

Associação de Inflamação e Disfunção Endotelial com Resistência Microvascular Coronariana em Pacientes com Síndrome Cardíaca X

Association of Inflammation and Endothelial Dysfunction with Coronary Microvascular Resistance in Patients with Cardiac Syndrome X

Ming Long, Zhibin Huang, Xiaodong Zhuang, Zena Huang, Yue Guo, Xinxue Liao, Chufan Luo

First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou – China

Resumo

Fundamentos: Embora uma proporção de pacientes com SCX tenha dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) prejudicada em resposta à hiperemia, sugerindo que a disfunção endotelial nestes pacientes pode ser sistêmica e não limitar-se à circulação coronariana, os mecanismos subjacentes que desencadeiam a disfunção endotelial nestes pacientes ainda não são completamente compreendidos.

Objetivos: Avaliar a associação do índice de resistência microcirculatória (IMR) com a disfunção endotelial e a inflamação em pacientes com SCX.

Métodos: Estudaram-se 20 pacientes com SCX e 20 sujeitos de controle emparelhados em idade e gênero. A reserva de fluxo coronariano derivada da termodiluição (RFC) e a IMR foram medidas usando um fio guia com ponta de sensor de temperatura e pressão. A DMF da artéria braquial foi medida utilizando imagens ultrassônicas bidimensionais de alta resolução obtidas com um aparelho de ultrassom Doppler (HDI-ATL 5000, EE.UU.) com transdutor linear de 5 MHz a 12 MHz.

Resultados: Em comparação com os sujeitos de controle, a RFC foi significativamente menor ($2,42 \pm 0,78$ vs $3,59 \pm 0,79$, $p < 0,001$); o IMR foi maior ($32,2 \pm 8,0$ frente a $19,5 \pm 5,5$, $p < 0,001$); a concentração de PCR-as e DMF foi maior ($4,75 \pm 1,62$ frente a $2,75 \pm 1,50$, $5,24 \pm 2,41$ diante de $8,57 \pm 2,46$, $p < 0,001$) em pacientes com SCX. A escore de Duke (ED) se correlacionou positivamente com RFC e DMF ($0,489$ e $0,661$, $p < 0,001$), foi negativa para IMR e PCR-as ($-0,761$ e $-0,087$, $p < 0,001$) em pacientes com SCX.

Conclusões: O principal achado neste estudo é que o ED medido em pacientes com SCX esteve associado a PCR-as e DMF. Por outra parte, os efeitos independentes da tolerância ao exercício podem piorar significativamente a DMF e a PCR-as em pacientes com SCX especialmente, é particularmente importante que a DMF se associou negativamente com a RIM. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(5):397-403)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Endotélio / fisiopatologia; Inflamação; Artéria Braquial.

Abstract

Background: Although a proportion of CSX patients have impaired brachial artery flow-mediated dilatation (FMD) in response to hyperemia, suggesting that endothelial dysfunction in these patients may be systemic and not just confined to the coronary circulation; the underlying mechanisms triggering endothelial dysfunction in these patients are still incompletely understood.

Objectives: To assess the association of the index of Microcirculatory Resistance (IMR) with endothelial dysfunction and inflammation in patients with CSX.

Methods: We studied 20 CSX patients and 20 age and gender-matched control subjects. Thermodilution-derived coronary flow reserve (CFR) and IMR were measured using a pressure-temperature sensor-tipped guidewire. Brachial artery FMD was measured using high-resolution, two-dimensional ultrasound images obtained with a Doppler ultrasound device (HDI-ATL 5000, USA) with a 5 MHz to 12 MHz linear-array transducer.

Results: Compared with in control subjects, CFR was significantly lower (2.42 ± 0.78 vs. 3.59 ± 0.79 , $p < 0.001$); IMR was higher (32.2 ± 8.0 vs. 19.5 ± 5.5 , $p < 0.001$); the concentration of hs-CRP and FMD was higher (4.75 ± 1.62 vs. 2.75 ± 1.50 ; 5.24 ± 2.41 vs. 8.57 ± 2.46 , $p < 0.001$) in CSX patients. The Duke treadmill score (DTS) was correlated positively to CFR and FMD (0.489 and 0.661 , $p < 0.001$), it was negative to IMR and hsCRP (-0.761 and -0.087 , $p < 0.001$) in CSX patients.

Conclusions: The main finding in this study is that the DTS measured in patients with CSX was associated to hsCRP and FMD. Moreover, the independent effects of exercise tolerance can significantly impair FMD and hsCRP in CSX patients; especially it is particularly important to whom where FMD was associated negatively with IMR. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(5):397-403)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Endothelium / physiopathology; Inflammation; Brachial Artery.

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

Correspondência: Ming Long •

58 Zhongshan Rd II. 510080, Guangzhou – China

E-mail: longming@mail.sysu.edu.cn

Artigo recebido em 27/01/2017, revisado em 30/05/2017, aceito em 05/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170149

Embora se tenham informado múltiplas anormalidades fisiopatológicas na síndrome cardíaca X (SCX), a disfunção endotelial generalizada e a inflamação são aceitas como principais mecanismos fisiopatológicos.¹ Tem se proposto que como resultado da disfunção endotelial, a vasodilatação coronariana reduzida e a constrição arterial anormal se produzem em pacientes com SCX.² Também se demonstrou que a dilatação dependente do endotélio e a independente estão prejudicadas na SCX. Masci et al.³ demonstraram que uma proporção de pacientes com SCX tem dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) prejudicada em resposta à hiperemia, o que sugere que a disfunção endotelial nestes pacientes pode ser sistêmica e não se limitar à circulação coronariana. Porém, os mecanismos subjacentes que desencadeiam a disfunção endotelial nestes pacientes ainda não são bem compreendidos. Estudos têm demonstrado que a piora da DMF da artéria braquial se associa significativamente com elevadas concentrações de PCR-as em pacientes com SCX.⁴ Estes tinham um papel importante para a inflamação na modulação das respostas microvasculares coronárias em pacientes com SCX.⁵

O Índice de Resistência Microcirculatória (IMR) é medido no pico de hiperemia, eliminando a variabilidade do tom vascular e da hemodinâmica em repouso. Com os recentes avanços tecnológicos, agora é possível medir a pressão enquanto se estima o fluxo coronariano com um único fio guia com sensor de temperatura e pressão.⁶ Portanto, IMR é um método facilmente disponível, quantitativo e reproduzível, baseado em fios guia para avaliar de forma invasiva a função microvascular coronariana independente da artéria epicárdica no laboratório de cateterismo cardíaco.^{7,8}

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação de IMR com a disfunção endotelial e inflamação em pacientes com SCX.

Métodos

Protocolo do estudo e população

O presente estudo prospectivo se realizou no Departamento de Cardiologia, o Primeiro Hospital Afiliado da Universidade Sun Yat-sen. Inscreveram-se 20 pacientes SCX (grupo SCX) que cumpriram os critérios diagnósticos de SCX no presente estudo como segue:⁵ (1) história típica de angina de esforço; (2) teste de exercício ergométrico positivo; e (3) artérias coronárias epicárdicas angiograficamente normais sem irregularidades mínimas.

Este estudo foi nossa série de pesquisa sobre disfunção microvascular coronariana, e por primeira vez demonstramos diretamente um aumento da resistência microvascular em pacientes com SCX na amostra de pequeno tamanho de nosso estudo anterior.⁹

O grupo de controle consistiu em 18 sujeitos de idade e gênero emparelhados que foram encaminhados para angiografia coronariana diagnóstica devido ao desconforto torácico atípico, com um teste negativo da cinta ergométrica e artérias coronárias completamente normais em a angiografia.

Os sujeitos com qualquer um dos seguintes quadros clínicos foram excluídos deste estudo: outras formas específicas de doença cardíaca (por exemplo, angina variante, cardiomiopatias e cardiopatia valvular ou congênita), qualquer anomalia regional do movimento da parede no ecocardiograma de repouso, fração de ejeção menor que 50, fibrilação auricular ou bloqueio de ramo esquerdo em ECG, hipertensão não controlada ($> 160/100$ mmHg) o diabetes mellitus (glicose plasmática de jejum > 7.0 mmol/L e/o glicose pós-prandial > 11.0 mmol/L), distúrbios sistêmicos e insuficiência hepática ou renal.

O Comitê de Ética do hospital aprovou o protocolo do estudo e cada sujeito deu seu consentimento informado por escrito para o estudo.

Angiografia coronariana

Em todos os participantes do estudo, a angiografia coronariana seletiva se realizou utilizando a técnica padrão de Judkins. As artérias coronárias se visualizaram em planos oblíquos esquerdo e direito com angulações cranial e caudal. A injeção de meio de contraste (Iopromide, Ultravist-370, Schering AG, Berlim, Alemanha) se realizou mediante um injetor automático, a uma velocidade de 5 ml/s para a coronariana esquerda e de 3 ml/s para a coronariana direita.

Todos os medicamentos antiangina e anti-ischêmicos, exceto a nitroglicerina sublingual, foram suspensos durante ao menos uma semana antes do exame. Todos os angiogramas coronarianos foram analisados por dois pesquisadores experientes independentes e só os angiogramas com contornos visualmente lisos, sem irregularidades na parede se aceitaram como normais.

Medições intracoronárias de termodiluição

Depois da angiografia coronariana, se calibrou um fio guia de pressão coronariana (PressureWire-4, Radi Medical Systems, Wilmington, Massachusetts) fora do corpo, se igualou à pressão do cateter guia com o sensor localizado no óstio do cateter guia e depois se avançou até que o sensor se localizou no terço distal da artéria coronariana descendente anterior esquerda, mantendo a distância do transdutor a 7 ~ 10 cm da ponta guia.

Com o software disponível comercialmente (Radi Medical Systems), fio guia de pressão pode atuar como termistor proximal detectando mudanças na resistência elétrica dependente da temperatura. O sensor da ponta do fio guia mede simultaneamente a pressão e a temperatura e pode atuar assim como termistor distal. O tempo de trânsito da solução salina a temperatura ambiente injetada em uma artéria coronariana pode determinar-se mediante uma técnica de termodiluição.⁵ Administraram-se três injeções de solução salina (3 ml, temperatura ambiente) na artéria coronariana, e se mediu o tempo de trânsito médio de referencia (bTmn). Administrou-se adenosina intravenosa (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) para induzir hiperemia máxima em estado estacionário, depois se administraram três injeções mais de solução salina (3 ml, temperatura ambiente) e se mediu o tempo de trânsito hiperémico médio (hTmn). Realizaram-se medições simultâneas da pressão aórtica média (Pa, mediante cateter guia) e da pressão arterial distal média

(Pd, mediante fio guia de pressão) nos estados de repouso e máximo hiperémico. RFC se calculou como bTmn dividido por hTmn. A IMR se calculou como a pressão coronariana distal à hiperemia máxima dividida pela inversa de hTmn. A reserva de fluxo fracionada (FFR) se calculou pela relação de Pd/Pa na hiperemia máxima.

Medição da DMF na artéria braquial

A DMF da artéria braquial se mediu utilizando uma técnica estandardizada.¹⁰ Todos os sujeitos foram estudados pela manhã, em abstinência de álcool, cafeína e alimentos durante 12 h antes do teste. O diâmetro da artéria se mediu utilizando imagens ultrassônicas bidimensionais de alta resolução obtidas com um dispositivo de ultrassom Doppler (HDI-ATL 5000, EE.UU.) com um transdutor linear de 5 MHz a 12 MHz. A artéria braquial direita se escaneou em uma secção longitudinal, aproximadamente 3 cm a 5 cm por encima do cotovelo direito. Os ajustes de profundidade e ganância se otimizaram para identificar a interfase de parede lúmen-a-vaso. Também se utilizou um monitor ECG integrado com a máquina de ultrassom. Quando se obteve uma imagem ótima da artéria braquial, se marcou a superfície da pele e se manteve o braço na mesma posição ao longo do estudo. Após a medição do diâmetro da artéria braquial basal, um torniquete pneumático colocado ao redor do antebraço distal à artéria alvo foi inflado para uma pressão de 250 mmHg e a inflação foi mantida durante 5 min. A hiperemia reativa na artéria braquial se induziu então por deflação rápida do manguito. Realizou-se uma segunda exploração continuamente durante 60 s antes e 120 s depois da deflação do manguito. As imagens de ultrassom foram gravadas usando vídeo digital. O diâmetro da artéria braquial se mediu desde a interfase anterior à posterior entre a média e a adventícia a uma distância fixa. O diâmetro meio se calculou a partir de quatro ciclos cardíacos sincronizados usando os picos da onda R no ECG. Todas as medições se registraram na diástole final para evitar possíveis erros resultantes da distensibilidade arterial variável. A vasodilatação máxima se observou 60 s depois da liberação do manguito. A DMF se calculou como a mudança porcentual no diâmetro da artéria desde a linha de base à hiperemia reativa. Todas as avaliações ecográficas foram realizadas pelo mesmo radiologista cego.

Medidas da proteína C-reativa sérica de alta sensibilidade

As amostras de sangue se centrifugaram imediatamente a 2000 g durante 10 min, e o soro se armazenou a -80°C para análise posterior de marcadores bioquímicos. O nível de PCR-as se mediu a 550 nm mediante um ensaio imunoturbidimétrico com aumento de partículas (Orion Diagnostic, EE.UU.) em um analisador Hitachi 7170A (Hitachi, Japão). O limite inferior de detecção do método é de 0,125 mg/l. A variação inter-ensaio foi de 0,14% e 2,1% com valores meios de 8,20 mg/L e 0,31 mg/L, respectivamente; os coeficientes de variação intra-ensaio foram de 0,13% e 2,3% com valores meios de 8,21 mg/L e 0,30 mg/L, respectivamente. Uma concentração de PCR-as > 3 mg/L se considerou anormal como se sugeriu previamente.¹¹

Análise estatística

A análise estatística se realizou com o software SPSS 13.0. Os dados se expressaram como média \pm desvio padrão a menos que se especifique o contrário. As variáveis categóricas se apresentaram utilizando o número absoluto e sua proporção. As variáveis contínuas entre os grupos se compararam mediante o teste *t* de Student pareado. As proporções se compararam mediante o teste exato de Fisher quando a frequência esperada foi < 5, no caso contrário se aplicou o teste do qui-quadrado. Se os dados seguiam uma distribuição normal, se utilizou o teste *t* de Student de duas amostras independentes; no caso contrário, se utilizou um teste de Wilcoxon pareado. A análise de correlação de Pearson se utilizou para testar as relações univariadas. Considerou-se que a significância se atingia para valores de *p* bicaudal < 0,05.

Resultados

População do estudo e demografia clínica em dois grupos de pacientes

Os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes para o uso de medicamentos em ambos grupos estão documentados na tabela 1. Os dois grupos foram similares em quanto a idade, sexo, altura, peso, fatores de risco cardiovascular, pressão arterial, frequência cardíaca e função ventricular esquerda. Não houve diferenças nas características para o uso de medicamentos entre estes dois grupos.

Comparações de RFC, IMR e FFR entre grupos

Não houve diferenças significativas na duração do exercício entre os grupos. A IMR derivada da termodiluição podia ser facilmente medida em todos os casos estudados. RFC e IMR foram significativamente menores no grupo de SCX que no grupo de controle, e os valores de FFR não foram diferentes nos dois grupos. Os valores médios de RFC e IMR foram $2,42 \pm 0,78$ vs. $3,59 \pm 0,79$ e $32,2 \pm 8,0$ vs. $19,5 \pm 5,5$, enquanto que FFR ($0,95 \pm 0,02$ e $0,94 \pm 0,03$) não mostraram diferenças (*p* > 0,05 para todas as comparações) (Tabela 2).

Relações entre PCR-as, DMF, IMR e ED

Nos pacientes com SCX, a ED se correlacionou negativamente com a TMI (*r* = -0,761, *p* < 0,001) e positivamente com a DMF (*r* = -0,661, *p* = 0,002) com RFC (*r* = 0,489, *p* = 0,029), avaliando as correlações do umbral isquêmico miocárdico com IMR e RFC, se encontrou que a duração do exercício se correlacionou positivamente com a DMF (*r* = 0,448, *p* = 0,048) com RFC (*r* = 0,599; *p* = 0,005) e negativamente a IMR (*r* = -0,604; *p* = 0,005), porém, a ED e a duração do exercício não foram relevantes com PCR-as (*r* = -0,087, *p* = 0,716 e *r* = 0,016, *p* = 0,948) e FFR (*r* = -0,309, *p* = 0,761 e *R* = -0,091, *p* = 0,703). É importante destacar que a DMF se associou negativamente com a IMR (*r* = -0,869, *p* < 0,001). O duplo produto se correlacionou significativamente com PCR-as (*r* = -0,502; *p* = 0,024) e não se correlacionou significativamente com a DMF (*r* = 0,328, *p* = 0,158), RFC (*r* = 0,429, *p* = 0,059) -0,399, *p* = 0,082), e FFR (*r* = 0,015, *p* = 0,951) (Tabela 3).

Tabela 1 – Dados demográficos clínicos em pacientes com síndrome cardíaca X e controles

Variável	Grupo CSX (n = 20)	Grupo Controle (n = 20)	Valor de p*
Idade, a	53,6 ± 9,8	54,7 ± 10,0	0,727
Sexo masculino, n (%)	5 (25,0%)	6 (30,0%)	0,709
Altura, cm	162,0 ± 8,0	161,9 ± 7,5	0,968
Peso, kg	63,2 ± 7,6	62,3 ± 8,3	0,730
Fatores de risco, n (%)			
Hipertensão sistêmica	10 (50,0%)	7 (35,0%)	0,312
Diabetes mellitus	5 (25,0%)	4 (20,0%)	0,690
Hipercolesterolemia	4 (20,0%)	6 (30,0%)	0,441
Fumantes	2 (10,0%)	3 (15,0%)	0,614
Antecedentes familiares de doença coronariana	3 (15,0%)	2 (10,0%)	0,614
Pressão arterial sistólica, mmHg	127,8 ± 12,2	125,9 ± 12,6	0,622
Pressão arterial diastólica, mmHg	73,7 ± 10,2	73,8 ± 6,9	0,971
Frequência cardíaca de repouso, batimentos/min	70,5 ± 7,5	68,2 ± 8,7	0,376
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	58,9 ± 7,6	60,3 ± 6,8	0,555
Uso de medicação, n (%)			
Aspirina	16 (80,0%)	16 (80,0%)	1,000
Estatinas	12 (60,0%)	9 (45,0%)	0,317
Betabloqueadores	11 (55,0%)	7 (35,0%)	0,180
Inibidores da ECA e/ou ARB	4 (20,0%)	6 (30,0%)	0,441

Os valores se apresentam como número de pacientes (%) ou média ± DP. ACE: enzima conversora da angiotensina; ARB: bloqueador do receptor da angiotensina II; (*) teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Comparações da fisiologia coronária e resultados do teste de exercícios em pacientes cardíacos com síndrome cardíaca X e controles

Variável	Grupo CSX (n = 20)	Grupo Controle (n = 20)	Valor de p*
RFC	2,42 ± 0,78	3,59 ± 0,79	< 0,001
IMR	32,2 ± 8,0	19,5 ± 5,5	< 0,001
RFF	0,95 ± 0,02	0,94 ± 0,03	0,470
Duração do exercício (minutos)	7,60 ± 2,30	9,20 ± 2,86	0,059
Exercício induzido neto			
Desvio do segmento ST (milímetros)	1,85 ± 0,75	0,25 ± 0,25	< 0,001
Índice de angina de esforço	0,45 ± 0,69	0,00 ± 0,00	0,006
Double produto (mmHg.bpm)	26051 ± 6177	27366 ± 5247	0,472
ED	-2,2 ± 7,7	8,1 ± 3,3	< 0,001
Soro PCR-as, mg/L	4,75 ± 1,62	2,75 ± 1,50	< 0,001
DMF Braquial, %	5,24 ± 2,41	8,57 ± 2,46	< 0,001

Os valores são dados como média ± DP. RFC: reserva de fluxo coronariano; IMR: índice de resistência microvascular; RFF: reserva de fluxo fracionada; ED: Escore de Duke; Bpm: batimentos por minuto; DMF: dilatação mediada pelo fluxo; (*) teste de Mann-Whitney.

No grupo controle, a ED, a duração do exercício e o duplo produto não estavam correlacionados com PCR-as, DMF, RFC, IMR e FFR.

Discussão

No nosso estudo anterior, primeiramente encontramos que a disfunção microvascular coronariana em pacientes com SCX

estava representada pelo aumento da TMI e a alteração de RFC. Para o estudo adicional, o principal achado neste estudo é que o ED medido em pacientes com SCX estava associado a PCR-as e DMF. Um achado secundário interessante é que o duplo produto se correlacionou significativamente com PCR-as.

O IMR é um índice quantitativo, reproduzível, independente da doença coronariana epicárdica e específico para a

Tabela 3 – Correlação de Pearson entre PCR-as, DMF, IMR e ED em pacientes com síndrome cardíaca X e controles

Variável	Grupo SCX (coeficiente de correlação)			Grupo controle (coeficiente de correlação)		
	ED (Valor de p)	Duração do exercício (Valor de p)	Duplo produto (Valor de p)	ED (Valor de p)	Duração do exercício (Valor de p)	Duplo produto (Valor de p)
RFC	0,489* (0,029)	0,599* (0,005)	0,429 (0,059)	0,241 (0,307)	-0,126 (0,598)	0,229 (0,332)
IMR	-0,761* (0,000)	-0,604* (0,005)	-0,399 (0,082)	0,156 (0,511)	0,053 (0,823)	-0,258 (0,272)
RFF	-0,073 (0,761)	0,091 (0,703)	0,015 (0,951)	0,143 (0,548)	0,252 (0,284)	0,293 (0,210)
hsCRP, mg/L	-0,087 (0,716)	0,016 (0,948)	-0,502* (0,024)	-0,006 (0,980)	-0,072 (0,763)	-0,430 (0,058)
DMF, %	0,661* (0,002)	0,448* (0,048)	0,328 (0,158)	-0,254 (0,279)	-0,092 (0,701)	0,036 (0,880)

RFC: reserva de fluxo coronariano; IMR: índice de resistência microvascular; RFF: reserva de fluxo fracionada; ED: Escore de Duke; Bpm: batimentos por minuto; DMF: dilatação mediada por fluxo; (* $p < 0,05$, Teste estatístico realizado: análise de regressão linear e coeficiente de correlação de Pearson).

microcirculação. Nossos estudos prévios sugeriram que o IMR pode ser um índice mais superior e fiável que reflita a função microcirculatória coronariana. Os pacientes com SCX costumam ser fortemente sintomáticos e difíceis de manejar, o que afeta os sistemas microvasculares e aumenta o tônus vascular. No nosso estudo anterior, a disfunção microvascular coronariana em pacientes com SCX se associou com aumento da RIM, temos documentado ademais que a DMF se associou negativamente com a RIM. Foi sugerido que a disfunção microvascular coronariana é causada por uma correlação entre a disfunção endotelial microvascular coronariana e a dilatação vascular periférica. Nossos resultados também estão de acordo com os dados de Tondi et al.,¹² que informaram da DMF em pacientes com síndrome cardíaca X.

Vários estudos demonstraram que a disfunção endotelial e a inflamação podem ser mecanismos fisiopatológicos de pacientes com SCX e nossos resultados foram completamente consistentes com essas opiniões.^{13,14} Fatores de risco cardiovasculares tradicionais, resistência à insulina¹⁵ e deficiência de estrogênio¹⁶ têm sido altamente prevalentes em pacientes com SCX e provavelmente contribuem para a disfunção microcirculatória nesses pacientes. Por outra parte, Ong et al.,⁴ confirmaram uma correlação significativa entre obesidade e DMF, assim como com as concentrações de PCR-as, e sugeriram que a obesidade contribui para inflamação de baixo grau e piora da DMF em pacientes com SCX. Outros estudos confirmaram que o compromisso do balanço entre tPA, PAI-1 endotelina-1 e ON, o aumento do tônus simpático, a reserva de fluxo coronário anormal e o espasmo microvascular foram possivelmente um dos mecanismos da SCX.¹⁷⁻²² O nível de proteína C reativa em pacientes com dor torácica e artérias coronárias normais se correlaciona com a frequência e duração da dor torácica e a extensão da depressão do segmento ST nos testes de esforço e a monitorização ambulatorial.²³ Verma et al.,²⁴ relataram que a CRP recombinante humana inibe diretamente a diferenciação, sobrevivência e função das células progenitoras endoteliais em concentrações conhecidas por prever resultados vasculares adversos. Portanto, a maior extensão da inflamação observada em pacientes com SCX pode reduzir os níveis das células progenitoras endoteliais e sua função na circulação sanguínea, o que resulta em uma capacidade de reparação atenuada da vasculatura. Nossos dados apoiaram estes achados donde PCR-as se correlacionou significativamente com ED e duplo

produto em pacientes com SCX, e se sugeriu que a tolerância ao exercício pode associar-se significativamente à PCR-as em pacientes com SCX. Isto sugere que a função endotelial vascular inflamada danificada, que afeta ainda mais a função de reserva microvascular cardíaca, influiu na tolerância ao exercício em pacientes com SCX.

A DMF é um índice não invasivo da função endotelial e da saúde vascular nos seres humanos. Durante as últimas décadas, uma grande quantidade de evidencia acumulada tem indicado que uma DMF prejudicada é detectável nos pacientes com SCX, o que sugere uma anomalia generalizada na função vascular.¹¹ Nossos dados também demonstram o mesmo resultado, a DMF se associou com IMD e refletiu a função microvascular nos pacientes com SCX. Masci et al.,³ mostraram que estes pacientes com menor resposta à DMF tinham uma maior probabilidade de ter defeitos de perfusão miocárdica transitórios na tomografia computadorizada de emissão de fóton único de tálio-201. Ademais, Lekakis et al.²⁵ sugeriram que os pacientes com SCX tiveram uma DMF da artéria braquial significativamente mais baixa em resposta à hiperemia que os controles saudáveis. Também foi demonstrado que a disfunção microvascular coronariana, assim como a disfunção endotelial da artéria periférica em SCX podem estar associadas com elevadas concentrações de PCR.

Limitações do estudo

Este é um estudo observacional prospectivo desenhado para demonstrar de forma invasiva a disfunção microvascular coronariana em pacientes com SCX. A limitação primária foi o número comparativamente pequeno de pacientes, mas os critérios diagnósticos que adotamos estavam bem caracterizados, incluindo só os pacientes com angiografia coronariana completamente normal, angina de peito induzida pelo esforço e teste de esforço positivo, o que resultou em uma incidência relativamente baixa de SCX. Em segundo lugar, não excluímos sujeitos com fatores de risco cardiovascular tradicionais, tais como hipertensão, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e tabagismo, que também podem influir na função vascular e conduzir a DMF. Porém, os pacientes SCX foram estritamente emparelhados a um grupo controle, sem diferenças entre os grupos na demografia clínica e nos fatores de risco cardiovascular, o que reforça nossos achados.

Conclusão

A principal descoberta neste estudo é que o ED medido em pacientes com SCX estava associado com PCR-as e DMF. Além disso, os efeitos independentes da tolerância ao exercício podem prejudicar significativamente a DMF e a PCR-as associada em pacientes com SCX especialmente, e é particularmente importante para aqueles em que a DMF estava associada negativamente ao IMR.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Long M, Huang Z, Liao X, Luo C; Obtenção de dados: Long M, Huang Z, Luo C; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Long M, Zhuang X; Obtenção de financiamento: Long M, Huang Z, Liao X; Redação do manuscrito: Long M, Huang Z, Liao X, Luo C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual importante: Long M, Liao X, Luo C; Supervisão: Long M, Guo Y, Liao X.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Guangdong Science and Technology Foundation e parcialmente financiado pelo Guangdong Natural Science Foundation.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ming Long pela First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University.

Referências

1. Rasmi Y, Rouhrazhi H, Khayati-Shal E, Shirpoor A, Saboori E. Association of endothelial dysfunction and cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* in patients with cardiac syndrome X. *Biomed J*. 2016;39(5):339-345. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.010.
2. Naidu OA, Rajasekhar D, Latheef SA. Assessment of endothelial function by brachial artery flow mediated dilatation in microvascular disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:40. doi: 10.1186/1476-7120-9-40.
3. Masci PG, Laclaustra M, Lara JG, Kaski JC. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1478-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.02.018.
4. Ong P, Sivanathan R, Borgulya G, Bizrah M, Iqbal Y, Andoh J, et al. Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome X). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(3):239-44. doi: 10.1007/s10557-012-6382-4.
5. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(6):660-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.12.011.
6. Melikian N, Kearney MT, Thomas MR, De Bruyne B, Shah AM, MacCarthy PA. A simple thermodilution technique to assess coronary endothelium-dependent microvascular function in humans: validation and comparison with coronary flow reserve. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2188-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehm269.
7. Kobayashi Y, Fearon WF, Honda Y, Tanaka S, Pargaonkar V, Fitzgerald PJ, et al. Effect of sex differences on invasive measures of coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1433-41. doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.045.
8. Martínez GJ, Yong AS, Fearon WF, Ng MK. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation. *Coron Artery Dis*. 2015;26 Suppl 1:e15-26. doi: 10.1097/MCA.0000000000000213.
9. Luo C, Long M, Hu X, Huang Z, Hu C, Gao X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):43-8. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000953.
10. Van Brackle CH, Harris RA, Hallow KM. Exposure-response modeling of flow-mediated dilation provides an unbiased and informative measure of endothelial function. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(5):1292-1303. doi: 10.1152/jappphysiol.00734.2016
11. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108(24):2993-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF.
12. Tondi P, Santoliquido A, Di Giorgio A, Sestito A, Sgueglia GA, Flore R, et al. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(9):1074-7. PMID: 22013731.
13. Sestito A, Lanza GA, Di Monaco A, Lamendola P, Careri G, Tarzia P, et al. Relation between cardiovascular risk factors and coronary microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(5):322-7. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283406479.
14. Hurst T, Olson TH, Olson LE, Appleton CP. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. *Am J Med*. 2006;119(7):560-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.07.009.
15. Assali AR, Jabara Z, Shafer Z, Solodky A, Herz I, Sclarovsky E, et al. Insulin resistance is increased by transdermal estrogen therapy in postmenopausal women with cardiac syndrome X. *Cardiology*. 2001;95(1):31-4. PMID: 11385189.
16. Chen YX, Luo NS, Lin YQ, Yuan WL, Xie SL, Nie RQ, Wang JF. Selective estrogen receptor modulators promising for cardiac syndrome X. *J Postgrad Med*. 2010;56(4):328-31. doi: 10.4103/0022-3859.70936.
17. Grabczewska Z, Thews M, Góralczyk K, Kubica J. Endothelial function in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Kardiol Pol*. 2007;65(10):1199-206. PMID: 17979048.
18. Li JJ, Wang Y, Nie SP, Li Q, Li YS, Huang Y, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, decreases plasma inflammatory markers and endothelin-1, improve exercise-induced ischemia and subjective feelings in patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol*. 2007;122(1):82-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.031.
19. Sen N, Tavil Y, Erdamar H, Yazici HU, Cakir E, Akgül EO, et al. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(5):371-9. PMID: 19819787.

20. Asbury EA, Collins P. Cardiac syndrome X. *Int J Clin Pract*. 2005;59(9):1063-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00593.x.
21. Cemin R, Erlicher A, Fattor B, Pitscheider W, Cevese A. Reduced coronary flow reserve and parasympathetic dysfunction in patients with cardiovascular syndrome X. *Coron Artery Dis*. 2008;19(1):1-7. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282f18e8d.
22. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):207-14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.009.
23. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1468-74. PMID: 12742283.
24. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109(17):2058-67. doi: 10.1161/01.CIR.0000127577.63323.24.
25. Lekakis J, Papamichael C, Anastasiou H, Alevizaki M, Desses N, Souvatzoglou A, et al. Endothelial dysfunction of conduit arteries in insulin-dependent diabetes mellitus without microalbuminuria. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):164-8. PMID: 9217886.