

Avaliação da Relação entre Níveis de Adropina e Circulação Colateral Coronária em Pacientes com Síndrome Coronariana Crônica

Assessment of the Relationship Between the Adropin Levels and the Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Coronary Syndrome

Hasan Akkaya,¹ Ertuğrul Emre Güntürk,¹ Fulya Akkaya,² Uğur Karabıyık,¹ İneyet Güntürk,³ Samet Yılmaz¹

Departamento de Cardiologia, Universidade Niğde Ömer Halisdemir, Hospital Acadêmico e de Pesquisa da Faculdade de Medicina,¹ Niğde – Turquia
Associação de Hospitais Públicos do Ministério da Saúde,² Niğde – Turquia

Departamento de Bioquímica, Universidade Niğde Ömer Halisdemir, Escola de Saúde Zübeyde Hanım,³ Niğde – Turquia

Resumo

Fundamento: A circulação colateral coronária (CCC) proporciona um fluxo sanguíneo alternativo a tecido miocárdico exposto a isquemia e ajuda a preservar as funções miocárdicas. A produção endotelial de óxido nítrico (NO) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foram apontados como os fatores mais importantes no desenvolvimento da CCC. A adropina é um hormônio peptídico responsável pela hemostasia energética, e é conhecida por seus efeitos positivos no endotélio por NO e VEGF.

Objetivo: O objetivo deste estudo é investigar a associação entre adropina e a presença de CCC em pacientes com síndrome coronariana crônica (SCC)

Métodos: Um total de 102 pacientes com SCC, que tinham oclusão total de pelo menos 1 artéria coronária epicárdica importante, foram incluídos no estudo e foram divididos em dois grupos: o grupo de pacientes (n: 50) com CCC ruim (Rentrop 0-1) e o grupo de pacientes (n: 52) com CCC boa (Rentrop 2-3). O nível de significância adotado para a análise estatística foi 5%.

Resultados: Os níveis médios de adropina identificados foram $210,83 \pm 17,76$ pg/mL e $268,25 \pm 28,94$ pg/mL nos grupos com CCC ruim e boa, respectivamente ($p < 0,001$). Detectou-se que os níveis de adropina têm correlação com as razões neutrófilo-linfócito ($r: 0,17$, $p: 0,04$) e com os escores de Rentrop ($r: 0,76$, $p < 0,001$), e correlação negativa com idade ($r: -0,23$, $p: 0,01$) e com os escores Gensini ($r: -0,19$, $p: 0,02$). O nível de adropina é um preditor independente da boa evolução da CCC (RC: 1.12, IC 95%: (1,06–1,18), $p < 0,001$).

Conclusão: Este estudo sugere que os níveis de adropina podem ser um fator associado à de CCC em pacientes com SCC.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Aterosclerose; Peptídeos; Adropina; Coronariopatias; Circulação Colateral Coronária; Diagnóstico por Imagem; Angiografia Coronária.

Abstract

Background: Coronary collateral circulation (CCC) provides an alternative blood flow to myocardial tissue exposed to ischemia and helps to preserve myocardial functions. Endothelial-derived nitric-oxide (NO) production and vascular endothelial growth factor (VEGF) have been suggested as the most important factors in the development of CCC. Adropin is a peptide hormone responsible for energy hemostasis, and is known for its positive effects on the endothelium through NO and VEGF.

Objective: The aim of this study is to investigate the association between adropin and the presence of CCC in patients with chronic coronary syndrome (CCS).

Methods: A total of 102 patients with CCS, who had complete occlusion of at least one major epicardial coronary artery, were included in the study and were divided into two groups: the group of patients (n:50) with poor CCC (Rentrop 0-1) and the group of patients (n:52) with good CCC (Rentrop 2-3). The level of significance adopted in the statistical analysis was 5%.

Results: Mean adropine levels were found as 210.83 ± 17.76 pg/mL and 268.25 ± 28.94 pg/mL in the poor and good CCC groups, respectively ($p < 0.001$). Adropin levels proved to be positively correlated with neutrophil-to-lymphocyte ratios ($r:0.17$, $p:0.04$) and the rentrop scores ($r:0.76$, $p < 0.001$), and negatively correlated with age ($r:-0.23$, $p:0.01$) and Gensini scores ($r:-0.19$, $p:0.02$). Adropin level is a strong independent predictor of good CCC development (OR:1.12, 95% CI:(1.06–1.18), $p < 0.001$).

Correspondência: Hasan Akkaya •

Niğde Ömer Halisdemir University – Cardiology - Bor yolu üniversite kampüsü tıp fakültesi Niğde Nigde Turkey 51240 – Turquia

E-mail: drhakkaya@hotmail.com, hakkaya@ohu.edu.tr

Artigo recebido em 10/07/2021, revisado em 13/12/2021, aceito em 26/01/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210573>

Conclusion: *This study suggests that adropin levels may be a possible factor associated with the presence of CCC in CCS patients.*

Keywords: *Acute Coronary Syndrome; Atherosclerosis; Peptides; Adropin; Coronary Artery Diseases; Coronary Collateral Circulation; Diagnostic Imaging; Coronary Angiography.*

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

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é uma doença caracterizada pelo estreitamento ou a oclusão das artérias coronárias, geralmente devido a aterosclerose. Ela é a principal causa de morte em homens e mulheres em todo o mundo, e sua incidência aumenta com a idade.¹ Na síndrome coronariana crônica (SCC), os sintomas podem variar com o tempo devido a fatores como consumo de oxigênio miocárdico, stress emocional, ou variações de temperatura. Além disso, a SCC está associada à estabilidade ou quiescência da placa aterosclerótica.¹

A adropina é um hormônio peptídico composto de setenta e seis aminoácidos que é codificada pelo “gene associado à homeostase energética (ENHO)”. O termo “adropina” derivou-se das palavras em Latim “aduro” e “pinquis”, se refere a um agente que promove a queima de gordura.² Os efeitos da adropina nas doenças cardíacas foram sugeridas por vários mecanismos. Entretanto, seus efeitos nas funções endoteliais foram aceitos como seu principal mecanismo. A adropina aumenta a expressão de eNOS, que é o responsável principal pela produção de NO. Paralelamente, a deficiência de adropina foi associada à redução da biodisponibilidade de NO endotélio.³ Além disso, relatou-se que a adropina inibe a agregação de plaquetas,⁴ proliferação do músculo liso,⁵ adesão endotelial de leucócitos e monócitos⁶ e oxidação do LDL.⁷ A disfunção endotelial caracterizada pela deficiência de NO endotelial é um preditor independente do surgimento de DAC. Sabe-se que a adropina é eficiente no metabolismo de NO. Concordantemente, foram demonstrados seus efeitos positivos nas funções endoteliais,⁸ e baixos níveis de adropina foram associados a disfunção endotelial.^{8,9} Além disso, demonstrou-se que pacientes com síndrome X têm níveis mais baixos de adropina em comparação a indivíduos saudáveis.¹⁰

A adropina ativa o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2) e vias de fosfatidilinositol-3-fosfato quinase no endotélio da parede do vaso, e contribui para a secreção do óxido nítrico (NO) aumentando a atividade da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS). A literatura relata que a adropina levou indiretamente à vasodilatação na parede do vaso, e que a injeção de adropina sintética em um tecido, no qual a isquemia se desenvolveu, levou à cura do tecido por reperfusão.⁸

A literatura também demonstra que o desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio miocárdico e a demanda de oxigênio resultante de estenose da artéria coronária ou oclusão da artéria coronária aumenta a evolução de circulação colateral coronária (CCC). A formação de CCC ocorre na forma de “angiogênese”, que ocorre novamente pelo surgimento de novos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes, ou “arteriogênese”, que ocorre como resultado do crescimento e da maturação de canais de anastomose que existem entre as artérias existentes desde o nascimento.¹¹

A tecnologia atual não permite a medição não invasiva de CCC em seres humanos. Portanto, a maneira mais fácil de se avaliar a CCC é pela avaliação visual das artérias colaterais usando-se a angiografia coronária, que pode ser feita em um método semiquantitativo, conforme descrito por Rentrop et al.¹²

Há muitos estudos disponíveis na literatura sobre os fatores que afetam a CCC. Entretanto, não estudos em que o efeito dos níveis de adropina na CCC tenham sido tratados, apesar de haver vários estudos conduzidos em anos anteriores que demonstraram a função protetiva da adropina na estrutura e função endoteliais. Considerando o mencionado acima, pela primeira vez, neste estudo, a adropina é investigada quanto à possibilidade de ser um fator associado à presença de CCC do ponto de vista patofisiológico em indivíduos portadores de SCC.

Métodos

Foram incluídos neste estudo 102 pacientes que passaram por AC devido a SCC entre março de 2017 e março de 2020 em Niğde Ömer Halisdemir University Hospital (centro único), prospectivamente. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo de pacientes com CCC ruim (Rentrop 0-1) (n: 50) e o grupo de pacientes com CCC boa (Rentrop 2-3) (n: 52), com base em escores de Rentrop.

Pacientes com SCC, que tinham oclusão total de pelo menos uma artéria coronária epicárdica na angiografia coronária, foram incluídos no estudo, enquanto pacientes que tiveram síndrome coronária aguda nos últimos 6 meses, operação de by-pass de artéria coronária anterior (CABG), doença de válvula cardíaca moderada a grave, insuficiência renal aguda/crônica, níveis de TFG (taxa de filtração glomerular estimada) <30 ml/min, insuficiência hepática, qualquer malignidade conhecida, sintomas de insuficiência cardíaca [NYHA (New York Heart Association) classe 3 ou 4], obstrução pulmonar crônica moderada/grave, qualquer doença infecciosa aguda/crônica, e doenças inflamatória ou reumatológica aguda/crônica, foram excluídos deste estudo.

Pacientes cujos níveis de pressão arterial identificados foram >140/90 mm/Hg resultantes de medições repetidas ou que foram identificados como usuários de medicamentos anti-hipertensivos foram considerados pacientes portadores de hipertensão, enquanto que pacientes cujos níveis de glicemia plasmática em jejum identificados foram >126 mg/dL como resultados de medições repetidas ou que foram identificados como usuários de medicamentos antidiabetes foram considerados pacientes portadores de diabetes mellitus.

As amostras de sangue foram coletadas de forma venosa depois de pelo menos 10 horas de jejum, e, em seguida, foram centrifugadas rapidamente a 1000 g e 4 °C por 10 minutos. O soro sanguíneo resultante foi armazenado a -80 °C para análise bioquímica. As concentrações de adropina foram

estudadas duas vezes usando um kit ELISA comercialmente disponível (Fankew, Shanghai Kexing Trading Co., Ltd, China). Identificou-se que os coeficientes inter- e intraensaio da variação estavam abaixo de 9% e 10% respectivamente.

Todos os pacientes passaram por ecocardiograma transtorácico realizado pelo mesmo cardiologista, e sua fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson.

Os valores de índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2) dos pacientes foram calculados dividindo-se seus pesos por suas alturas ao quadrado.

Avaliações angiográficas

As imagens angiográficas foram avaliadas por dois cardiologistas experientes usando os sistemas Picture Archiving and Communication. Dois cardiologistas tomaram uma decisão conjunta no caso de lesões limitrofes.

Os escores de Gensini foram calculados com base no grau de estenose angiográfica. Dessa forma, foi atribuído 1 ponto para estenose 0-25%, foram atribuídos 2 pontos para estenose 25-50%, foram atribuídos 4 pontos para estenose 50-75%, foram atribuídos 8 pontos para estenose 75-90%. Foram atribuídos 16 pontos para estenose 90-99%, e foram atribuídos 32 pontos para lesão de 100% (oclusão total). Esses escores foram multiplicados pelo coeficiente definido para cada artéria coronária principal e todos os pontos de segmento [artéria descendente anterior esquerda: 5, segmento proximal da artéria descendente anterior (ADA): 2,5, segmento médio da ADA: 1,5, segmento apical da ADA: 1, primeiro ramo diagonal: 1, segundo ramo diagonal: 0,5, segmento proximal da artéria circunflexa (Cx) na presença da dominância da artéria coronária direita (ACD): 2,5, segmento distal da artéria Cx: 1, ramo marginal obtuso: 1, ramos pósterio-lateral: 0,5, segmento proximal da ACD: 1, segmento médio da ACD: 1, segmento dista da ACD: 1, e artéria descendente posterior: 1].¹³

A classificação de Rentrop é feita com base na angiografia coronária. Assim, casos sem fluxo colateral da artéria coronária com um fluxo sanguíneo, para a artéria completamente ocluída, foram avaliadas como grau 0, casos com preenchimento nos ramos laterais da artéria ocluída, mas sem enchimento no seguimento epicárdico, foram avaliados como grau 1, casos com enchimento parcial do segmento epicárdico foram avaliados como grau 2, e casos com enchimento colateral total do vaso epicárdico foram avaliados como grau 3.¹²

Análise estatística

O pacote do software SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences Version 23.0) foi usado para conduzir as análises estatísticas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar o padrão de distribuição dos dados de pesquisa. Variáveis numéricas com distribuição normal foram expressas em termos de média \pm desvio padrão (DP)), enquanto variáveis numéricas sem distribuição normal foram expressas em termos de mediana e faixa interquartil (FIQ). As variáveis categóricas foram resumidas como números e porcentagens e comparadas entre os grupos usando-se o teste qui-quadrado. As variáveis que apresentaram distribuição normal entre os

grupos foram comparadas usando-se o teste t de Student não pareado, e aquelas não têm distribuição normal foram comparadas usando-se o teste U de Mann Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Análises de regressão logística univariada e multivariada foram realizadas para identificar preditores independentes de CCC boa. O teste de correlação de Spearman foi realizado para definir a correlação entre o nível de adropina e outros parâmetros. A curva de característica de operação do receptor (ROC) foi usada para revelar a sensibilidade, a especificidade e o valor de corte ideal do nível de adropina que pode ser usado para prever a CCC boa.

Resultados

Um total de 102 pacientes, dos quais 50 tinham CCC ruim e 52 tinham CCC boa, foram incluídos no estudo. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos de pacientes com CCC ruim ou boa com relação a sexo, idade, IMC, condição de tabagismo, diabetes mellitus (DM), hipertensão, níveis de pressão arterial, frequências cardíacas, FEVE e medicamentos usados (Tabela 1).

As características laboratoriais dos grupos são apresentadas na Tabela 2. Os níveis de adropina identificados foram significativamente diferentes, em $210,83 \pm 17,76$ pg/mL e $268,25 \pm 28,94$ pg/mL nos grupos com CCC ruim e boa, respectivamente. Os dois grupos não variaram significativamente em nenhum dos outros parâmetros laboratoriais.

As características angiográficas coronárias dos grupos de pacientes são apresentadas na Tabela 3. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de acordo com a localização das artérias coronárias ocluídas. Os escores Gensini médios dos grupos com CCC ruim e boa identificados foram significativamente diferentes, em $104,3 \pm 18,9$ e $95,3 \pm 14,4$, respectivamente. Também não houve diferenças entre os grupos em termos da doença arterial coronariana principal esquerda, doenças multivasculares e lesões de bifurcação.

Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os níveis de adropina e os valores de IMC, frequências cardíacas, níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), condição de tabagismo, presença de DM, presença de hipertensão, colesterol total, níveis de HDL, triglicérides e LDL. Observou-se uma correlação significativa e moderadamente positiva entre os níveis de adropina e as razões neutrófilo-linfócito (NLR); no entanto, observou-se uma correlação significativa e fortemente positiva entre os níveis de adropina e os escores de Rentrop. Por outro lado, observou-se uma correlação significativa e moderadamente negativa entre os níveis de adropina e idade e escores de Gensini (Tabela 4) (Figura 1).

Foi realizada a análise de curva ROC para avaliar o papel do nível de adropina na previsão de CCC boa (Figura 2). A análise de ROC revelou que um valor de corte de $276,25$ pg/mL em termos de nível de adropina previu a CCC boa com sensibilidade de 91% e especificidade de 96% (área ROC = $0,952$, $p < 0,001$).

Conforme mostrado na Tabela 2, os níveis de adropina eram mais altos no grupo com CCC boa, e, portanto, foram realizadas análises para determinar se o nível de adropina

Tabela 1 – Características clínicas da população do estudo

	CCC ruim (n: 50)	CCC boa (n: 52)	Valor de p
Masculino, n (%)	35 (70)	38 (73)	0,80
Idade, anos, média (DP)	60,47 (8,06)	59,04 (8,96)	0,47
IMC, média (DP), kg/m ²	24,28 (1,61)	24,12 (1,62)	0,67
Fumante, n (%)	15 (30)	26 (50)	0,11
DM, n (%)	15 (30)	16 (31)	0,94
Hipertensão, n (%)	10 (20)	13 (25)	0,79
Pressão arterial sistólica, média (DP), mm Hg	122,77 (10,32)	125,87 (11,24)	0,22
Pressão arterial diastólica, média (DP), mm Hg	74,37 (8,50)	74,65 (8,63)	0,88
Frequência cardíaca, média (DP), bat/min	76,93 (13,95)	76,69 (13,61)	0,94
FEVE, (%), média (DP)	55,80 (8,18)	53,77 (8,12)	0,28
Uso de estatinas, n (%)	10 (20)	11 (21,1)	0,78
Uso de β-bloqueadores, n (%)	11 (22,2)	13 (25)	0,88
Uso de nitrato, n (%)	3 (6)	3 (5,7)	0,93
Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, n (%)	9 (18)	8 (15,3)	0,74
Uso de bloqueador de receptor de angiotensina, n (%)	11 (22,2)	7 (13,5)	0,22
Uso de bloqueador dos canais de cálcio, n (%)	10 (20)	7 (13,5)	0,53

CCC: circulação colateral coronária; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

Tabela 2 – Características laboratoriais da população do estudo

	CCC ruim (n: 50)	CCC boa (n: 52)	Valor de p
Nível de adropina, média (DP), pg/mL	210,83 (17,76)	268,25 (28,94)	<0,001
Proteína C reativa de alta sensibilidade, mediana (FIQ), mg/L	3,55 (0,93)	3,40 (0,93)	0,68
Glicemia jejum, média (DP), mg/dl	117,03 (33,83)	123,80 (44,09)	0,48
Hemoglobina glicada, média (DP), %	6,40 (1,19)	6,39 (1,02)	0,97
Colesterol total, média (DP), mmol/L	187,90 (25,30)	194,23 (28,34)	0,31
HDL, média (DP), mmol/L	43,73 (5,57)	44,33 (6,17)	0,67
Triglicérides, mediana (IQR), mmol/L	154,00 (50,85)	163,50 (47,20)	0,73
LDL, média (DP), mmol/L	108,50 (28,20)	110,92 (29,60)	0,72
Creatinina, média (DP), mg/dL	1,14 (0,15)	1,13 (0,16)	0,71
Hemoglobina, média (DP), g/L	14,56 (0,94)	14,25 (1,09)	0,19
Largura de distribuição de glóbulos vermelho, média (DP), %	12,79 (1,01)	12,61 (1,14)	0,47
Leucócitos, média (DP), x 10 ⁹ /L	8,34 (1,65)	8,36 (1,44)	0,95
Neutrófilos, média (DP), x 10 ⁹ /L	6,31 (1,94)	6,21 (1,44)	0,78
Linfócitos, média (DP), x 10 ⁹ /L	1,75 (0,44)	1,70 (0,43)	0,57
NLR, média (DP), %	3,92 (1,64)	3,89 (1,56)	0,76
Plaqueta, média (DP), x 10 ⁹ /L	241,90 (41,35)	225,04 (39,80)	0,07

CCC: circulação colateral coronária; DP: desvio padrão; NLR: razões neutrófilo-linfócito.

pode ser usado como preditor independente da evolução de boa CCC. Os resultados da análise de regressão logística univariada indicaram que o nível de adropina era um fator independente e forte da evolução da CCC boa. Identificou-se que score de Gensini, doença multivascular, oclusão de ADA e oclusão de ACD eram preditores independentes da evolução da CCC boa também. Além disso, os resultados da análise de

regressão logística multivariada, que foi ajustada quanto aos possíveis fatores de confusão, tais como, IMC, frequência cardíaca, colesterol total, e lipoproteína de baixa densidade (LDL), revelaram que não só os níveis de adropina, mas também o escore de Gensini, a doença multivascular, oclusão de ADA e oclusão de ACD eram preditores independentes da evolução da CCC boa (Tabela 5).

Tabela 3 – Achados angiográficos coronários da população do estudo

	CCC ruim (n: 50)	CCC boa (n: 52)	Valor de p
Oclusão de ADA, n (%)	15 (30)	12 (23,1)	0,51
Oclusão de Cx, n (%)	15 (30)	16 (30,8)	0,93
Oclusão de ACD, n (%)	18 (36)	24 (46,2)	0,44
Escore de Gensini, média (DP)	104,3 (18,9)	95,3 (14,4)	0,007
Doença arterial coronariana esquerda principal, n (%)	3 (6)	2 (3,8)	0,08
Doença multivascular, n (%)	23 (46)	21 (40,4)	0,65
Lesões de bifurcação, n (%)	10 (20)	8 (15,4)	0,14
Escore de Rentrop 0, n (%)	18 (36)		
Escore de Rentrop 1, n (%)	32 (64)		
Escore de Rentrop 2, n (%)		31 (59,6)	
Escore de Rentrop 3, n (%)		21 (40,4)	

CCC: circulação colateral coronária; ADA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circumflexa; ACD: artéria coronária direita; DP: desvio padrão.

Tabela 4 – Correlação entre nível de adropina e outras variáveis da população do estudo

	r	Valor de p
Idade	-0,23	0,01
IMC	-0,10	0,55
Frequência cardíaca	0,12	0,43
Proteína C reativa de alta sensibilidade	0,04	0,84
Hemoglobina glicada	0,69	0,56
Fumante	0,33	0,16
DM	0,06	0,85
Hipertensão	0,09	0,51
Colesterol total	0,10	0,81
HDL	-0,14	0,45
Triglicérides	0,25	0,34
LDL	0,09	0,76
NLR	0,17	0,04
Escore de Gensini	-0,19	0,02
Escore de Rentrop	0,76	<0,001

IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; NLR: razões neutrófilo-linfócito.

Discussão

Este é o primeiro estudo em que a relação entre níveis de adropina e CCC foi investigada em pacientes diagnosticados com SCC. O principal achado deste estudo foi que os níveis de adropina eram mais baixos no grupo com CCC ruim que no grupo com CCC boa. Além disso, observou-se uma correlação positiva entre os níveis de adropina e os valores de NLR e escores de Rentrop; no entanto, observou-se uma correlação negativa entre os níveis de adropina e idade e escores de Gensini. Ademais, a regressão logística e as análises de ROC indicaram que a adropina era um preditor independente da evolução de CCC boa. Além do nível de adropina, identificou-se que outros fatores, tais como, score de Gensini, presença de doença multivascular, oclusão de

ADA e oclusão de ACD eram preditores independentes da evolução da CCC boa também.

A CCC ocorre quando os vasos coronários se estreitam em 70% ou mais.¹⁴ Os vasos colaterais resultantes têm tamanho entre 20-200 μ m e paredes finas. A densidade dos vasos colaterais formados varia entre espécies, e é moderada nos seres humanos.¹⁵ Esses vasos são a via alternativa de suprimento de sangue para o miocárdio isquêmico. Os vasos de CCC geralmente são fechados e não funcionais. Entretanto, quando ocorre a diferença de pressão como resultado da estenose coronária, os vasos rudimentares se abrem rapidamente.¹⁴

As artérias coronárias colaterais ajudam a manter as funções miocárdicas, oferecendo um fluxo sanguíneo alternativo ao

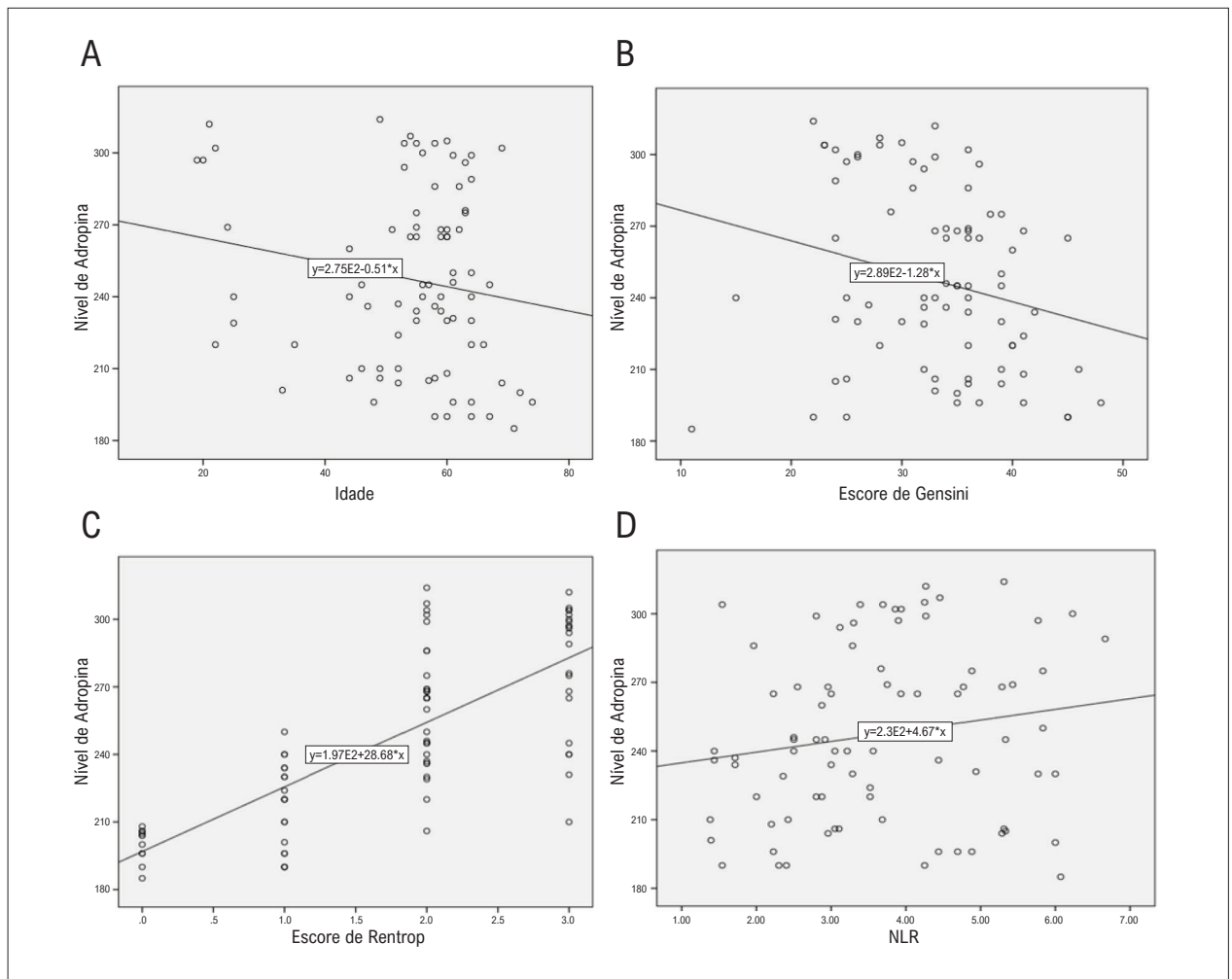


Figura 1 – Gráficos de dispersão mostrando a relação entre níveis de adropina e a) Idade ($r: -0,23$, $p: 0,01$); b) Escore de Gensini ($r: -0,19$, $p: 0,02$); c) Escore de Rentrop ($r: 0,76$, $p: <0,001$); d) NLR ($r: 0,17$, $p: 0,04$).

tecido miocárdico isquêmico esquerdo por DAC oclusiva. Geralmente é a isquemia que ocasiona um excesso de artérias colaterais. Entretanto, mesmo aquelas sem DAC têm artérias colaterais em excesso, já que a CCC existente pode se mostrar insuficientes durante o exercício, apesar de fornecer o sangue necessário para o miocárdio em repouso. Várias variáveis angiográficas de clínicas independentes foram associadas ao grau de CCC na literatura. Em pacientes com DAC, o momento da oclusão,¹⁶ a localização da lesão, a gravidade da estenose coronária, e a duração da angina¹⁷ afetam o grau de CCC; enquanto, em indivíduos saudáveis, a hipertensão e a frequência cardíaca em repouso¹⁸ afetam o grau de CCC;

A importância clínica da CCC é que ela protege as funções miocárdicas,¹⁹ limita a dimensão do infarto²⁰ e afeta positivamente a remodelação ventricular,²¹ particularmente durante o infarto agudo do miocárdio. Além disso, já se relatou na literatura que a CCC reduziu parcialmente a incidência de choque cardiogênico concomitante.²²

Recentemente, sugeriu-se que os fatores mais importantes na evolução da CCC são produção endotelial de NO e VEGF. Sabe-

se que NO e VEGF aumentam a angiogênese, especialmente em vasos colaterais coronários, e contribuem para a maturação das artérias coronárias.²³ Demonstrou-se que a adropina aumenta VEGFR-2 em células endoteliais, e, como resultado, demonstrou-se que ela também aumenta a expressão de mRNA eNOS e proteína eNOS, via Akt (transformação da cepa Ak), que é quinase proteína B, e ERK $\frac{1}{2}$ (quinase proteína regulada por sinal extracelular $\frac{1}{2}$) também.⁸ Portanto, fica óbvio que as colaterais coronárias vão amadurecer mais por VEGFR-2. Na realidade, neste estudo clínico, observou-se uma correlação positiva e significativa entre os escores de Rentrop, o que indica colaterais coronárias, e os níveis de adropina, corroborando os achados do estudo celular mencionado acima.

Demonstrou-se uma relação entre DAC e níveis baixos de adropina; e entre os escores SYNTAX (do inglês *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery* - Sinergia entre intervenção coronária percutânea com Taxus e cirurgia cardíaca), de Gensini e de Friesinger e níveis séricos de adropina apresentaram uma correlação negativa nos pacientes do grupo com DM tipo 2.²⁴ Sugere-se que níveis

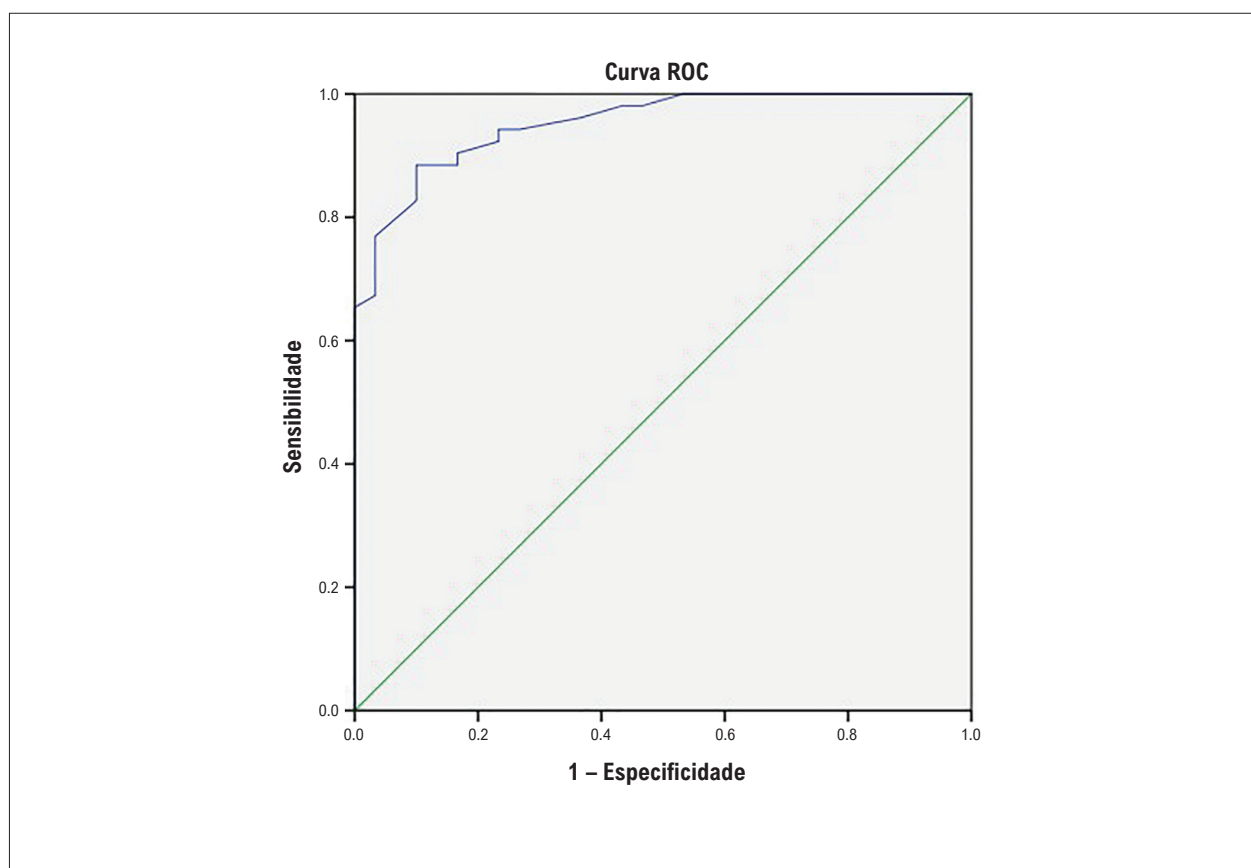


Figura 2 – Análise de característica de operação do receptor (ROC) quanto ao nível de adropina para prever boa circulação colateral coronária.

baixos de adropina sérica são um preditor independente da aterosclerose coronária²⁴ e a patência dos enxertos venosos após a operação de CABG.²⁵ Em comparação, neste estudo, de forma similar aos achados de outros estudos mencionados acima, uma correlação moderadamente negativa foi identificada entre os scores de Gensini e os níveis de adropina. Entretanto, neste estudo, pacientes com DM tipo 2 representavam 30,5% (30% no grupo com CCC ruim, 31% no grupo com CCC boa) do grupo do estudo. Além disso, os pacientes que passaram por CABG não foram incluídos neste estudo.

Vários estudos sugeriram que há uma relação inversa entre envelhecimento e níveis de adropina, e que essa redução dos níveis de adropina pode ser um dos fatores pequenos de desencadeiam DAC, cujo aumento com a idade não é conhecido.^{9,24} Outro estudo também demonstrou que o efeito de vasodilatação mediada por eNOS e induzida por adropina diminui com a idade.²⁶ Comparativamente, neste estudo, assim como em achados de outros estudos mencionados acima, observou-se uma correlação significativa moderada entre níveis de adropina e idade na direção negativa.

Não há dúvidas de que a NLR está associada à inflamação e que a inflamação tem um papel nas DAC. Para dar um exemplo, um estudo realizados com pacientes de SCC crônica, a NLR média foi identificada como $5,0 \pm 5,1$ no grupo com progressão de aterosclerose, e como $3,2 \pm 3,0$ no grupo sem progressão, e esse achado foi atribuído à correlação entre

progressão de aterosclerose e aumento da NLR.²⁷ Além dos fatores de risco clássicos associados, a NLR demonstrou estar associada à prevalência de DAC bem como à complexidade das lesões.²⁸ Em outro estudo controlado, valores altos de NLR demonstraram ser um bom preditor de escores de Gensini no grupo de pacientes com SCC. Valores de NLR acima de 2,04 demonstraram ter previsto eficientemente a presença de DAC.²⁹ Na verdade, outro estudo demonstrou que valores de NLR previram as oclusões crônicas totais dos pacientes.³⁰ Foi relatada uma correlação entre evolução de CCC boa e NLR no grupo de pacientes com oclusão total crônica concomitante.³¹ Em comparação, neste estudo, ao contrário aos achados respectivos relatados na literatura, não se identificou que a NLR foi diferente entre os grupos com CCC ruim e boa, porém detectou-se uma correlação com níveis de adropina. Considera-se que essa discrepância entre tal resultado deste estudo e os respectivos resultados relatados na literatura se devem ao baixo número de pacientes incluídos neste estudo.

Limitações do estudo

Há várias limitações a este estudo. Primeiramente, o número de pacientes incluídos neste estudo foi limitado, e, segundo, não houve grupo de controle composto de indivíduos com artérias coronárias normais. Portanto, seria benéfico replicar o estudo com um grupo de estudo maior e com a adição de um grupo de controle. Além disso, a evolução da CCC é um longo processo,

Tabela 5 – Análise de regressão logística univariada e multivariada demonstrando preditores independentes de CCC boa

	Univariada		Multivariada*	
	Valor de p	RC (IC 95%)	Valor de p	RC (IC 95%)
Nível de adropina	<0,001	1,12 (1,06-1,18)	<0,001	1,13 (1,06-1,19)
Idade	0,48	1,01 (0,97-1,04)	0,54	1,01 (0,97-1,05)
IMC	0,38	1,24 (0,76-2,02)	0,45	1,23 (0,74-2,01)
Frequência cardíaca	0,43	1,03 (0,98-1,05)	0,51	1,04 (1,01-1,07)
Proteína C reativa de alta sensibilidade	0,19	0,58 (0,26-1,30)	0,41	0,61 (0,30-1,42)
Hemoglobina glicada	0,96	0,98 (0,51-1,90)	0,34	1,01 (0,56-1,96)
Fumante	0,12	1,86 (0,89-3,89)	0,48	1,35 (0,55-3,32)
DM	0,81	1,09 (0,55-2,14)	0,87	1,06 (0,51-2,25)
Hipertensão	0,89	0,96 (0,48-1,90)	0,80	0,91 (0,43-1,93)
Colesterol total	0,09	1,42 (1,10-1,83)	0,10	1,44 (1,09-1,90)
HDL	0,48	1,56 (0,46-5,32)	0,85	1,05 (0,27-4,20)
Triglicérides	0,10	1,23 (0,96-1,58)	0,27	1,19 (0,88-1,60)
LDL	0,77	0,99 (0,97-1,02)	0,23	1,01 (0,98-1,03)
NLR	0,23	0,66 (0,44-1,10)	0,31	0,74 (0,51-1,33)
Escore de Gensini	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)
Doença multivascular	<0,001	2,63 (1,68-4,14)	<0,001	2,45 (1,53-3,93)
Oclusão de ADA	<0,001	4,59 (2,13-9,90)	<0,001	4,73 (2,08-10,70)
Oclusão de Cx	0,09	2,21 (1,07-4,34)	0,11	2,41 (1,12-4,41)
Oclusão de ACD	0,01	2,31 (1,17-4,53)	0,03	2,17 (1,03-4,56)

*Ajustada quanto a idade, frequência cardíaca, IMC, colesterol total e LDL. Nessa análise estatística, os níveis de adropina, bem como idade, IMC, colesterol total, HDL, triglicérides, LDL, doença multivascular e escore de Gensini são valores contínuos, outros são variáveis binárias. IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; NLR: razões neutrófilo-linfócito; ADA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita.

e, portanto, uma única medição dos níveis de adropina pode não dar uma ideia clara sobre o desenvolvimento de CCC vitalícia. Outra limitação foi que foi usada a classificação de Rentrop, um método visual usado na avaliação da CCC, e a ultrassonografia intravascular não foi usada. A CCC examinada na classificação de Rentrop é afetada pela pressão arterial do paciente, pela força de injeção de contraste do operador, e o tempo de filmagem. Por último, apesar de que se tenha identificado uma correlação entre os níveis de adropina e a CCC, os mecanismos subjacentes não estão claros, e, portanto, são necessários estudos de grande escala para verificar o efeito da adropina na evolução da CCC.

Conclusão

Em conclusão, os achados deste estudo sugerem que os níveis de adropina estão correlacionados à presença de CCC em pacientes com SCC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito e Revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Akkaya H, Güntürk EE, Akkaya F, Karabıyık U, Güntürk İ, Yılma S.

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.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Niğde Ömer Halisdemir sob o número de protocolo 2017/08. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1376–414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009
2. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Robert A Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metabolism*. 2008;8(6):468–81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011.
3. Ignarro L. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol*. 2002;53(4 Pt1):503-14. PMID: 12512688
4. Wolf A, Zalpour C, Theilmeier G, Wang B-y, Ma A, Anderson B, et al. Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):479-85. doi:10.1016/s0735-1097(97)00523-8
5. Böger RH, Bode-Böger SM, Kienke S, Stan AC, Nafe R, Frölich JC. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1998;13(1):67-77. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00183-4.
6. Kubes P, Suzuki M, Granger D. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(11):4651-5. doi: 10.1073/pnas.88.11.4651
7. Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide Potential role in atherogenesis. *FEBS Lett*. 1993;334(2):170-4. doi: 10.1016/0014-5793(93)81706-6.
8. Lovren F, Pan Y, Qian A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.
9. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keefe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3783-91. doi: 10.1210/jc.2012-2194.
10. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(3):174-8. doi: 10.1111/1755-5922.12025.
11. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*. 1999;43(1):44-57. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00077-2
12. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):587-92. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6.
13. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis*. 2019;287:181-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012.
14. Piek JJ, Koolen JJ, Hoedemaker G, David GK, Visser CA, Dunning AJ. Severity of single-vessel arterial stenosis and duration of angina as determinants of recruitable collateral vessels during balloon angioplasty occlusion. *Am J Cardiol*. 1991;67(1):13-7. doi: 10.1016/0002-9149(91)90091-x.
15. Yamanishi K, Fujita M, Ohno A, Sasayama S. Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc Res*. 1990;24(4):271-7. doi: 10.1093/cvr/24.4.271.
16. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation*. 2001;104(23):2784-90. doi: 10.1161/hc4801.100352.
17. Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Pharmacological modulation of the human collateral vascular resistance in acute and chronic coronary occlusion assessed by intracoronary blood flow velocity analysis in an angioplasty model. *J Am Coll Cardiol*. 1997;96(1):106-15. doi: 10.1161/01.cir.96.1.106.
18. de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology*. 2011;118(3):198-206. doi: 10.1159/000328648
19. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation*. 1986;74(3):469-76. doi: 10.1161/01.cir.74.3.469
20. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83(3):739-46. doi: 10.1161/01.cir.83.3.739.
21. Kodama K, Kusuoka H, Sakai A, Adachi T, Hasegawa S, Ueda Y, et al. Collateral channels that develop after an acute myocardial infarction prevent subsequent left ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1133-9. doi: 10.1016/0735-1097(95)00596-X.
22. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elizaga J, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):512-8. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00521-4
23. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tessmer J, Chilian WM. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation*. 2000;102(25):3098-103. doi: 10.1161/01.cir.102.25.3098.
24. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):751-8. doi: 10.1515/cclm-2013-0844.
25. Demircelik B, Cakmak M, Nazli Y, Gurel OM, Akkaya N, Cetin M, et al. Adropin: a new marker for predicting late saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafting. *Clin Invest Med*. 2014;37(5):E338-44. doi: 10.25011/cim.v37i5.22014
26. Kwon OS, Andtbacka RHI, Hyngstrom JR, Richardson RS. Vasodilatory function in human skeletal muscle feed arteries with advancing age: the role of adropin. *J Physiol*. 2019;597(7):1791-804.
27. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012;63(3):213-7. doi: 10.1177/0003319711412763
28. Verdoia M, Barbieri L, Giovine GD, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. *Angiology*. 2016;67(1):75-82. doi: 10.1177/0003319715577529
29. Chen J, Chen MH, Li S, Guo YL, Zhu CG, Xu RX, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1271-82. doi: 10.5551/jat.25940
30. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:130. doi: 10.1186/1471-2261-14-130.
31. Nacar AB, Erayman A, Kurt M, Buyukkaya E, Karakaş MF, Akcay AB, et al. The Relationship between Coronary Collateral Circulation and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Coronary Chronic Total Occlusion. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):65–9. doi: 10.1159/000365734.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons