

ARTIGO ORIGINAL

Anormalidades coronarianas funcionais em pacientes com angina e doença arterial coronariana não obstrutiva



Akira Suda, MD, PHD, Jun Takahashi, MD, PHD, Kiyotaka Hao, MD, PHD, Yoku Kikuchi, MD, PHD, Tomohiko Shindo, MD, PHD, Shohei Ikeda, MD, PHD, Koichi Sato, MD, Jun Sugisawa, MD, Yasuharu Matsumoto, MD, PHD, Satoshi Miyata, PHD, Yasuhiko Sakata, MD, PHD, Hiroaki Shimokawa, MD, PHD

RESUMO

CONTEXTO Aproximadamente metade dos pacientes submetidos a angiografia coronária para o diagnóstico de angina não apresenta estenose coronariana significativa, nos quais podem estar envolvidas anormalidades coronarianas funcionais.

OBJETIVOS Este estudo examinou a significância de anormalidades coronarianas funcionais de maneira abrangente para ambas as artérias coronárias epicárdicas e microvasculares em pacientes com angina e doença arterial coronariana (DAC) não obstrutiva.

MÉTODOS Este estudo incluiu, de forma prospectiva, 187 pacientes consecutivos (sexo masculino/feminino 113/74, 63,2 ± 12,3 anos), os quais foram submetidos a um teste de provocação de espasmos coronarianos por acetilcolina e à medição do índice de resistência microcirculatória (IRM) para avaliação da função coronariana microvascular. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 893 dias.

RESULTADOS De todos os indivíduos, o teste com acetilcolina identificou 128 pacientes com angina vasoespástica (AV) (68%), e eventos cardíacos ocorreram em 10 pacientes durante o seguimento (5,3%). A análise multivariável demonstrou que o IRM se correlacionou com a incidência de eventos cardíacos (*hazard ratio*: 1,05; intervalo de confiança de 95%: 1,02 a 1,09; $p = 0,002$), e a análise da curva característica de operação do receptor (ROC) identificou o IRM de 18,0 como o valor de corte ideal. Entre os quatro grupos baseados no valor de corte do IRM e na presença de AV, a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier demonstrou um prognóstico significativamente pior no grupo com alto IRM ($\geq 18,0$) e AV, em comparação com os outros grupos (*log-rank*, $p = 0,002$). É importante ressaltar que a administração intracoronariana de fasudil, um inibidor da Rho quinase, melhorou significativamente o IRM dos pacientes com AV com IRM aumentado ($p < 0,0001$).

CONCLUSÕES Esses resultados indicam que, em pacientes com angina e DAC não obstrutiva, a coexistência de espasmo coronariano epicárdico e resistência microvascular aumentada é associada a pior prognóstico, para o qual a ativação da Rho quinase pode estar envolvida. (J Am Coll Cardiol 2019;74:2350–60) © 2019 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Aproximadamente metade dos pacientes submetidos a angiografia coronária por dor torácica típica não apresenta estenose coronariana significativa (1). Nos casos em que há suspeita de angina apesar das artérias coronárias não obstrutivas, anormalidades coronarianas funcionais podem estar

envolvidas, incluindo reatividade vasoconstritora aumentada e/ou função vasodilatadora reduzida (2). Sabe-se que os microvasos coronarianos contribuem para >50% da resistência vascular coronariana total e regulam o fluxo sanguíneo coronariano (3). A disfunção microvascular coronariana (DMC) é geralmente defi-

nida como resistência aumentada e/ou vasodilatação comprometida desses microvasos, levando ao aumento inadequado do fluxo sanguíneo devido ao estresse, com consequente isquemia miocárdica (3-5). Estudos recentes demonstraram que pacientes com DMC têm índices significativamente maiores de eventos cardiovasculares, indicando a importância da identificação de tais pacientes (4-7). Na ausência de estenose limitadora do fluxo, a circulação coronariana pode ser avaliada de forma direta e separada pela reserva de fluxo coronariano (RFC) para a árvore coronária inteira e pelo índice de resistência microvascular (IRM) para a microcirculação coronariana (7, 8). A angina vasoespástica (AV) também é um distúrbio cardíaco importante causado pelo espasmo coronariano epicárdico, o qual é causado por respostas vasoconstritoras coronarianas aumentadas. Já demonstramos que a Rho quinase tem um papel central na patogênese do espasmo coronariano (2, 9, 10).

Embora a importância de cada componente das anormalidades coronarianas funcionais (AV e DMC) tenha emergido recentemente, uma avaliação abrangente das anormalidades na mesma população ainda precisa ser examinada. Dessa forma, nosso objetivo neste estudo foi avaliar o efeito do espasmo da artéria coronária epicárdica e/ou da resistência microvascular anormal no prognóstico de longo prazo e determinar se a via da Rho quinase está implicada na patogênese das anormalidades coronarianas funcionais.

MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque, e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Tohoku (nº 2016-1-643). Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes de entrarem no estudo.

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Os critérios de inclusão do estudo foram dor torácica semelhante a angina, artérias coronárias não obstrutivas e desempenho bem-sucedido nos testes funcionais da artéria coronária (por exemplo, medição de IRM) e de vasorreatividade coronariana (por exemplo, teste de provocação de espasmo coronariano) para identificação da origem da dor torácica (Figura 1). De novembro de 2014 a julho de 2017, um total de 699 pacientes foram submetidos a angiografia coronária eletiva para avaliação da dor torácica e/ou anormalidades eletrocardiográficas no Hospital Universitário de Tohoku. Desses, 302 não apresentaram estenose coronariana significativa [estreitamento luminal <70% e/ou reserva de fluxo fracionada (FFR) >8,0] das artérias coronárias principais na angiografia de controle. Depois,

243 pacientes foram submetidos a um teste de provocação por acetilcolina (ACh) para avaliar as respostas vasoconstritoras coronarianas, além de terem sua função vasodilatadora microvascular coronariana avaliada. Excluímos os pacientes com cardiomiopatia comprovada, doenças valvulares (por exemplo, estenose aórtica), implante prévio de *stent* coronário, contra-indicação relativa para teste de provocação (por exemplo, asma brônquica), insuficiência renal, condição geral ruim e procedimentos malsucedidos durante a medição fisiológica e/ou o teste de provocação por ACh. Por fim, 187 pacientes consecutivos que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos no presente estudo (Figura 1).

TESTE DE PROVOCAÇÃO POR ACh. O teste de provocação por ACh foi realizado conforme descrito anteriormente (9, 10). Com base nas diretrizes da *Japanese Circulation Society* (11), o teste de provocação positivo para espasmo coronariano epicárdico foi definido como o desenvolvimento de estenose de >90%, acompanhada por dor torácica e alterações isquêmicas no eletrocardiograma. No presente estudo, definimos espasmo microvascular (EMV) com base nos critérios de diagnóstico propostos pelo grupo COVADIS (*Coronary Vasomotor Disorders International Study*/Estudo internacional de doenças vasomotoras coronarianas) (5).

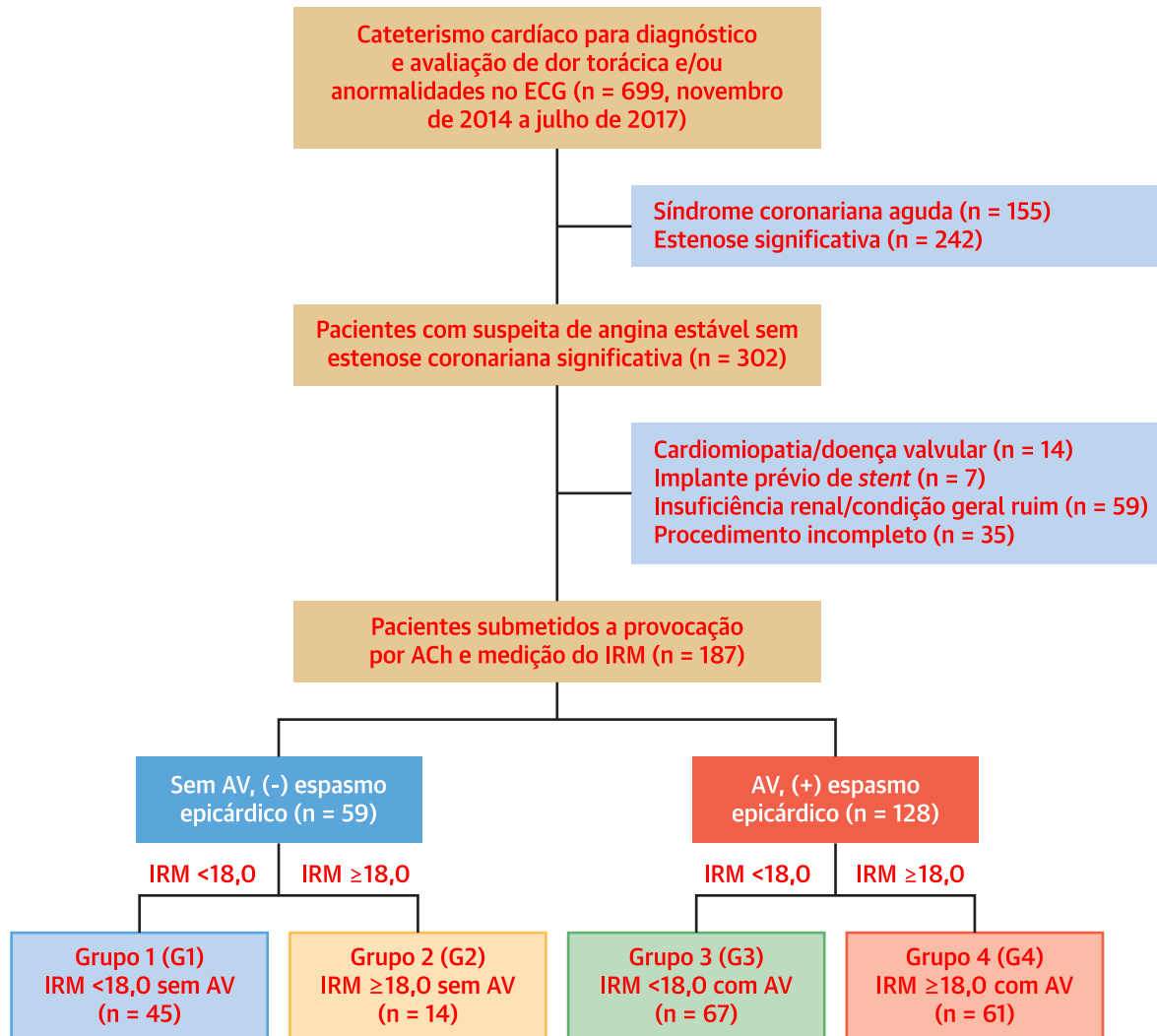
MEDIÇÕES DA FISIOLÓGIA CORONARIANA. Após o teste de provocação por ACh, administramos dinitrato de isossorbida (ISDN) por via intracoronariana para alcançar dilatação das artérias coronárias epicárdicas. Depois, realizamos medições da fisiologia coronariana para FFR, RFC e IRM na artéria coronária descendente anterior (DAE) durante hiperemia induzida por infusão intravenosa de adenosina, como descrito anteriormente (7, 8). Além disso, após a primeira medição de RFC e IRM, administramos fasudil por via intracoronariana (30 mg), um inibidor seletivo da Rho quinase (2, 12), para avaliar o envolvimento da Rho quinase e realizamos a segunda medição do IRM. Calculamos a alteração percentual no IRM antes e depois da administração intracoronariana de fasudil da seguinte forma: (IRM fasudil - IRM hiperêmico)/IRM hiperêmico.

DESFECHO CLÍNICO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES. Definimos eventos cardíacos adversos maiores (ECAMs) como o desfecho composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e hospitalização por angina instável. Contamos apenas o número de pacientes que tiveram a primeira ocorrência de um ECAM durante o período de seguimento. O seguimento de longo prazo foi

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACh	= acetilcolina
AV	= angina vasoespástica
DAC	= doença arterial coronariana
DMC	= disfunção microvascular coronariana
EMV	= espasmo microvascular
ECAM	= evento cardíaco adverso maior
FFR	= reserva de fluxo fracionada
hs-CRP	= <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> (proteína C reativa de alta sensibilidade)
IC	= intervalo de confiança
IRM	= índice de resistência microcirculatória
OR	= <i>odds ratio</i>
RFC	= reserva de fluxo coronariano
HR	= <i>hazard ratio</i>

FIGURA 1 Fluxograma do estudo



ACh = acetilcolina; AV = angina vasoespástica; ECG = eletrocardiograma; IRM = índice de resistência microcirculatória.

realizado com a utilização de um questionário enviado aos pacientes e médicos da atenção primária, além das informações disponíveis nos prontuários médicos e nas pesquisas telefônicas. A duração mediana do seguimento foi de 893 dias [intervalo interquartil (IIQ): 637 a 1.136 dias].

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm DP ou mediana (IIQ), e as variáveis categóricas, como números (%). As comparações entre grupos com relação às variáveis contínuas foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis, para múltiplos grupos, e pelo teste U de Mann-Whitney, para dois grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para

comparações entre variáveis categóricas. A taxa de sobrevivência de eventos cardíacos foi analisada pelo método de Kaplan-Meier, e a comparação entre grupos foi realizada por testes de *log-rank*. Considerando o tamanho da amostra dos dados originais e o nível de significância de 0,05, o poder empírico do teste de *log-rank* foi calculado pelo método proposto por Freedman (13). A regressão de riscos proporcionais de Cox foi usada para calcular *hazard ratios* (HRs) e IC95% para comparar as diferenças entre os grupos. A hipótese de riscos proporcionais da regressão de Cox foi confirmada pelo teste de resíduos de Schoenfeld, implementado pelo comando *cox.zph* no R (14). A regressão logística foi usada para computar *odds ratios* (ORs) e IC95% para a ocorrência de eventos. A

significância prognóstica de cada variável foi testada por análises de regressão logística univariáveis e multivariáveis. Para selecionar um subconjunto ideal de covariáveis para o modelo logístico multivariável, utilizou-se o procedimento *backward* de seleção de variáveis com o critério de informação bayesiano. A ocorrência de eventos cardiovasculares foi prevista por modelos de regressão logística com presença de AV e/ou alto IRM em relação ao modelo de referência, e seus desempenhos foram comparados. O modelo de referência foi composto por idade, tabagismo corrente e dislipidemia. O tabagismo e a dislipidemia foram selecionados a partir do método de seleção de variáveis *stepwise* do modelo logístico, utilizando todas as covariáveis candidatas. A idade foi adicionada à referência por ser o fator prognóstico de ECAM independente na regressão multivariável de Cox. A estatística C, que é igual à área sob a curva ROC, foi usada para resumir o desempenho da probabilidade prevista dos desfechos para discriminação. A melhoria no ajuste dos modelos em relação ao modelo de referência foi avaliada por testes de razão de verossimilhança para a análise da tabela de desvios. Para avaliar a melhoria no ajuste dos modelos maduros em relação ao modelo de referência, a melhoria na discriminação integrada (*integrated discrimination improvement*, IDI) e a melhoria na reclassificação geral (*net reclassification improvement*, NRI) contínua com o total de observações, utilizaram-se as observações com os eventos e aquelas sem os eventos. Para calcular a NRI, os participantes censurados foram tratados como “sem eventos” (15). Um valor de p de <0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Mais informações estão disponíveis nos Métodos On-line.

RESULTADOS

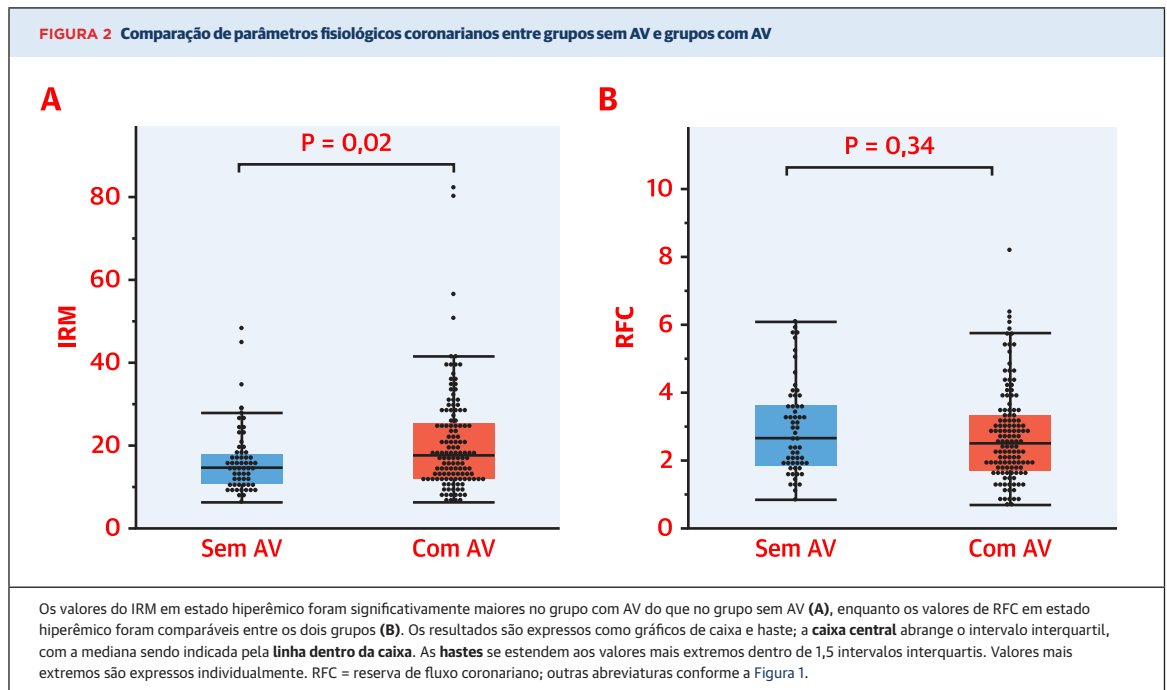
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES. O fluxograma do presente estudo é apresentado na Figura 1. Por fim, analisamos 187 pacientes consecutivos (113 homens e 74 mulheres com idade de $63,2 \pm 12,3$ anos) com dor torácica semelhante a angina e DAC não obstrutiva nos quais conseguimos concluir o teste de provocação de espasmo coronariano por ACh e as medições fisiológicas das funções microvasculares coronarianas com IRM e RFC. As características clínicas dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Todos os pacientes estavam em condição estável, com mais da metade (56%) apresentando sintomas em repouso. Entre os 187 pacientes, 128 (68,4%) foram diagnosticados com AV, e 22 pacientes (12,0%) tinham EMV, os quais foram categorizados no grupo sem AV (Tabela On-line 1). O valor mediano de IRM foi significativamente maior no grupo com AV do que no grupo sem AV, enquanto os valores de RFC foram comparáveis entre os dois grupos (Figura 2). As distribuições de pacientes de acordo com o IRM e a RFC por cada tipo

TABELA 1 Características basais dos pacientes				
	Total (n = 187)	Sem AV (n = 59)	Com AV (n = 128)	Valor de p
Idade, anos	63,2 ± 12,3	61,9 ± 14,7	63,8 ± 11,0	0,35
Sexo masculino	113 (60)	38 (64)	75 (59)	0,45
Hipertensão	100 (53)	33 (56)	67 (52)	0,64
Dislipidemia	66 (35)	22 (37)	44 (34)	0,70
Diabetes melito	52 (28)	15 (25)	37 (29)	0,62
Tabagismo corrente	52 (28)	17 (29)	35 (27)	0,84
Histórico familiar de IM	31 (17)	13 (22)	18 (14)	0,18
IM prévio	10 (5)	2 (3)	8 (6)	0,40
Angina no repouso	104 (56)	31 (54)	83 (65)	0,17
Angina no esforço	42 (22)	14 (24)	28 (22)	0,78
Angina no repouso e no esforço	11 (6)	2 (3)	9 (7)	0,30
TFGe, mL/min/1,72 m ²	73,1 ± 21,3	74,6 ± 27,0	72,4 ± 18,2	0,51
hs-CRP, mg/mL	0,05 (0,02-0,12)	0,07 (0,02-0,32)	0,05 (0,02-0,10)	0,17
hs-TropT, ng/mL	0,007 (0,004-0,011)	0,007 (0,004-0,013)	0,007 (0,005-0,011)	0,56
BNP, pg/mL	22,7 (9,4-46,3)	28,4 (13,8-50,3)	20,7 (8,7-42,4)	0,15
FEVE, %	65,9 ± 10,5	65,1 ± 10,7	66,3 ± 10,4	0,50
E/e'	10,3 ± 4,3	10,6 ± 4,3	10,2 ± 4,3	0,53
EMV	22 (12)	22 (37)	0 (0)	<0,0001
Parâmetros fisiológicos				
FFR	0,9 (0,87-0,93)	0,90 (0,86-0,94)	0,90 (0,87-0,93)	0,85
FRF	2,54 (1,81-3,43)	2,66 (1,85-3,64)	2,51 (1,72-3,35)	0,34
IRM	16,2 (11,8-24,2)	14,7 (10,7-17,8)	17,5 (12,0-25,3)	0,02
T _{mn} basal, s	0,71 (0,45-1,01)	0,63 (0,40-0,96)	0,73 (0,46-1,02)	0,21
T _{mn} hiperêmico, s	0,26 (0,19-0,38)	0,24 (0,18-0,33)	0,27 (0,20-0,41)	0,03

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
BNP = peptídeo natriurético tipo B; hs-CRP = proteína C reativa de alta sensibilidade; DAC = doença arterial coronariana; E/e' = velocidade diastólica precoce do fluxo mitral/velocidade da imagem do Doppler tecidual; EMV = espasmo microvascular; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FFR = fluxo fracionado de reserva; hs-TropT = troponina T de alta sensibilidade; IM = infarto do miocárdio; IRM = índice de resistência microcirculatória; RFC = reserva de fluxo coronariano; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; T_{mn} = tempo médio de trânsito.

de anormalidade de reatividade coronariana coexistente são mostradas na Figura On-line 1. É importante ressaltar que encontramos uma correlação altamente negativa entre os valores de IRM e RFC em pacientes com AV, mas não em pacientes sem AV (Figura 3).

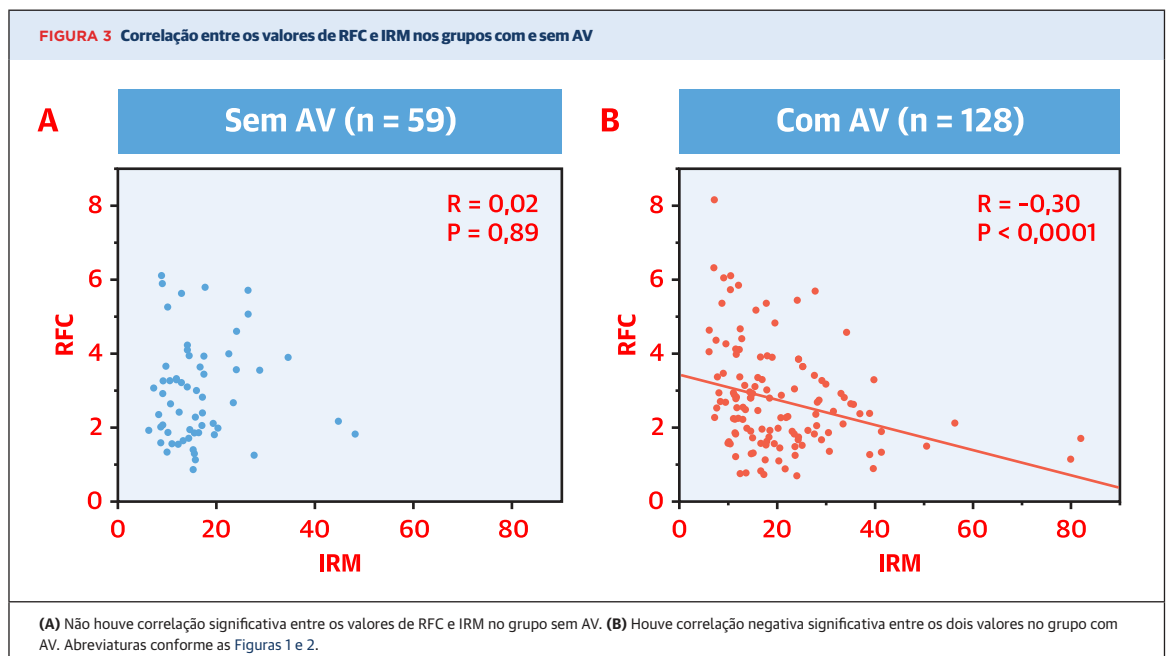
DESFECHOS CLÍNICOS E PREDITORES PROGNÓSTICOS. Durante o período mediano de seguimento de 893 dias (IIQ: 637 a 1.136 dias), ocorreram 10 ECAMs em coortes gerais, incluindo morte cardiovascular (n = 1) e hospitalização por angina instável (n = 9). A análise de risco proporcional de Cox mostrou que alto IRM se correlacionou significativamente com ECAM em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva (Tabela 2). Com base na análise da curva ROC, o valor de corte ideal do IRM para desenvolvimento de ECAM foi de 18,0, e a área sob a curva ROC foi de 0,76 (Figura On-line 2). Com esse valor, a sensibilidade e a especificidade de predição de ECAM foi de 90,0% e 63,4%, respectivamente, enquanto o valor preditivo negativo foi de 99,1%. No modelo de regressão logística multivariável para a presença de alto IRM ($\geq 18,0$), a AV comprovada foi o preditor correlacionado mais forte (Tabela 3). É importante ressaltar que houve sobreposições substanciais de anormalidade



funcional coronariana em várias combinações entre AV, baixa RFC (RFC <2,0) e alto IRM (IRM $\geq 18,0$) (Figura 4).

MÉTRICAS DE DESEMPENHO EM MODELOS DE PREDIÇÃO DE RISCO. Além disso, como demonstrado na Figura 1, dividimos os pacientes em quatro grupos de acordo com o valor de corte do IRM (>18,0) e a presença ou ausência de AV: G1, IRM <18,0 sem AV (n = 45); G2,

IRM $\geq 18,0$ sem AV (n = 14); G3, IRM <18,0 com AV (n = 67); e G4, IRM $\geq 18,0$ com AV (n = 61). As características dos pacientes dos quatro grupos são demonstradas na Tabela On-line 2. Embora não houvesse diferença nos perfis demográficos, exceto pela prevalência do sexo masculino entre os quatro grupos, a RFC foi significativamente mais baixa no G4 (com AV e IRM alto). A análise de so-



brevidade de Kaplan-Meier mostrou que os pacientes do G4 apresentaram desfechos significativamente piores em comparação com todos os outros pacientes (*log-rank*, $p = 0,002$) (Figura 5). O poder empírico do teste de *log-rank* para a ocorrência de ECAM em comparação com o G1 e o G4 foi de 0,87. Análises de regressão logística adicionais sobre métricas de desempenho em modelos de predição de risco foram avaliadas (Tabela 4). A estatística C para a predição de ocorrência de ECAM aumentou significativamente [0,75 (IC95%: 0,6 a 0,89) a 0,90 (IC95%: 0,83 a 0,97); $p = 0,045$] quando o IRM e a presença de AV foram incorporados ao modelo de referência, incluindo idade, tabagismo corrente e dislipidemia. Os testes de Hosmer-Lemeshow para todos os modelos de regressão logística não foram estatisticamente significativos, o que indica boa calibração para todos os modelos. O modelo com AV e IRM alcançou a maior IDI [0,10 (IC95%: 0,02 a 0,18)] e NRI geral [1,14 (IC95%: 0,74 a 1,53)] comparado com o modelo de referência. As tabelas de reclassificação para avaliar a melhoria no modelo com AV e IRM em relação ao modelo de referência com ou sem o evento são apresentadas na Tabela On-line 3.

MELHORIA DO IRM PELA INIBIÇÃO DA RHO QUINASE COM FASUDIL. Para avaliar o envolvimento da ativação da Rho quinase na patogênese de anormalidades coronarianas funcionais, examinamos o efeito do fasudil intracoronariano, um inibidor seletivo da Rho quinase (2, 12). É importante ressaltar que o fasudil melhorou o IRM no G4 (Figura 6A), e as alterações percentuais no IRM em resposta ao fasudil intracoronariano foram mais evidentes no G4 em comparação com os outros três grupos (Figura 6B). Além disso, houve uma correlação negativa entre o IRM e sua alteração percentual após a inibição da Rho quinase nos pacientes com AV, mas não nos pacientes sem AV (Figura On-line 3).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são apresentados a seguir. Nos pacientes com angina e DAC não obstrutiva: 1) anormalidades coronarianas funcionais, incluindo espasmo coronariano epicárdico, vasodilatação microvascular reduzida e resistência microvascular aumentada, coexistem frequentemente em várias combinações; 2) o IRM se correlaciona com a ocorrência de ECAM, e um IRM de 18,0 é o melhor valor de corte; 3) a AV comprovada é um preditor independente de alto IRM (>18,0); 4) pacientes com alto IRM e AV apresentam desfechos significativamente piores comparados com todos os outros pacientes; e 5) a inibição da Rho quinase pelo fasudil intracoronariano melhora significativamente o IRM apenas em pacientes com alto IRM e AV (Ilustração Central). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que

TABELA 2 Fatores prognósticos para eventos cardiovasculares em pacientes com dor torácica e artérias coronárias não obstrutivas (modelo de risco proporcional de Cox)

	Análise univariável		Análise multivariável	
	HR	IC95%	HR	IC95%
Idade	0,970	0,928-1,015	0,956	0,910-1,004
Sexo feminino	0,622	0,160-2,412		
Tabagismo corrente	3,989	1,125-14,139		
Hipertensão	0,823	0,237-2,857		
Diabetes melito	0,652	0,138-3,073		
Dislipidemia	0,406	0,086-1,917		
TFGe, mL/min/1,73 m ²	1,015	0,986-1,043		
hs-CRP, mg/mL	1,092	0,526-2,267		
FEVE, %	1,004	0,941-1,072		
BNP, pg/mL	0,993	0,974-1,013		
IRM	1,055	1,021-1,089	1,054	1,020-1,089
AV	4,130	0,523-32,618	3,879	0,484-31,100

A satisfação da hipótese de riscos proporcionais dos modelos de regressão de Cox foi confirmada pelo teste com resíduos de Schoenfeld.
AV = angina vasoespástica; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; outras abreviações conforme a Tabela 1.

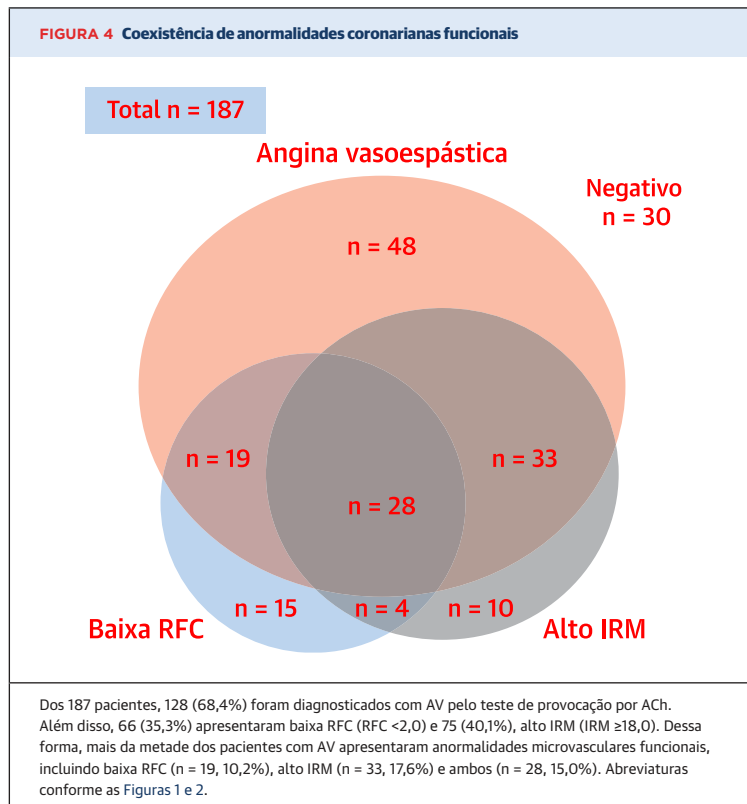
avaliou exaustivamente as anormalidades coronarianas funcionais de ambas as artérias coronárias epicárdicas e os microvasos coronários na mesma população de pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva, demonstrando que a coexistência de espasmo coronariano e alto IRM é associada com risco aumentado de ECAM, para o qual a ativação de Rho quinase pode estar envolvida.

IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO ABRANGENTE DAS ANORMALIDADES CORONARIANAS FUNCIONAIS. Embora a importância das anormalidades coronarianas funcionais (espasmo coronariano epicárdico e DMC) em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva esteja emergindo, sua patogênese e suas implicações prognósticas ainda precisam ser elucidadas. Um estudo recente de Lee et al. (7) mostrou que a integração da

TABELA 3 Análise de regressão logística para a presença de alto IRM ($\geq 18,0$) em pacientes com dor torácica e artérias coronárias não obstrutivas

	Análise univariável		Análise multivariável	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Idade	1,021	0,995-1,047		
Sexo feminino	0,855	0,469-1,558	0,511	0,254-1,029
Tabagismo corrente	0,909	0,472-1,751		
Hipertensão	1,083	0,602-1,948		
Diabetes melito	0,812	0,420-1,572		
Dislipidemia	0,955	0,517-1,763		
hs-CRP, mg/mL	0,896	0,564-1,423		
TFGe, mL/min/1,73 m ²	1,004	0,990-1,018		
FEVE, %	0,995	0,967-1,024		
E/e'	0,974	0,904-1,049		
BNP, pg/mL	1,000	0,996-1,003		
AV	2,926	1,464-5,851	2,735	1,280-5,843
EMV	0,400	0,153-1,049		

EMV = espasmo microvascular; OR = *odds ratio*; outras abreviações conforme as Tabelas 1 e 2.

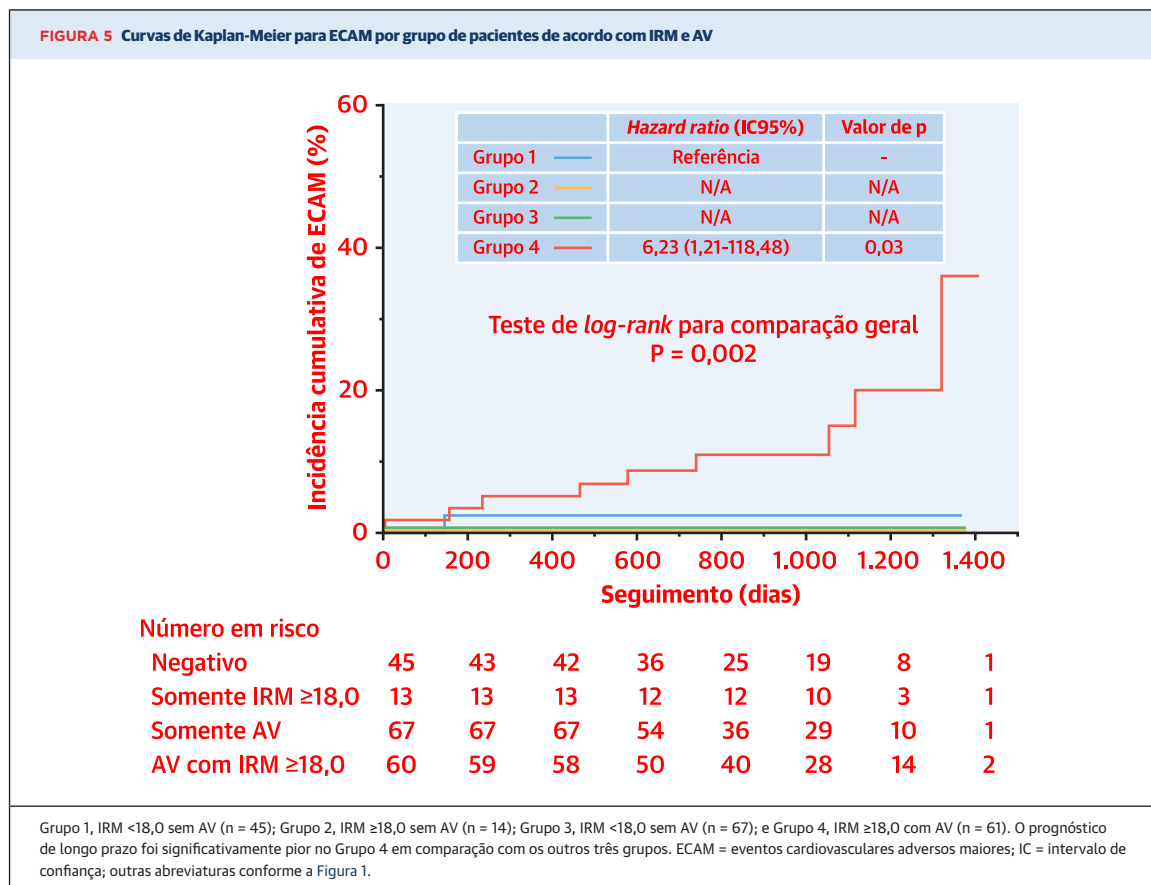


avaliação microvascular por RFC e IRM pode melhorar a precisão da previsão prognóstica para pacientes com alta FFR, embora nenhuma atenção tenha sido dada ao espasmo coronariano epicárdico. No presente estudo, com uma população similar de pacientes, o espasmo coronariano epicárdico e o espasmo microvascular se desenvolveram em 68,5% e 12,0% dos pacientes, respectivamente, durante o teste de provocação por ACh. De fato, 85,6% dos nossos pacientes apresentaram aumento da reatividade coronariana vasoconstritora, e a maioria também apresentou resistência coronariana aumentada e/ou função vasodilatadora reduzida na microcirculação coronariana. Particularmente entre os pacientes com AV, o estado microvascular conforme o IRM e a RFC foi altamente heterogêneo (Figura 4, Figura On-line 1). Curiosamente, o valor mediano do IRM foi significativamente maior nos pacientes com AV do que nos pacientes sem AV, apesar do valor comparável da RFC entre os dois grupos, conforme relatado anteriormente por Yamanaga et al. (16). Estudos recentes demonstraram que a AV é frequentemente identificada em pacientes caucasianos com dor torácica e DAC não obstrutiva e naqueles com infarto do miocárdio agudo e DAC não obstrutiva, mais do que se pensava (17, 18). Dessa forma, deve-se sempre prestar atenção ao possível envolvimento do espasmo coronariano epicárdico nesses pacientes. Como demonstrado na Figura 4, anormalidades coronarianas funcio-

nais, incluindo reatividade vasoconstritora coronariana (AV) aumentada, vasodilatação coronariana reduzida (RFC <2,0) e resistência microvascular coronariana aumentada (IRM ≥18,0), frequentemente coexistem em vários pacientes com angina e DAC não obstrutiva. Dessa forma, é importante realizar uma avaliação abrangente dessas anormalidades coronarianas funcionais para elucidar a causa da angina em pacientes sem DAC obstrutiva. No entanto, quase todos os pacientes com AV receberam bloqueadores de canal de cálcio. Nitrato e nicorandil foram prescritos com mais frequência para os pacientes do G4 (Tabela On-line 4). Esses resultados indicam que os pacientes com ECAM no presente estudo apresentavam alto risco mesmo com as terapias recomendadas pelas diretrizes contemporâneas. Assim, é importante identificar pacientes que apresentam alto risco mesmo com tratamento médico intensivo através de uma avaliação abrangente das anormalidades coronarianas funcionais.

IMPACTO PROGNÓSTICO DA COMBINAÇÃO DE ANORMALIDADES FUNCIONAIS CORONARIANAS MICROVASCULARES E MACROVASCULARES.

Relatou-se previamente que a DMC, definida como RFC reduzida, está associada a maior risco de eventos cardiovasculares (6). No entanto, a RFC depende de hemodinâmica sistêmica, contratilidade miocárdica e fluxo sanguíneo em repouso (3). Por outro lado, o IRM é mais específico e informativo sobre o estado microvascular coronariano (19), embora seu impacto prognóstico e valor de corte para indicar DMC ainda não tenham sido examinados (7). No presente estudo, conseguimos elucidar, pela primeira vez, o impacto prognóstico do IRM com o melhor valor de corte de 18,0 em pacientes com angina e DAC não obstrutiva. O valor de corte do IRM foi consideravelmente mais baixo do que o reportado previamente para DMC (IRM ≥25) (19, 20), enquanto o IRM aumentado definido como >18,0 foi significativamente associado a AV comprovada na regressão linear (Tabela 3). Quando dividimos os pacientes nos 4 subgrupos combinando o valor de corte do IRM e a presença de AV, aqueles com AV e alto IRM apresentaram pior prognóstico em comparação com todos os outros pacientes (Ilustração Central). É importante ressaltar que a incorporação do valor de IRM e da presença de AV em um modelo totalmente ajustado melhorou drasticamente a estatística C, de 0,75 para 0,90. O modelo com uma combinação de IRM e AV também aumentou significativamente a IDI e a NRI para a incidência de ECAM, indicando melhor estratificação de risco em pacientes com angina e DAC não obstrutiva. Esses achados levantam uma questão importante: pacientes com reatividade vasoconstritora coronariana aumentada e função vasodilatadora reduzida apresentam alto risco de ECAM futuro. É concebível que esses pacientes possam ter um sistema



compensatório comprometido, já que a microcirculação intacta deve se dilatar para manter o fluxo sanguíneo coronariano em face da vasoconstrição epicárdica (3). Essa noção pode ser corroborada pelo presente achado de que uma correlação altamente negativa entre os valores de IRM e RFC foi observada apenas em pacientes com AV, mas não em pacientes sem AV (Figura 3).

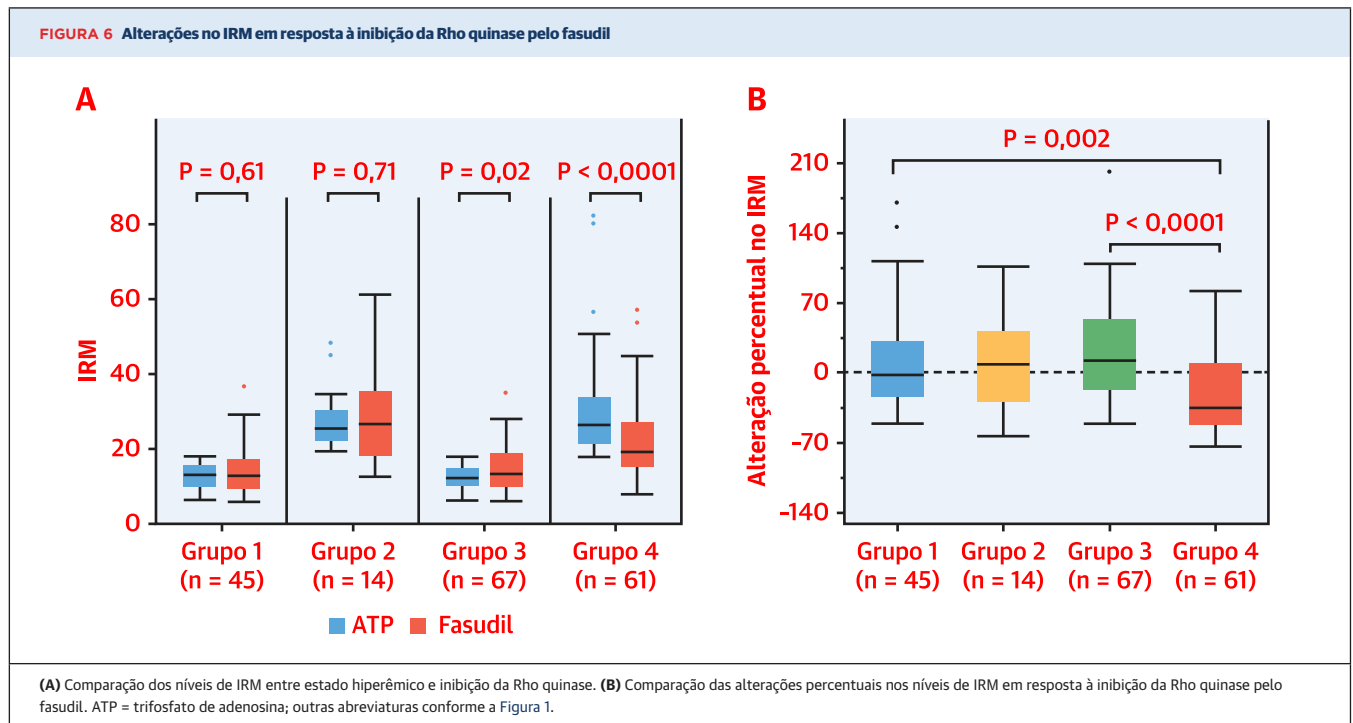
EFEITOS BENÉFICOS DO FASUDIL EM ANORMALIDADES CORONARIANAS FUNCIONAIS. No presente estudo, observou-se uma correlação estreita entre espasmo coronariano e respostas vasodilatadoras coronarianas comprometidas em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva, sugerindo a presença de um mecanismo subjacente comum para as anormalidades. É importante ressaltar que fomos capazes de demonstrar que um inibidor seletivo da Rho quinase, o fasudil, melhorou significativamente a resistência microvascular comprometida em pacientes com IRM aumentado ($\geq 18,0$) e AV comprovada em comparação com outros três grupos. Demonstramos anteriormente que a ativação da Rho quinase desempenha um papel central não apenas para o espasmo coronariano epicárdico (9, 10), mas também para o espasmo coronariano microvascular (12). O presente estudo demonstra, pela primeira vez,

que a ativação da Rho quinase está simultaneamente envolvida no espasmo coronariano epicárdico e na resistência coronariana microvascular aumentada. Além disso, notou-se uma correlação negativa entre o IRM e

TABELA 4 Desempenho dos modelos de regressão logística para eventos cardiovasculares

	Modelo de referência	Modelo com AV	Modelo com IRM	Modelo com AV e IRM
Discriminação				
Estatística C	0,75 (0,60-0,89)	0,82 (0,71-0,92)	0,90 (0,85-0,96)	0,90 (0,83-0,97)
Valor de p	Referência	0,025	0,018	0,045
Calibração				
Valor de p do teste de Hosmer-Lemeshow	0,788	0,698	0,910	0,975
AIC	78,409	77,235	67,768	68,510
Razão de verossimilhança do valor de p	Referência	0,075	0,075	0,075
Reclassificação				
IDI	Referência	0,01 (-0,03-0,05)	0,08 (0,01-0,14)	0,10 (0,02-0,18)
NRI (geral)	Referência	0,45 (0,05-0,85)	1,07 (0,67-1,47)	1,14 (0,74-1,53)
NRI com evento	Referência	0,80 (0,43-1,17)	0,80 (0,43-1,17)	0,80 (0,43-1,17)
NRI sem evento	Referência	-0,35 (18,8 a -0,21)	0,27 (0,13-0,41)	0,34 (0,20-0,48)

O modelo de referência inclui idade, tabagismo corrente e dislipidemia, os quais foram selecionados entre idade, sexo feminino, tabagismo corrente, hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, TFG, hs-CRP, FEVE e BNP. Modelo com AV: modelo de referência + AV. Modelo com IRM: modelo de referência + IRM. Todos os valores de p vs. o modelo de referência.
AIC = critério de informação de Akaike; IDI = melhora da discriminação integrada; NRI = melhoria na reclassificação líquida; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

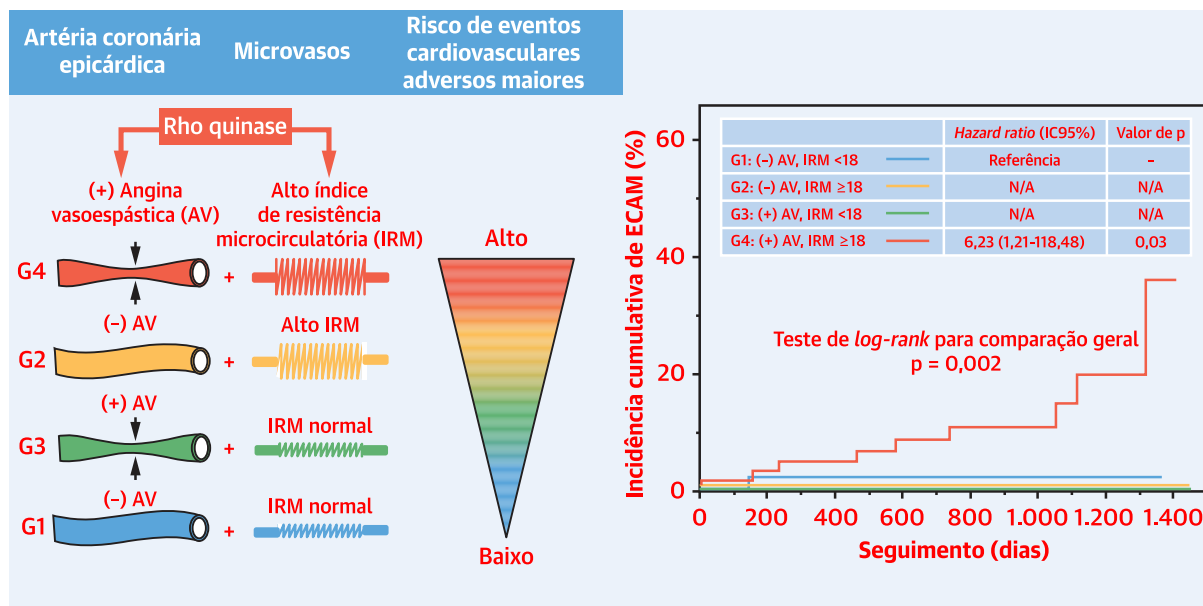


sua alteração percentual após a inibição da Rho quinase apenas em pacientes com AV, indicando que o IRM reduzido está associado à ativação da Rho quinase na patogênese de anormalidades coronarianas funcionais. De fato, os presentes achados indicam que a Rho quinase é um importante alvo terapêutico não apenas em pacientes com AV, mas também naqueles com IRM aumentado.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiramente, o presente estudo foi unicêntrico e de caráter exploratório. Assim, são necessários estudos futuros de validação multicêntrica. Segundo, o pequeno número de ECAMs durante o período de seguimento pode reduzir o poder estatístico do presente estudo e pode ter levado ao sobreajuste de dados. O baixo número de eventos por variável também pode diminuir a precisão preditiva de um modelo de regressão logística. Além disso, a maioria dos casos de ECAM foram hospitalizações por angina instável. No entanto, a prevalência de hospitalização por angina instável sobre ECAM total no presente estudo (90%) foi comparável aos estudos anteriores (10, 21, 22). Terceiro, não realizamos medições fisiológicas da artéria coronária circunflexa direta e esquerda. No entanto, a maioria das medições fisiológicas de estudos anteriores também foi realizada na DAE, devido à sua grande área de perfusão miocárdica (7, 8, 23). Quarto, o tratamento médico durante o seguimento foi individualizado a critério de cada médico responsável com base nos sintomas. Quinto, no presente estudo, apenas 1/4 dos indivíduos foram submetidos a testes de es-

tesse não invasivos. Dessa forma, resta examinar, em estudos futuros, se os testes de estresse não invasivos são capazes de prever as anormalidades funcionais identificadas pelo teste invasivo de cateterismo cardíaco. Sexto, 22 pacientes com EMV, baseado nos critérios de diagnóstico do grupo COVADIS, foram categorizados no grupo sem AV. Assim, não conseguimos avaliar totalmente seus perfis hemodinâmicos microvasculares coronarianos. Sétimo, embora tenha sido relatado tanto por pesquisadores americanos quanto europeus que a angina pectoris sem DAC obstrutiva é mais comum em pacientes do sexo feminino do que do masculino (6), 60% da população do presente estudo era composta por homens. A diferença étnica no domínio masculino/feminino na disfunção vasomotora coronariana pode estar envolvida na discrepância. Na verdade, no Japão, o espasmo coronariano epicárdico parece ser mais frequente em pacientes do sexo masculino e o EMV, em pacientes do sexo feminino (21, 22), enquanto que Aziz et al. (24) recentemente relataram que tanto o espasmo coronariano epicárdico quanto o EMV em particular são mais prevalentes em mulheres entre os caucasianos. Assim, nossos achados podem não estar em conflito com o estudo anterior. Por fim, não possuímos dados sobre mudanças na terapia médica, adesão à terapia e sintomas e/ou qualidade de vida (por exemplo, *Seattle Angina Questionnaire*) durante o seguimento. Essas questões também precisam ser examinadas em estudos futuros.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Angina vasoespástica e alto índice de resistência microcirculatória: impacto do prognóstico de coexistência



Suda, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(19)2350-60.

Em pacientes com dor torácica e doença arterial coronariana não obstrutiva, a coexistência de angina vasoespástica (espasmo coronariano epicárdico) e alto índice de resistência microcirculatória (resistência microvascular) é associada a um pior prognóstico, para o qual a ativação da Rho quinase pode estar envolvida.

CONCLUSÕES

Neste estudo, conseguimos demonstrar que, em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva, a coexistência de espasmo coronariano epicárdico e resistência microvascular aumentada é associada a um pior prognóstico, para o qual a ativação de Rho quinase pode estar envolvida.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Hiroaki Shimokawa, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan. E-mail: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp. Twitter: @TohokuUniPR.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

Em pacientes com angina e DAC não obstrutiva, a coincidência de espasmo coronariano epicárdico e resistência microvascular aumentada é associada à ativação de Rho quinase e desfechos adversos. A inibição de Rho quinase com fasudil melhora a resistência coronariana microcirculatória em pacientes com angina vasoespástica.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

Estudos futuros que envolvam um número maior de pacientes e seguimento de maior prazo são necessários para confirmar a segurança e a eficácia do fasudil em pacientes com angina vasoespástica e DAC não obstrutiva.

REFERÊNCIAS

- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010;362:886-95.
- Shimokawa H. 2014 Williams Harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities— from bench to bedside. Eur Heart J 2014;35:3180-93.
- Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. Nat Rev Cardiol 2015;12:48-62.
- Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J 2014;35:1101-11.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol 2018;250:16-20.
- Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National

- Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-32.
7. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-69.
 8. Kobayashi Y, Fearon WF, Honda Y, 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. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1433-41.
 9. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, et al. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1231-7.
 10. Nihei T, Takahashi J, Hao K, et al. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J* 2018;39:952-9.
 11. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008). *Circ J* 2010;74:1745-62.
 12. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15-9.
 13. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. *Stat Med* 1982;1:121-9.
 14. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515-26.
 15. Leening MJ, Vedder MM, Witteman JC, et al. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med* 2014;160:122-31.
 16. Yamanaga K, Tsujita K, Komura N, et al. Singlewire pressure and flow velocity measurement for quantifying microvascular dysfunction in patients with coronary vasospastic angina. *Am J Physiol* 2015;308:H478-84.
 17. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: The ACOVA study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62.
 18. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: Safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8.
 19. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart* 2018;104:284-92.
 20. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease: fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation* 2018;138:1463-80.
 21. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2011;4:295-302.
 22. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013;2:1-12.
 23. Yang HM, Khush K, Luikart H, et al. Invasive assessment of coronary physiology predicts late mortality after heart transplantation. *Circulation* 2016;133:1945-50.
 24. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2349-58.

PALAVRAS-CHAVE espasmo coronariano, IRM, disfunção microvascular, doença arterial coronariana não obstrutiva, Rho quinase

APÊNDICE Para acesso a uma seção de Métodos expandida, bem como a figuras e tabelas suplementares, confira a versão *on-line* deste artigo.