grupo com SII baixo ($p=0,002$). A presença de DAC familiar foi maior no grupo com SII alto que no grupo com SII baixo ($p=0,004$). Contagem total de leucócitos, contagem de plaquetas, contagem de neutrófilos, e níveis de LDL colesterol foram mais altos no grupo com SII alto, enquanto a contagem de linfócitos foi mais baixa. Quanto às características angiográficas, observou-se uma maior frequência de presença de mais de dois *stents* implantados, doença de múltiplos vasos, embolização distal, e ausência de refluxo no grupo com SII alto em comparação ao grupo com SII baixo. TMPG e fluxo TIMI foram piores no grupo SII alto que no grupo SII baixo. O grupo SII alto apresentou maiores taxas de angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) ($p=0,002$), e taxas mais baixas de implante direto (sem pré-dilatação) de *stents* ($p=0,008$) que o grupo com SII baixo.

Desfechos clínicos

O período mediano de acompanhamento foi de 34,2 meses (IIQ: 8,6 – 63,9). Os eventos adversos clínicos foram comparados entre os grupos com SII alto e SII baixo (Tabela 2). No seguimento, morte cardíaca, IM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), revascularização, e frequência de MACE foram maiores no grupo com SII alto. Resultados da análise de regressão de Cox são apresentados na Tabela 2. SII elevado foi associado a um risco 3,6 vezes maior de morte cardíaca, risco 2,79 vezes maior de IM não fatal; risco 2,98 vezes maior no AVC não fatal; risco 11,1 vezes maior de internação por ICC, risco 4,11 vezes maior de revascularização (ICP ou cirurgia de bypass da artéria coronária, CABG), e a um risco 8,52

Tabela 1 – Características basais e angiográficas da população estudada segundo o índice de inflamação imune sistêmica (SII)

Variáveis	SII<554,9 (N=421)	SII≥554,9 (N=422)	Valor p
Idade, anos	59,2(7,9)	61,2(11,2)	0,002
Sexo masculino, n (%)	277(65,8)	288(68,3)	0,449
Diabetes, n (%)	90(21,4)	111(26,3)	0,093
Hipertensão, n (%)	131(31,1)	148(35,1)	0,222
Tabagismo, n (%)	129(30,6)	156(36,9)	0,052
Hiperlipidemia, n (%)	154(36,6)	171(40,5)	0,239
História familiar de DAC, n (%)	74(17,6)	108(25,6)	0,005
IMC, Kg/m ²	23,8(22-25,3)	23,7(21,4-26,6)	0,589
Medicação prévia			
AAS, n (%)	98(23,3)	123(29,2)	0,053
iECA/BRA, n (%)	154(36,6)	176(41,7)	0,127
Betabloqueadores, n (%)	147(34,9)	165(39,1)	0,209
Diuréticos, n (%)	37(8,8)	52(12,3)	0,096
Estatinas, n (%)	75(17,8)	94(22,3)	0,106
FEVE, %	42,3(7)	41,6(10,5)	0,256
CLT, 10 ³ mL	7,6(6-8,9)	7,9(6,4-9,7)	0,007
Hemoglobina, mg/dL	14,2(1,1)	14,2(1,7)	0,651
Plaquetas, /mm ³	204,1(173,6-228,7)	243,7(189-279)	<0,0001
Neutrófilos, 10 ³ mL	6,3(5,4-7,8)	6,5(5,4-7,8)	0,004
Linfócitos, 10 ³ /mL	2,7(2-3,3)	2,1(1,3-3,4)	<0,0001
Creatinina sérica, mg/dL	0,9(0,2)	0,9(0,3)	0,825
Colesterol total, mg/dL	171,3(147,1-191,6)	163,4(129,8-204,6)	0,120
LDL colesterol, mg/dL	111,9(102,8-121,5)	117,5(99,7-135,9)	0,006
HDL colesterol, mg/dL	43(36,3-48,5)	40,4(31,5-51,8)	0,057
Triglicerídeos, mg/dL	137,2(98,6-177,7)	129,8(87,9-204,1)	0,858
Glicose, mg/dL	116(29,5)	114,5(37,6)	0,534
Angiografia			
Tempo entre dor e dilatação (balão), h	4,3(2,8-5,5)	4,4(2,5-6,5)	0,152
Número total de stents > II	27(6,4)	82(19,4)	<0,0001
Doença de múltiplos vasos, n (%)	86(20,4)	123(29,2)	0,0034
Comprimento total do stent, mm	23,7(4,1)	23,9(6)	0,598
Procedimento, n (%)			0,0008
Implante direto (sem pré-dilatação)	135(32,1)	101(23,9)	0,008
ACTP + stent	274(65,1)	289(68,5)	NS
Somente ACTP	12(2,8)	32(7,6)	0,002
TMPG>II, n (%)	272(64,6)	228(54)	0,0018
Fluxo TIMI pós-procedimento >III, n (%)	410(97,4)	374(89,6)	<0,0001
Uso de inibidor GpIIb/IIIa, n (%)	41(9,7)	77(18,3)	0,0004
Embolização distal, n (%)	2(0,5)	15(3,6)	0,002
Sem refluxo, n (%)	11(2,6)	48(11,4)	<0,0001
Interrupção da TAPD <30 dias	6(1,4)	11(2,6)	0,224
Interrupção da TAPD <6 meses	22(5,3)	29(6,9)	0,316
Adesão à TAPD por 12 meses	399(94,8)	393(93,1)	0,317

DAC: doença arterial coronariana, IMC: índice de massa corporal, DAC: doença arterial coronariana, AAS: ácido acetilsalicílico, iECA: inibidores de enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador de receptor de angiotensina, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, CTL: contagem total de leucócitos, LDL: lipoproteína de baixa densidade, HDL: lipoproteína de alta densidade, h: horas, ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea, TIMI: trombólise no infarto do miocárdio, TMPG: grau de perfusão miocárdica TIMI, TAPD: terapia antiplaquetária dupla; valores expressos em média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

Tabela 2 – Desfechos clínicos dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) estratificados por índice de inflamação imune sistêmica (SII) e análise de regressão de Cox

Desfechos clínicos	SII < 554,9 N=421	SII ≥ 554,9 N=422	Valor p	Regressão de Cox HR (IC95%)	Valor p
Morte cardíaca	17(4)	46(10,9)	0,0002	3,064(1,754-5,353)	<0,0001 ^a
Infarto do miocárdio não fatal	20(4,8)	54(12,8)	<0,0001	2,787(1,658-4,684)	0,0001 ^b
AVC não fatal	6(1,4)	16(3,8)	0,0312	2,984(1,163-7,654)	0,023 ^c
Hospitalização por ICC	15(3,6)	70(16,6)	<0,0001	11,114(4,137-29,858)	<0,0001 ^d
Revascularização (ICP ou CABG)	57(13,5)	94(22,3)	0,0009	4,113(1,887-8,966)	0,0004 ^e
MACE	41(9,7)	92(21,8)	<0,0001	8,516(4,458-16,268)	<0,0001 ^e

a Ajustado por idade, sexo, hipertensão, diabetes mellitus, lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol

b Ajustado por idade, sexo, hipertensão, diabetes mellitus, LDL colesterol, história familiar de doença arterial coronariana

c Ajustado por idade

d Ajustado por idade, hipertensão, diabetes mellitus, LDL colesterol, sexo, história familiar de doença arterial coronariana, EF (fração de ejeção)

e Ajustado por idade, hipertensão, diabetes mellitus, LDL colesterol, sexo, história familiar de doença arterial coronariana, EF (fração de ejeção), índice de massa corporal, creatinina, glicose

HR: hazard ratio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: bypass da artéria coronária (coronary artery by-pass graft); MACE: eventos cardiovasculares maiores (major adverse cardiovascular events); AVC: acidente vascular cerebral

vezes maior de MACE. Na análise da curva ROC, o ponto de corte de 951,7 para SII apresentou uma sensibilidade de 64,6% e especificidade de 73,6% para discriminação de MACE (AUC = 0,741, $p < 0,0001$). Na comparação ROC, o SII apresentou uma melhor capacidade discriminatória para MACE em comparação a RNL ($p < 0,0001$) e RPL ($p < 0,0001$) (Figura 1). Comparações de desempenho diagnóstico entre RNL, RPL e SII mostraram que o SII apresentou melhor capacidade preditiva para MACE que RNL e RPL (Tabela 3). A curva de sobrevida Kaplan Meier mostrou maior ocorrência de MACE no grupo com SII elevado que no grupo com baixo SII (Figura 2).

Valor preditivo adicional do SII

A adição do SII ao modelo basal com fatores de risco tradicionais (idade, DM, HT, e sexo masculino) melhorou a predição de morte cardíaca, IM não fatal, AVC não fatal, internação por ICC, revascularização, e MACE, conforme demonstrado pela estatística C (Tabela 4). A melhora na capacidade discriminatória pela adição do SII também foi confirmada pelo IDI de 0,0857, com melhora de 49% na pelo aumento significativo no NRI para morte cardíaca, IM não fatal (NRI:0,4936, IDI:0,0743), AVC não fatal (NRI:0,4655, IDI:0,0307), hospitalização por ICC (NRI:0,7183, IDI:0,1448), revascularização (NRI:0,2971, IDI:0,0231), e MACE (NRI:0,4539, IDI:0,1073) (Tabela 4), sugerindo que a adição de SII pode melhorar significativamente a capacidade de predição de eventos adversos em comparação ao uso de somente fatores de risco tradicionais em pacientes com IAMCSST.

Discussão

Este estudo mostrou que pacientes com valores de SII elevados apresentaram maior frequência de morte cardíaca, AVC não fatal, hospitalização por ICC, revascularização, e MACE que pacientes com baixos valores de SII. Ainda, SII

foi um preditor independente desses desfechos adversos. A adição do SII a fatores de risco tradicionais, tais como idade, HT, DM, e sexo masculino, melhorou a capacidade de predição de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com STEMI após ICP primária. Finalmente, o SII foi superior a outros biomarcadores convencionais tais como RNL e RPL na predição de MACE.

O IM é causado pela formação de trombos nas artérias coronárias resultante da ruptura de placas coronárias ou erosão da placa de ateroma.³ O processo inflamatório e a trombose exercem papéis importantes na iniciação e progressão dessa condição.²³ Os neutrófilos emitem armadilhas extracelulares (*neutrophil extracellular traps*, NETs), que foram detectadas nas placas de ateroma e possivelmente têm um papel na formação de placa de aterosclerose e aumento na estabilidade do trombo.²⁴ Zhang et al.²⁵ relataram que a contagem de neutrófilos associou-se independentemente com MACE em pacientes com STEMI.²⁵ Por outro lado, os linfócitos refletem um processo inflamatório calmo e regulado que suprime a resposta imune e menos dano no miocárdio.²⁶ Uma contagem mais baixa de linfócitos foi associada a um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade.²⁷ Quando ativadas, as plaquetas liberam quantidades consideráveis de quimiocinas pró-inflamatórias e citocinas de grânulos alfa, o que leva ao estado imune destrutivo e pró-trombótico. Estudos prévios mostraram uma associação entre contagem de plaquetas e MACE.^{7,28} Biomarcadores derivados desses três tipos celulares foram amplamente investigados e apresentados na literatura como marcadores prognósticos dado ao menor custo e facilidade de obtenção e cálculo. Ainda, estudos com pacientes com IAMCSST têm relatado que tanto a RNL como a RPL são fortes preditores independentes de MACE.^{6,29}

Recentemente, o SII surgiu como um marcador potencial, com base nas células inflamatórias, incluindo neutrófilos, linfócitos, e plaquetas, e tem sido associado a piores

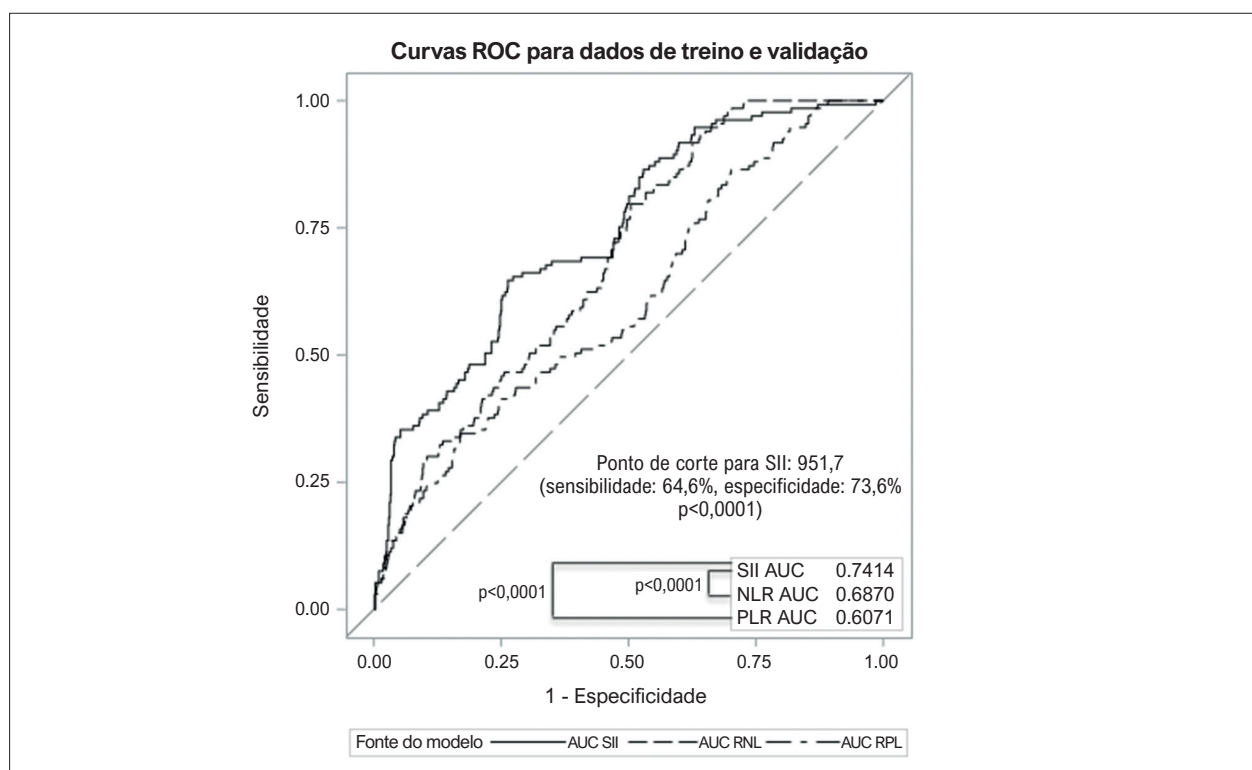


Figura 1 – Comparação de Curvas ROC (Características de Operação do Receptor ou receiver operating characteristic) de índice de inflamação imune sistêmica (SII), razão neutrófilo-linfócito (RNL) e razão plaqueta-linfócito (RPL) para eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST); AUC: área sob a curva.

Tabela 3 – Comparação do desempenho diagnóstico dos preditores para eventos adversos cardiovasculares maiores

Variáveis	-2LL	AIC	BIC	Nagelkarke R ²
SII	665,1	669,1	678,6	0,1367
RNL	707,6	711,6	721,1	0,0551
RPL	713,4	717,4	726,9	0,0434

LL: logaritmo da probabilidade; AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano; RNL: razão neutrófilo-linfócito; RPL: razão plaqueta-linfócito.

desfechos e várias condições.^{1,11,12} Gok et al.³⁰ relataram que o SII associou-se com embolia pulmonar maciça aguda e se mostrou superior a outros índices relacionados à inflamação, semelhante aos nossos resultados no presente estudo. Um estudo prévio de Erdoğan et al.³¹ mostrou uma associação significativa entre SII e gravidade da DAC. O SII foi associado com desfechos ruins no pós-operatório após cirurgia de *bypass* coronário sem circulação extracorpórea.¹² Agus et al.³² relataram que o SII relacionou-se independentemente com mortalidade hospitalar em pacientes com endocardite infecciosa. Além disso, o SII associou-se com desfechos clínicos adversos em pacientes idosos (65-85 anos de idade) com síndrome coronária aguda.³³ Embora esse estudo³³ tenha apresentado resultados similares aos nossos, em nosso estudo, incluímos pacientes adultos de todas as idades, e apresentando somente IAMCSST. Outro estudo

conduzido por Yang et al.¹ propôs que o SII foi um preditor independente de eventos adversos em pacientes com DAC, incluindo pacientes com angina estável, IAMCSST e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST.¹ Em estudos recentes, o SII apresentou melhor valor prognóstico que a RNL e a RPL.³⁴ Para evitar interação e multicolinearidade, nós não incluímos RNL ou RPL nos modelos de regressão com SII. Contudo, de acordo com os estudos mencionados acima, a AUC calculada da análise ROC e as comparações dos ajustes dos modelos incluindo -2LL, AIC, BIC e NagelkarkeR² demonstraram que o SII pode apresentar um melhor ajuste que a RNL e a RPL para estratificação de risco de pacientes com IAMCSST submetidos à ICP primária.

Uma vez que a predição precoce de eventos adversos em pacientes com IAMCSST em alto risco, submetidos à ICP primária, é crucial para as estratégias de tratamento e

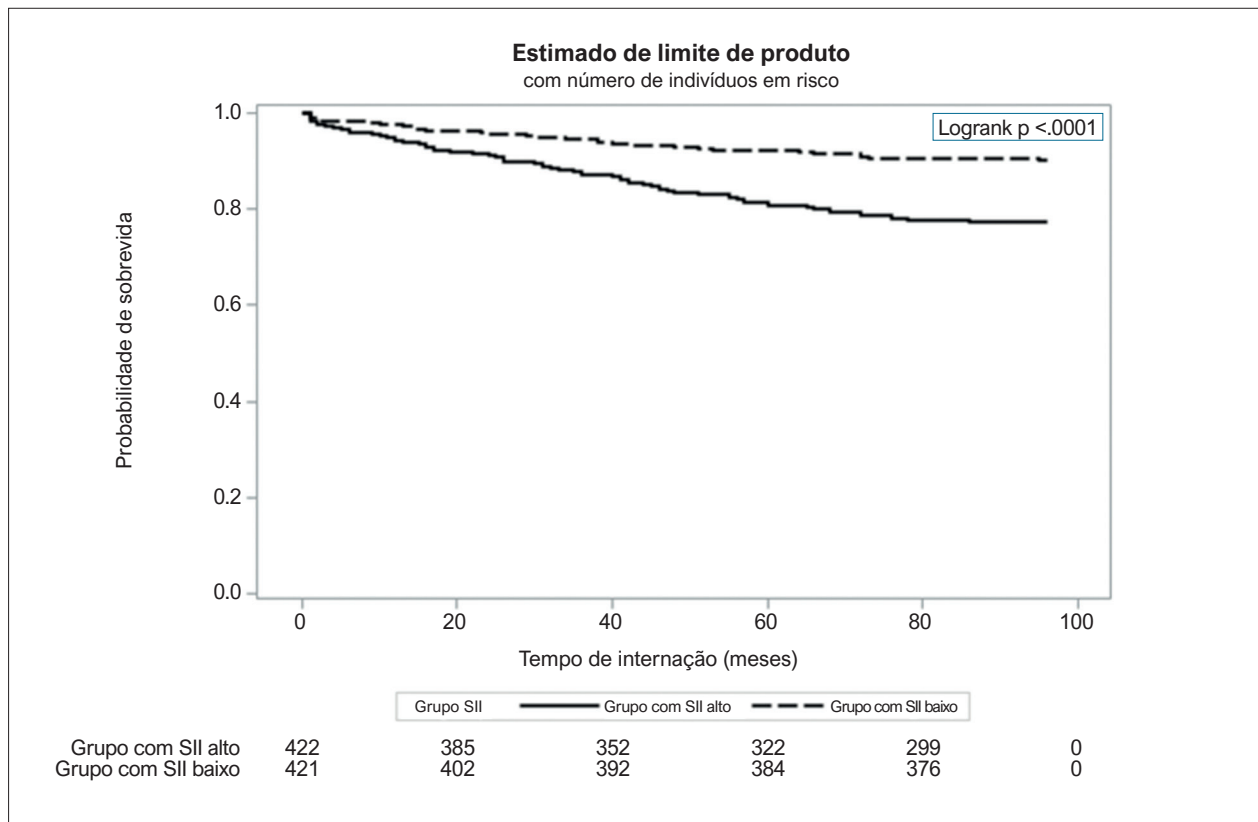


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier dos grupos com índice de inflamação imune sistêmica (SII) alto e SII baixo quanto a eventos cardiovasculares maiores (MACE).

acompanhamento, um SII elevado pode exercer um papel na classificação de risco e tratamento desses pacientes.

As principais limitações do presente estudo foram o tamanho relativamente pequeno da amostra e seu delineamento retrospectivo e unicêntrico. Além disso, coletamos dados de um período de oito anos, a partir de registros hospitalares e, por isso, é possível que tenha ocorrido vies de seleção devido a variáveis de confusão que não foram medidas (afetando eventos adversos), e exclusão de pacientes com variáveis faltantes. As contagens de plaquetas, neutrófilos, e linfócitos foram registradas somente uma vez, na admissão. Medidas durante internação ou acompanhamento não foram registradas, e o impacto das mudanças dessas variáveis sobre eventos cardiovasculares é ainda incerto. Ensaio grandes, randomizados controlados, poderiam fornecer evidências mais claras sobre a capacidade preditiva do SII para eventos adversos em pacientes com IAMCSST.

Conclusão

Neste estudo, um SII elevado apresentou uma reação independente com eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte cardíaca, IM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca, revascularização, e MACE compostos em pacientes com IAMCSST após ICP primária. Além disso, a predição de risco de MACE melhorou com a adição do SII aos fatores de risco tradicionais. SII foi

superior à RNL e à RPL na predição de eventos adversos em pacientes com IAMCSST após ICP primária. O SII é um preditor facilmente calculável que poderia ser usado na detecção de pacientes com IAMCSST em alto risco, submetidos à ICP primária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saylik F, Akbulut T; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Saylik F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 4 – Avaliação de modelos preditivos para eventos adversos cardíacos**

	Estadística C (IC95%)*	NRI (IC95%)	IDI (IC95%)
Morte cardíaca			
Fatores de risco tradicionais	0,704(0,633-0,776)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,780(0,713-0,847)	0,4962(0,2661,0,7264)	0,0857(0,058,0,1133)
Valor p	0,02	0,0002	<0,0001
Infarto do miocárdio não fatal			
Fatores de risco tradicionais	0,641(0,571-0,710)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,757(0,688-0,826)	0,4936(0,2772,0,7101)	0,0743(0,054,0,0946)
Valor p	0,0006	<0,0001	<0,0001
AVC não fatal			
Fatores de risco tradicionais	0,615(0,481-0,750)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,756(0,631-0,881)	0,4655(0,0871,0,844)	0,0307(0,0158,0,0457)
Valor p	0,043	0,031	<0,0001
Hospitalização por ICC			
Fatores de risco tradicionais	0,884(0,852-0,914)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,939(0,918-0,961)	0,7183(0,5413,0,8953)	0,1448(0,1031,0,1865)
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Revascularização (ICP ou CABG)			
Fatores de risco tradicionais	0,923(0,904-0,942)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,931(0,915-0,949)	0,2971(0,1254,0,4687)	0,0231(0,0089,0,0371)
Valor p	0,036	0,0009	0,0014
MACE			
Fatores de risco tradicionais	0,644(0,592-0,696)	Ref	Ref
Fatores de risco tradicionais +SII	0,754(0,703-0,804)	0,4539(0,2806,0,6271)	0,1073(0,0834,0,1311)
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

IDI: melhora da discriminação integrada (integrated discrimination improvement); NRI: melhora na reclassificação (net reclassification improvement); SII: índice de inflamação imune sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: bypass coronário (coronary artery by-pass graft); MACE: eventos cardiovasculares maiores. * Valores p para estatística c: teste DeLong. ** Fatores de risco tradicionais: idade, hipertensão, diabetes mellitus, e sexo masculino. AVC: acidente vascular cerebral.

Referências

1. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicted Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230.
2. Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, Siddique A, Vogt S, Haller RB, et al. Impact of Inflammation on Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14(11):807-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283609350.
3. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, et al. ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):39. doi: 10.1038/s41572-019-0090-3.
4. Chandran S, Watkins J, Abdul-Aziz A, Shafat M, Calvert PA, Bowles KM, et al. Inflammatory Differences in Plaque Erosion and Rupture in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005868. doi: 10.1161/JAHA.117.005868.
5. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with In-Hospital and Long-Term Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(34):e7897. doi: 10.1097/MD.0000000000007897.
6. Cetin EHO, Cetin MS, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, Kisacik HL, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker of In-Hospital and Long-Term Major Adverse Cardiovascular Events in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2016; 67:336-45.
7. Li L, Ma Y, Geng XB, Tan Z, Wang JH, Cui C, Wang HL, Shang XM. Platelet-to-lymphocyte ratio relates to poor prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Mar;33(3):619-24. doi: 10.1007/s40520-020-01555-7.
8. 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 Cardiol.* 2014;30(10):1177-82. doi: 10.1016/j.cjca.2014.05.010.

9. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, Bernardo E, Pun-García A, García-Lunar I, et al. Neutrophil Stunning by Metoprolol Reduces Infarct Size. *Nat Commun.* 2017;8:14780. doi: 10.1038/ncomms14780.
10. Chen C, Cong BL, Wang M, Abdullah M, Wang XL, Zhang YH, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Myocardial Damage and Cardiac Dysfunction in Acute Coronary Syndrome Patients. *Integr Med Res.* 2018;7(2):192-9. doi: 10.1016/j.imr.2018.02.006.
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients After Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
12. Dey S, Kashav R, Kohli JK, Magoon R, ItiShri, Walian A, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Outcome After Elective Off-Pump CABG: A Retrospective, Single-Center Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(8):2397-404. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.092.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):618-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
15. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88. doi: 10.1161/01.cir.93.5.879.
16. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6. doi: 10.1056/NEJM198504043121437.
17. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to Mortality After Administration of Thrombolytic Drugs. *Circulation.* 2000;101(2):125-30. doi: 10.1161/01.cir.101.2.125.
18. Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the Yield of Medical Tests. *JAMA.* 1982;247(18):2543-6.
19. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the Added Predictive Ability of a New Marker: from Area Under the ROC Curve to Reclassification and Beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-72; discussion:207-12. doi: 10.1002/sim.2929.
20. Akaike H. A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974;19:716-23. doi: 10.1109/TAC.1974.1100705.
21. Aho K, Derryberry D, Peterson T. Model Selection for Ecologists: The Worldviews of AIC and BIC. *Ecology.* 2014;95(3):631-6. doi: 10.1890/13-1452.1.
22. Burnham KP, Anderson DR. Practical Use of the Information-Theoretic Approach: Model Selection and Inference. Springer. 1998;75-117.
23. Koganti S, Karanasos A, Regar E, Rakhit RD. Association of Systemic Inflammatory Biomarkers with Morphological Characteristics of Coronary Atherosclerotic Plaque by Intravascular Optical Coherence Tomography. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62(2):101-6. doi: 10.1016/j.hjc.2020.06.008.
24. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res.* 2017;120(4):736-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692.
25. Zhang S, Wan Z, Zhang Y, Fan Y, Gu W, Li F, et al. Neutrophil Count Improves the GRACE Risk Score Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):723-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.035.
26. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, Ergun G, Duran M, Kasapkar HA, et al. Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Angiographic Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):342-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.045.
27. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, Glynn RJ, Dey AK, Libby P, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Incident Atherosclerotic Events: Analyses from Five Contemporary Randomized Trials. *Eur Heart J.* 2021;42(9):896-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1034.
28. Li XT, Fang H, Li D, Xu FQ, Yang B, Zhang R, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio with In-Hospital Major Adverse Cardiovascular Events and the Severity of Coronary Artery Disease Assessed by the Gensini Score in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(4):415-23. doi: 10.1097/CM9.0000000000000650.
29. Machado GP, Araujo GN, Maltauro D, Custodio J, Milan V, Wainstein M. Early vs. Late Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio for the Prediction of Adverse Outcomes in Patients with STEMI Undergoing Primary PCI. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):504-6. doi: 10.36660/abc.20200327.
30. Gok M, Kurtul A. A Novel Marker for Predicting Severity of Acute Pulmonary Embolism: Systemic Immune-Inflammation Index. *Scand Cardiovasc J.* 2021;55(2):91-6. doi: 10.1080/14017431.2020.1846774.
31. Erdoğan M, Erdöl MA, Öztürk S, Durmaz T. Systemic Immune-Inflammation Index is a Novel Marker to Predict Functionally Significant Coronary Artery Stenosis. *Biomark Med.* 2020;14(16):1553-61. doi: 10.2217/bmm-2020-0274.
32. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, Yildirim C, Erturk M, Kalkan AK, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Mortality in Infective Endocarditis. *J Saudi Heart Assoc.* 2020;32(1):58-64. doi: 10.37616/2212-5043.1010.
33. Huang J, Zhang Q, Wang R, Ji H, Chen Y, Quan X, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Clinical Outcomes for Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Med Sci Monit.* 2019;25:9690-701. doi: 10.12659/MSM.919802.
34. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39482. doi: 10.1038/srep39482.

