

Níveis NT-Pro-BNP e Resposta ao Exercício em Pacientes com Fluxo Lento Coronariano

NT-Pro-BNP Levels and Their Response to Exercise in Patients with Slow Coronary Flow

Mustafa Yurtdaş¹, İsmail Türkyay Özcan², Ahmet Çamsarı², Dilek Çiçek², Lülüfer Tamer³, Veli Gökhan Cin², Oben Döven², Ali Sabri Seyis⁴, Mehmet Necdet Akkuş²

Medisina Hospital, Department of Cardiology¹, Van; University of Mersin, Department of Cardiology², Mersin; University of Mersin, Department of Biochemistry³, Mersin; Medical Park Hospital, Department of Cardiology⁴, Mersin – Turquia

Resumo

Fundamento: Os peptídeos natriuréticos são liberados pelo coração em resposta ao estresse da parede.

Objetivo: As concentrações de NT-Pro-BNP em pacientes com Fluxo Lento Coronariano (FLC) foram avaliadas antes e depois do teste de exercício e comparadas com os valores dos controles saudáveis.

Métodos: A população do estudo foi de 34 pacientes com FLC [22 homens (64,7%), com idade 51,0 ± 6,2 anos], e 34 indivíduos normais com artérias coronarianas normais [21 homens (61,8%), com idade 53,2 ± 6,6 anos]. As taxas de fluxo coronariano dos pacientes e controles foram determinadas pelo escore TIMI Trombólise no Infarto do Miocárdio (Thrombolysis in Myocardial Infarction). As amostras de sangue foram coletadas em repouso e após o teste ergométrico.

Resultados: As concentrações basais de NT-Pro-BNP nos pacientes com FLC foram superiores às dos indivíduos-controle (NT-Pro-BNP: 49,7 ± 14,2 pg/mL vs. 25,3 ± 4,6 pg/mL $p < 0,0001$, respectivamente), e essa diferença entre os grupos aumentou após o teste de exercício (NT-Pro-BNP: 69,5 ± 18,6 pg/mL vs. 30,9 ± 6,4 pg/mL, $p < 0,0001$). No grupo FLC após o exercício, a concentração de NT-Pro-BNP em 15 pacientes com angina foi maior do que aqueles sem angina (76,8 ± 17,8 pg/mL vs. 63,8 ± 17,5 pg/mL, $p = 0,041$). A concentração de NT-Pro-BNP em 11 pacientes com infradesnívelamento do segmento ST foi também maior do que aqueles sem infradesnívelamento do segmento ST (82,4 ± 17,3 pg/mL vs. 63,3 ± 16,1 pg/mL, $p = 0,004$). Os aumentos na mediana pós-exercício no NT-Pro-BNP (Δ NT-Pro-BNP) foram maiores no grupo FLC do que no grupo de controle (Δ NT-Pro-BNP: 19,8 ± 7,7 pg/mL vs. 5,7 ± 4,5 pg/mL, $p < 0,0001$).

Conclusão: Os resultados deste estudo sugerem que pode haver uma ligação fisiopatológica importante entre a gravidade do FLC (microvascular ou disfunção da artéria coronária epicárdica) e o nível de circulação de NT-Pro-BNP em pacientes com FLC. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1115-1122)

Palavras-chave: Circulação coronariana; Exercício; Natriuréticos; Angina Pectoris.

Abstract

Background: Natriuretic peptides are released by the heart in response to wall stress.

Objective: The NT-Pro-BNP concentrations in slow coronary flow (SCF) patients were assessed before and after the exercise test and compared with the values of healthy controls.

Methods: The study population was 34 patients with SCF [22 males (64.7%), aged 51.0±6.2 years], and 34 normal subjects with normal coronary arteries [21 males (61.8%), aged 53.2±6.6 years]. Coronary flow rates of all patients and control subjects were documented as Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count. Blood samples were drawn at rest and after the exercise testing.

Results: The baseline NT-Pro-BNP concentrations of the SCF patients were higher than those of the control subjects (NT-Pro-BNP: 49.7±14.2 pg/mL vs. 25.3±4.6 pg/mL $p < 0.0001$, respectively), and this difference increased after exercise test between the groups (NT-Pro-BNP: 69.5±18.6 pg/mL vs. 30.9±6.4 pg/mL $p < 0.0001$). In SCF group after exercise, NT-Pro-BNP concentration in 15 patients with angina was higher than those without angina (76.8 ± 17.8 pg/mL vs. 63.8±17.5 pg/mL $p = 0.041$). NT-Pro-BNP concentration in 11 patients with ST depression was also higher than those without ST depression (82.4 ± 17.3 pg/mL vs. 63.3 ± 16.1 pg/mL $p = 0.004$). Median post-exercise increases in NT-Pro-BNP (Δ NT-Pro-BNP) were higher in the SCF group than in the control group (Δ NT-Pro-BNP: 19.8±7.7 pg/mL vs. 5.7±4.5 pg/mL $p < 0.0001$).

Conclusion: The results of this study suggest that there may be an important pathophysiologic link between the severity of SCF (microvascular or epicardial coronary artery dysfunction) and the level of circulating NT-Pro-BNP in SCF patients. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1115-1122)

Keywords: Coronary circulation; Exercise; Natriuretic Agents; Angina Pectoris.

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

Correspondência: Mustafa Yurtdaş •

Medisina Hospital, Department of Cardiology, CEP 65200, Van – Turquia
E-mail: mustafayurtdas@yahoo.com

Artigo recebido em 16/02/12; revisado em 13/04/12; aceito em 23/05/12.

Introdução

Aproximadamente 10%-20% dos pacientes com angina do peito típica têm artérias coronárias normais, e a maioria desses pacientes tem a síndrome X^{1,2}. No entanto, a síndrome X é um grupo heterogêneo que inclui o Fluxo Lento Coronariano (FLC)³. O FLC é caracterizado pela opacificação tardia das artérias coronárias epicárdicas sem doença oclusiva. Desde sua primeira descrição por Tambe e cols.⁴, em 1972, embora a disfunção endotelial e vasomotora, disfunção microvascular e doença das pequenas artérias coronárias foram consideradas FLC⁴⁻⁷, a etiopatogenia do FLC ainda não está bem elucidada.

Os peptídeos natriuréticos são uma família de neuro-hormônios quimicamente relacionados, produzidos predominantemente no coração. O peptídeo natriurético tipo B (BNP), que tem ação diurética, vasodilatadora e antagonista da renina-angiotensina-aldosterona, é sintetizado como um pró-hormônio de 108 aminoácidos denominado proBNP. Após a secreção, o pró-peptídeo se divide no seu BNP biologicamente ativo e os restantes, em NT-Pro-BNP. É segregado especialmente na parede ventricular em resposta a aumentos no estresse da parede^{8,9}. Em situações normais, a produção cardíaca e concentração plasmática de NT-pro-BNP é muito baixa. O estimulante mais significativo para a secreção cardíaca de NT-pro-BNP é a tensão nos miócitos cardíacos^{10,11}. Um grande número de estudos tem revelado que o nível plasmático de BNP e o fragmento aminoterminal inativo do seu pró-hormônio (fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B pró-hormônio [NT-pro-BNP]) são elevados em uma variedade de anormalidades estruturais e funcionais ventriculares, direita e esquerda, como a Doença Arterial Coronariana (DAC), doença valvar importante e insuficiência cardíaca¹²⁻¹⁷.

O presente estudo teve como objetivo investigar as concentrações plasmáticas de NT-Pro-BNP de pacientes com FLC, antes e depois do teste ergométrico, porque, até onde nosso conhecimento alcança, não há nenhum estudo que tenha avaliado as concentrações de NT-pro-BNP em repouso e após o exercício, em pacientes com FLC.

Métodos

População de estudo

Trinta e quatro pacientes com FLC comprovado angiograficamente, mas com artérias coronárias epicárdicas normais, e 34 indivíduos sadios com coronárias angiograficamente normais, sem irregularidades luminiais como grupo controle, foram selecionados de pacientes submetidos a angiografia coronariana por causa de sintomas típicos e quase típicos de angina. Nenhum dos indivíduos-controle tinha história de doença cardiovascular ou outra doença sistêmica, e todos eles apresentavam ecocardiografias e testes ergométricos normais. Pacientes com alguma das seguintes doenças ou distúrbios associados foram excluídos: doença valvar cardíaca e/ou miocárdica, disfunção sistólica e/ou diastólica, doença ou dilatação atrial, arritmia cardíaca, como fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda e contra-indicação para o teste

ergométrico. Uma vez obtido o consentimento informado, toda a medicação concomitante foi interrompida por pelo menos cinco meias-vidas antes do teste. O estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Investigação da Faculdade de Medicina da Universidade de Mersin.

Escore TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Para a medição quantitativa do fluxo sanguíneo coronariano, o tempo decorrido desde o aparecimento do agente de contraste até atingir a extremidade distal das artérias coronárias em termos de contagem de quadros foi considerado o escore TIMI¹⁸. Depois disso, a contagem final foi subtraída da inicial e o escore TIMI exato foi calculado para a artéria em questão. Os valores de corte para os escores TIMI foram tomados a partir do estudo de Gibson e cols.¹⁸, em que 78 artérias coronárias normais foram avaliadas. Os valores de corte, em razão do período de tempo necessário para a visualização normal das artérias coronárias, foram de $36,2 \pm 2,6$ quadros para a artéria coronária Descendente Anterior Esquerda (DAE), $22,2 \pm 4,1$ quadros para a artéria coronária Circunflexa Esquerda (CxE), e $20,4 \pm 3$ quadros para a Artéria Coronariana Direita (ACD).

Foi proposto que o escore TIMI para a DAE fosse 1,7 vez mais elevado do que o da CxE e o da ACD. No estudo de Gibson e cols.¹⁸, a razão dada para essa diferença era que a DAE é de 1,5 vez mais longa que a ACD, e 1,6 vez mais longa que a CxE, do ponto de vista anatômico. Por conseguinte, a contagem o escore TIMI foi dividida por 1,7 quando era o caso da DAE, para a correção ajustada. O valor de corte corrigido para a DAE foi de $21,1 \pm 1,5$ quadros. Todos os valores obtidos acima desses limiares foram considerados FLC no nosso estudo. O escore TIMI foi determinado separadamente por dois cardiologistas e, no caso de conflito, os quadros foram submetidos a um terceiro. Todos os escores TIMI foram medidos nas projeções correspondentes usando Tecnologia Medcon Telemedicine (versão 1.900, Israel).

Teste na esteira ergométrica

Os testes ergométricos de esforço máximo, com 12 derivações, foram realizados utilizando protocolos-padrão de esteira ergométrica consistentes com as diretrizes da American Heart Association¹⁹, com todos os medicamentos interrompidos por pelo menos cinco meias-vidas antes da avaliação. Os pacientes foram estimulados a fazer o seu esforço máximo, mas não para permitir que a angina atingisse níveis mais elevados dos experimentados anteriormente. Os resultados foram analisados e relatados usando um banco de dados informatizado (EXTRA; Mosby Publishers; Chicago, IL, EUA)²⁰. A resposta do segmento ST considerado foi o infradesnivelamento do segmento ST mais horizontal ou descendente, em qualquer derivação, exceto na aVR, durante o exercício ou recuperação. Uma resposta anormal foi definida como $\geq 0,1$ mV em 0,08 s após o ponto J de infradesnivelamento do segmento ST horizontal ou descendente, e aparecimento de dor precordial durante o exercício. O tempo de amostragem foi determinado de

acordo com o estudo de Foote e cols.¹⁵. As amostras de sangue foram coletadas da veia do antebraço em repouso, e de novo, 1 minuto após o teste ergométrico.

Análise dos níveis de NT-Pro-BNP

As amostras de sangue de repouso e pós-exercício foram analisadas em lotes para NT-pro-BNP utilizando um imunoenensaio por eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics, Mannheim GmbH, Alemanha), em autoanalisador de hormônios E-170.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS (versão 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram expressas como média \pm DP. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. O teste de Kolmogorow-Smirnov foi utilizado para investigar se a distribuição das medições era normal ou não. Para comparar os dois grupos de acordo com as mudanças após o exercício, nas variáveis que apresentaram distribuição normal e de acordo com medições antes e após o exercício, o teste t independente foi utilizado. Em contraste, para as variáveis que não apresentavam distribuição normal, foi usado o teste U de Mann-Whitney. O teste t independente também foi usado para comparar os paciente, com e sem dor precordial, bem como para compará-los em relação a com infradesnivelamento do segmento ST e sem infradesnivelamento do segmento ST. O teste t pareado foi utilizado para determinar a significância das alterações observadas antes e após exercício em ambos, pacientes e controles. As relações lineares entre as medidas em pacientes e controles foram analisadas pela correlação de Pearson. Todos os testes de hipótese foram de duas caudas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

As características clínicas dos grupos de pacientes e controles se apresentam na tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a idade, tabagismo, sexo, hipertensão arterial, diabetes melito, hiperlipidemia e tabagismo. Além disso, não encontramos nenhuma diferença significativa entre os dois grupos em termos de Índice de Massa Corporal (IMC), e níveis de colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram semelhantes nos dois grupos, medidas durante o teste ergométrico. Nos pacientes com FLC detectou-se um escore TIMI significativamente mais alto para cada artéria coronária epicárdica principal quando comparados com os indivíduos-controle (Tabela 1).

Os níveis plasmáticos basais de NT-Pro-BNP em pacientes com FLC foram significativamente mais elevados do que os dos indivíduos-controle. Os níveis plasmáticos pós-exercício de NT-Pro-BNP em pacientes com FLC também foram superiores. Os aumentos na mediana pós-exercício no NT-Pro-BNP (Δ NT-Pro-BNP) foram maiores no grupo FLC do que no grupo de controle (Δ NT-Pro-BNP: $19,8 \pm 7,7$ pg/mL vs. $5,7 \pm 4,5$ pg/mL, $p < 0,0001$) (Tabela 2).

O teste ergométrico foi interrompido por causa de dor precordial e infradesnivelamento do segmento ST em 15 pacientes com FLC. Desses, 11 tiveram a dor precordial e infradesnivelamento do segmento ST, e 4 tinham apenas dor precordial. Os controles completaram todo o protocolo e nenhum deles apresentou alterações do segmento ST, taquiarritmias ou dor precordial durante o procedimento. A frequência cardíaca máxima de exercício, pressão arterial sistólica de exercício máxima e o produto frequência-pressão foram significativamente maiores no grupo controle do que no grupo de pacientes. Os parâmetros de exercício de ambos os grupos estão resumidos na tabela 3. No grupo FLC, a

Tabela 1 – Comparação das características clínicas basais e o escore TIMI, em pacientes com FLC e indivíduos-controle

	Controle (n = 34)	FLC (n = 34)	Valor de p
Idade (anos)	53,2 \pm 6,6	51,0 \pm 6,2	NS
Sexo masculino, n (%)	21 (61,8%)	22 (64,7%)	NS
Hiperlipidemia, n (%)	16 (47,1%)	15 (44,1%)	NS
Hipertensão arterial, n (%)	14 (41,2%)	15 (44,1%)	NS
• PA sistólica (mmHg)	136 \pm 18	132 \pm 21	NS
• PA diastólica (mmHg)	81 \pm 11	83 \pm 12	NS
Tabagismo, n (%)	11 (32,4%)	11 (32,4%)	NS
Diabetes melito, n (%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)	NS
Fração de ejeção (%)	69,0 \pm 3,7	69,4 \pm 3,5	NS
IMC (kg/m ²)	25,1 \pm 3,8	26,0 \pm 3,4	NS
Escore TIMI			
• LAD	26 \pm 4	54 \pm 8	< 0,0001
• LCx	24 \pm 3	50 \pm 3	< 0,0001
• RCA	22 \pm 2	48 \pm 4	< 0,0001
• Média do escore TIMI	25 \pm 2	51 \pm 6	< 0,0001

NS: Não significativo; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; PA: Pressão Arterial; IMC: Índice de Massa Corporal; LAD: Artéria descendente anterior esquerda; LCx: Artéria circunflexa esquerda; RCA: Artéria coronária direita

Tabela 2 – Concentrações de NT-Pro-BNP plasmáticas, basais e pós-exercício em grupos de FLC e controle

	Controles (n = 34)	FLC (n = 34)	Valor de p
NT-Pro-BNP basal (pg/mL)	25,3 ± 4,6	49,7 ± 14,2	< 0,0001
NT-Pro-BNP pós-exercício (pg/mL)	30,9 ± 6,4	69,5 ± 18,6	< 0,0001
Δ NT-Pro-BNP (pg/mL)	5,7 ± 4,5	19,8 ± 7,7	< 0,0001

Δ: mediana dos aumentos pós-exercício

Tabela 3 – Parâmetros de exercício de grupos FLC e controle

	Controles (n = 34)	FLC (n = 34)	Valor de p
Frequência cardíaca basal (batidas/min)	78 ± 6	77 ± 9	NS
Frequência cardíaca máx. no exercício (bpm)	173 ± 6	159 ± 8	< 0,0001
Pressão arterial máxima (mmHg)	188 ± 7	178 ± 11	< 0,0001
Produto frequência-pressão [(mmHg x bpm)] x 10 ²	327 ± 18	284 ± 25	< 0,0001
Angina, n (%)	–	15 (44%)	–
Infradesnivelamento do segmento ST, n (%)	–	11 (32%)	–
Angina e Infradesnivelamento do segmento ST, n (%)	–	11 (32%)	–

concentração de NT-Pro-BNP em 15 pacientes com angina foi maior do que aqueles sem angina, após o exercício, (76,8 ± 17,8 pg/mL vs. 63,8 ± 17,5 pg/mL, p = 0,041) (Figura 1). A concentração de NT-Pro-BNP em 11 pacientes com infradesnivelamento do segmento ST foi também maior do que aqueles sem infradesnivelamento do segmento ST (82,4 ± 17,3 pg/mL vs. 63,3 ± 16,1 pg/mL, p = 0,004) (Figura 2). Além disso, os valores de NT-Pro-BNP valor em 11 pacientes com angina e infradesnivelamento do segmento ST foram maiores do que aqueles somente com angina após o exercício (82,4 ± 17,3 pg/mL vs. 61,2 ± 7,4 pg/mL, p = 0,006). Apenas o produto frequência-pressão no exercício entre os parâmetros do teste ergométrico foi negativamente correlacionado com o NT-Pro-BNP pós-exercício, no grupo de pacientes (Figura 3). Não houve correlação entre os parâmetros do teste ergométrico e os níveis NT-Pro-BNP em ambos os grupos. A média do escore TIMI foi de 51,3 ± 6,1 nos pacientes com FLC. A média do escore TIMI não se correlacionou com valores de concentrações de NT-Pro-BNP basais e/ou pós-exercício.

Discussão

Os resultados do nosso estudo têm três achados principais: 1) A concentração plasmática de NT-Pro-BNP foi maior em pacientes com FLC do que em um grupo semelhante de indivíduos-controle; 2) As diferenças nas concentrações de NT-Pro-BNP entre os dois grupos tornou-se maior após o teste ergométrico, como resultado de um aumento significativo no NT-Pro-BNP em pacientes com FLC; 3) No grupo FLC, as concentrações de NT-Pro-BNP em pacientes com angina e infradesnivelamento do segmento ST foram maiores

do que aqueles sem angina e infradesnivelamento do segmento ST, após o teste ergométrico.

O FLC é um achado angiográfico definido como o movimento lento do contraste ao longo do lúmen coronariano em ausência de estenose coronariana epicárdica. Embora o mecanismo subjacente não seja conhecido com exatidão, muitos autores afirmam que o FLC está estreitamente relacionado com a doenças microvasculares e macrovasculares, e tem um processo dinâmico^{1-7,21-23}. Mosseri e cols.⁶ estudaram seis pacientes que sofriam de angina de peito, mas com as principais artérias coronárias angiograficamente normais, e concluíram que a biópsia endomiocárdica direita revelou pequenas artérias coronárias patológicas, com hiperplasia fibromuscular, hipertrofia da média, proliferação miointimal e degeneração endotelial. Além disso, Mangieri e cols.⁷ avaliaram amostras de biópsia ventricular esquerda em 10 pacientes com FLC, nenhum dos quais tinha doença cardíaca ou sistêmica, e encontraram espessamento endotelial devido a edema celular, lesão capilar e diminuição do diâmetro luminal. Contudo, Van Lierde e cols.²¹ demonstraram velocidade de fluxo sanguíneo extremamente lenta, confirmada através de Doppler intracoronariano em pacientes com FLC, mas com reserva de fluxo coronariano e fluxo sanguíneo coronariano dentro da faixa normal, e esses resultados sugerem que o FLC pode não ser sempre uma doença microvascular. Eles especularam que o FLC pode ser causado por doença na artéria epicárdica, como ectasia coronariana. Alguns investigadores demonstraram recentemente que a área média+íntima estava difusamente espessada ao longo de uma artéria coronária particular, em pacientes com FLC, usando ultrassonografia intravascular. Eles mostraram a presença de aterosclerose prematura difusa, que não causa

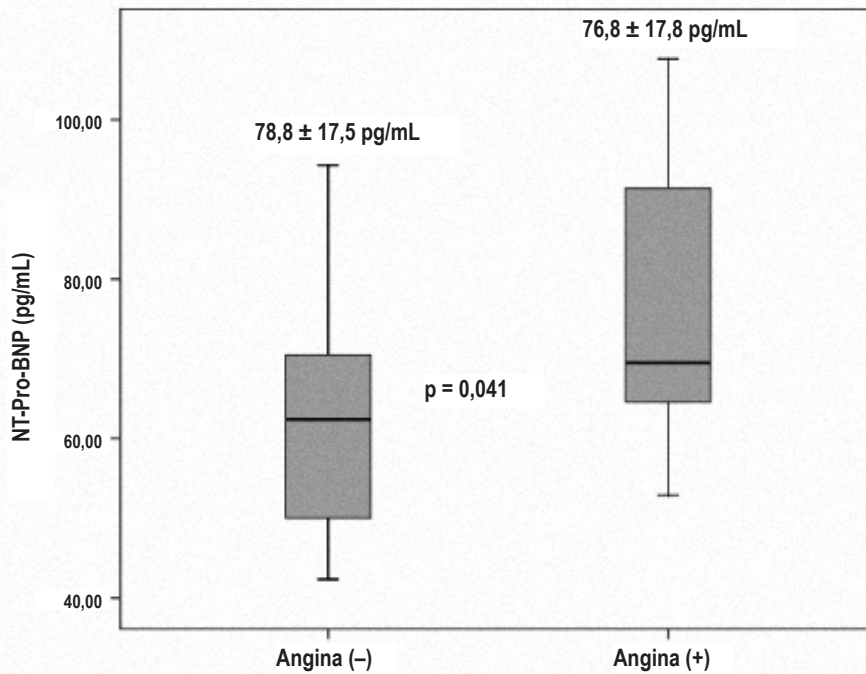


Fig. 1 – Concentrações de NT-Pro-BNP em pacientes com angina (-) e angina (+)

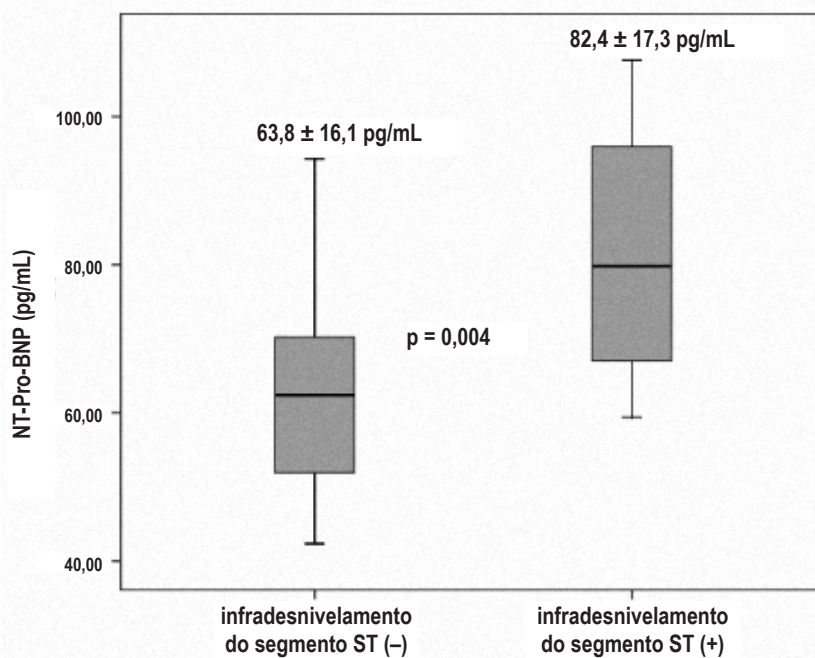


Fig. 2 – Concentrações de NT-Pro-BNP em pacientes com infradesnivelamento do segmento ST (-) e infradesnivelamento do segmento ST (+)

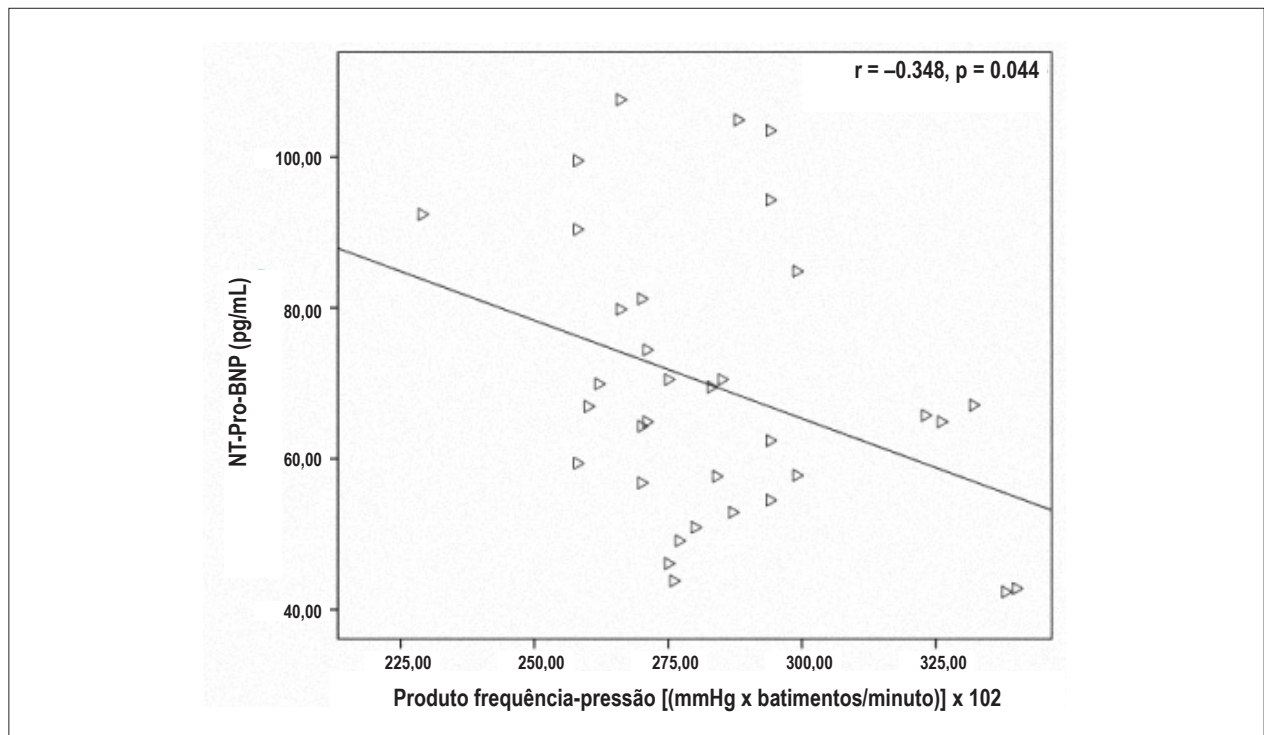


Fig. 3 – Correlação negativa entre o produto frequência-pressão e a concentração de NT-Pro-BNP no grupo de pacientes

irregularidades luminais na angiografia coronariana nesse grupo pacientes^{22,23}. Em consequência, o FLC provavelmente prepara um ambiente apropriado para o alongamento dos miócitos, devido à fisiopatologia subjacente. Em um estudo anterior, Foote e cols.¹⁵ compararam 74 pacientes com DAC com 21 voluntários saudáveis (com funções normais do ventrículo esquerdo) em termos de níveis de repouso de NT-Pro-BNP e BNP. Eles descobriram que pacientes com DAC conhecida tiveram maiores níveis de NT-Pro-BNP do que os indivíduos normais, sem DAC, em repouso. Novamente, em outro estudo, foi demonstrado que os níveis de NT-Pro-BNP eram 4 vezes maiores em pacientes com DAC do que indivíduos-controle¹⁶. Outro estímulo crucial para a secreção de NT-Pro-BNP cardíaco é a hipóxia, a qual, independentemente da tensão, pode também induzir a liberação do peptídeo²⁴. De fato, Beltrame e cols.²⁵ revelaram que a saturação de oxigênio no seio coronariano, em repouso, foi baixa em comparação com indivíduos-controle, refletindo um tônus vasomotor coronariano aumentado, em repouso, em vasos coronarianos de resistência em pacientes com FLC. Essas informações podem ser importantes para explicar por que os pacientes com FLC têm níveis maiores de NT-Pro-BNP do que os indivíduos-controle em repouso. Até agora, uma associação entre o FLC e os níveis de NT-Pro-BNP foi mostrada em um só estudo, em que os níveis de NT-Pro-BNP foram significativamente maiores em pacientes com FLC do que os indivíduos-controle²⁶, e eles concluíram que essa associação pode sugerir um baixo grau de inflamação crônica em pacientes com FLC. Assim, no estado pré-exercício, presenças de disfunção microvascular, doença

arterial coronariana epicárdica, hipóxia e inflamação crônica podem atuar em conjunto no aumento da concentração de NT-Pro-BNP em pacientes com FLC.

Um dos achados importantes observados em nosso estudo foi o aumento dos níveis de NT-Pro-BNP após o exercício, em pacientes com FLC. Os efeitos da estimulação adrenérgica, como o exercício, no tônus microvascular coronariano são controversos. O estresse provocado pelo exercício físico induz um aumento de apenas 10% na concentração plasmática de NT-Pro-BNP em condições normais¹⁵. Mas, em condições patológicas, tais como a disfunção endotelial, o exercício pode dar origem a um aumento significativo do nível de NT-Pro-BNP. O aumento da estimulação simpática pode causar constrição microvascular anormal²⁷ e promover o fluxo coronariano indiretamente através da vasodilatação metabólica secundária, até um aumento na frequência cardíaca e contractilidade miocárdica²⁸ e, parcialmente, a vasodilatação endotélio-dependente²⁹. Por sua vez, ele pode ter ação tanto vasoconstritora direta e vasodilatadora através da estimulação de receptores α e β , respectivamente²⁹. O efeito resultante é provável que dependa do estado fisiopatológico das pequenas artérias coronarianas. A disfunção endotelial nas pequenas artérias coronarianas (concentrações de ET-1 aumentadas) em pacientes com angina e arteriografia coronariana normal pode aumentar a resistência coronariana e, conseqüentemente, conduzir a isquemia miocárdica^{22,30,31}. Depois disso, a isquemia pode dar origem a disfunção sistólica e diastólica transitória do ventrículo esquerdo (VE), e pode também ocorrer

um aumento na tensão da parede diastólica final do VE, conduzindo assim a uma elevação extrema dos níveis de NT-Pro-BNP. Além disso, alguns hormônios, tais como angiotensina II, catecolaminas, e endotelina-1, podem ainda aumentar a secreção de NT-proBNP através de mecanismos parácrinos e possivelmente endócrinos^{10,11,14}. Estudos anteriores^{22,31} mostram que a endotelina-1 (ET-1) é maior e a concentração de NO é menor em pacientes com FLC do que em um grupo correspondente de indivíduos-controle, com fluxo coronariano normal, e que a disfunção endotelial pode ser de grande importância na etiopatogenia do FLC. De acordo com esses dados, é razoável afirmar que a ativação do sistema endócrino e a isquemia, através dos mecanismos discutidos antes, poderiam ser um fator importante de disparo dos elevados níveis de NT-Pro-BNP em pacientes com FLC após o teste ergométrico.

Outro achado importante em nosso estudo foi que os pacientes com angina e infradesnívelamento do segmento ST apresentaram maiores concentrações de NT-Pro-BNP do que aqueles sem angina e infradesnívelamento do segmento ST, após o teste ergométrico, em pacientes com FLC. Além disso, embora não haja correlação entre o escore TIMI e as concentrações de NT-Pro-BNP em ambos os grupos, encontramos uma correlação negativa entre o produto frequência-pressão de exercício e concentrações de NT-Pro-BNP pós-exercício, no grupo de FLC. O consumo de oxigênio do miocárdio está correlacionado com o produto frequência-pressão (frequência cardíaca x pressão arterial sistólica). Assim, a incapacidade de fornecer oxigênio ao miocárdio, quando a demanda é elevada, pode resultar em eventos cardiovasculares importantes, tais como isquemia miocárdica transitória, levando a níveis aumentados de NT-Pro-BNP. Até recentemente, um estudo examinou os efeitos do exercício sobre os níveis de NT-Pro-BNP e/ou BNP em pacientes com DAC, em que os aumentos da mediana pós-exercício nos NT-Pro-BNP e BNP foram maiores no grupo isquêmico do que no grupo não isquêmico¹⁵, um achado consistente com os resultados do presente estudo. Ndrepepa e cols.¹⁶ demonstraram que as concentrações de NT-Pro-BNP são elevadas em todo o espectro de DAC e paralelas à gravidade clínica ou angiográfica da DAC. Do mesmo modo, Sabatine e cols.¹⁷ também determinaram que a isquemia miocárdica transitória foi associada com um aumento imediato no níveis de circulação de BNP, em menor grau, dos níveis de NT-Pro-BNP, e que o grau de aumento foi proporcional à gravidade da isquemia. Com base nessas opiniões, considera-se geralmente

que a gravidade da isquemia causada pelo exercício pode estar estreitamente relacionada com um aumento na tensão ou lesão da parede ventricular, assim contribuindo para a indução de NT-Pro-BNP em pacientes com FLC.

Limitações

Algumas das principais limitações deste estudo foram que o tamanho total da amostra é pequeno, e os parâmetros hemodinâmicos, como débito cardíaco, pressão de oclusão da artéria pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a pressão atrial direita não foram medidos por aspectos éticos. Além disso, outra limitação foi que os níveis de peptídeo natriurético atrial (ANP) não puderam ser medidos simultaneamente com os níveis de NT-Pro-BNP. Estudos com amostras maiores são necessários para confirmar nossos achados.

Conclusão

Descobrimos que pacientes com FLC apresentam níveis aumentados de NT-Pro-BNP antes e depois do exercício, em comparação com indivíduos-controle. Nosso estudo também demonstrou que pacientes com FLC, com angina e infradesnívelamento do segmento ST durante o teste ergométrico apresentaram maiores concentrações de NT-Pro-BNP do que aqueles sem angina e infradesnívelamento do segmento ST. Esses achados podem sugerir uma ligação fisiopatológica importante entre a gravidade da FLC (microvascular ou disfunção da artéria coronária epicárdica) e o nível de circulação de NT-Pro-BNP, nesse grupo de pacientes. O presente estudo pode ser de grande valor, pois pela primeira vez é demonstrada tal associação fisiopatológica.

Conflito Potencial de Interesses

Não há conflito potencial de interesses.

Fontes de financiamento

Não houve fontes de financiamento externas para este estudo.

Associação de Estudos

Este estudo não está associado a nenhum programa de pós-graduação.

Referências

1. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(3):479-83.
2. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol.* 1973;32(3):375-6.
3. Voelker W, Echaner U, Dittmann H, Karsch KR. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol.* 1991;14(4):4307-11.
4. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: a new angiographic finding. *Am Heart J.* 1972;84(1):66-71.
5. Gunes Y, Gumrukcuoglu HA, Akdag S, Simsek H, Sahin M, Tuncer M. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow and the effects of Nebivolol. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(4):275-80.
6. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation.* 1986;74(5):964-72.

7. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;37(4):375-81.
8. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29(12):707-69.
9. Yeo KT, Lee HK, Wong KC, Foote RS. Can exercise-induced changes in B-type natriuretic peptides be used to detect cardiac ischemia? *J Card Fail.* 2005;11(5 Suppl):S59-64.
10. Kuwahara K, Saito Y, Ogawa Y, Tamura N, Ishikawa M, Harada M, et al. Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31(Suppl 1):S357-9.
11. Bruneau BG, Piazza LA, De Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):H2678-86.
12. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994;90(1):195-203.
13. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997;133(3):307-14.
14. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology.* 1994;134(6):2505-15.
15. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of Exercise-Induced Ischemia by Changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(10):1980-7.
16. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N, Vogt W, Schomig A, et al. Plasma levels of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):553-7.
17. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tansyevic N, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(10):1988-95.
18. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexandr B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88.
19. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for health care professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation.* 1995;91(2):580-615.
20. Shue P, Froelicher V. Extra: an expert system for exercise reporting. *J Noninvasive Test.* 1998;11-4:21-7.
21. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with 'slow dye progression' in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;23(2):117-20.
22. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2004;97(1):35-41.
23. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksyz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J.* 2003;44(6):907-19.
24. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall C, Knot HJ, LeWinter MM. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation.* 2004;109(23):2872-7.
25. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J.* 2003;146(1):84-90.
26. Madak N, Nazli Y, Mergen H, Aysel S, Kandaz M, Yanik E, et al. Acute phase reactants in patients with coronary slow flow phenomenon. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(5):416-20.
27. Cordero DL, Cagin NA, Natelson BH. Neurocardiology update: Role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovasc Res.* 1995;29(3):319-28.
28. Feigl EO. Adrenergic control of transmural coronary blood flow. *Basic Res Cardiol.* 1990;85 Suppl 1:167-76.
29. Zehier AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saubier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: Importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(5):1181-90.
30. Kaski JC, Cox ID, Crook JR, Salomone OA, Fredericks S, Hann C, et al. Differential plasma endothelin concentrations in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: Coronary Artery Disease Research Group. *Am Heart J.* 1998;136(3):412-7.
31. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Doven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J.* 2003;67(12):1022-8.