

# *Avaliação da função endotelial em pacientes com esclerose sistêmica limitada por meio do eco Doppler da artéria braquial*

Tatiana Melo Fernandes<sup>1</sup>, Blanca Elena Gomes Bica<sup>2</sup>, Nivaldo Ribeiro Villela<sup>3</sup>, Elizabeth Figueiredo Salles<sup>4</sup>, Mario Newton Leitão de Azevedo<sup>5</sup>, José Angelo de Souza Papi<sup>6</sup>, Rosângela Aparecida Gomes Martins<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi comparar a resposta dilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes portadores de esclerose sistêmica limitada (ESL) com aquela de indivíduos sadios de mesmo gênero, idade e cor. **Métodos:** Vinte mulheres adultas, não obesas, não tabagistas, não diabéticas, não dislipidêmicas, não hipertensas, que preencheram os critérios para esclerose sistêmica (ES) segundo o *American College of Rheumatology*, foram submetidas ao exame de Doppler de artéria braquial do membro superior direito. Foi analisada a resposta dilatadora, dependente do endotélio, após isquemia induzida com esfigmomanômetro por cinco minutos no braço direito, e a resposta dilatadora, independente do endotélio, após administração de 300 mcg de nitroglicerina (NTG) sublingual. Esses resultados foram comparados com a resposta obtida em indivíduos sadios. **Resultados:** O diâmetro longitudinal da artéria braquial (DAB) foi significativamente menor na fase basal I nos pacientes com ESL ( $3,57 \pm 0,52$  mm e  $3,93 \pm 0,39$  mm, respectivamente no grupo paciente (P) e grupo-controle (C),  $P = 0,005$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a velocidade das hemácias (VH) após isquemia/hiperemia reativa (HR) e após NTG ( $110,2 \pm 43,86$  cm/s vs.  $102,0 \pm 25,89$  cm/s e  $63,80 \pm 17,69$  cm/s vs.  $65,4 \pm 12,90$  cm/s nos grupos P e C, após HR e NTG, respectivamente). Também não foi encontrada diferença significativa entre o DAB após HR e após NTG ( $3,77 \pm 0,59$  mm vs.  $4,14 \pm 0,49$  mm e  $4,44 \pm 0,64$  mm vs.  $4,70 \pm 0,58$  mm nos grupos P e C, após HR e NTG, respectivamente). **Conclusão:** Embora o grupo de pacientes com ESL tenha apresentado menor DAB basal, a resposta dilatadora dependente e independente do endotélio se manteve preservada em ambos os grupos.

**Palavras-chave:** esclerodermia limitada, endotélio vascular, artéria braquial, ultrassonografia, efeito Doppler.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica do tecido conjuntivo caracterizada por espessamento e fibrose da pele e dos órgãos internos por deposição de colágeno, glicosaminoglicanos e outras proteínas da matriz extracelular, além de dano vascular por endarterite proliferativa. O fator desencadeante da injúria endotelial não é conhecido. No entanto, estima-se

que a injúria causada pelo processo de isquemia/reperusão, a presença de autoanticorpos citotóxicos no sangue, agentes infecciosos e fatores ambientais possam desencadear a lesão inicial nos indivíduos geneticamente predispostos.

A lesão endotelial por espécies reativas de oxigênio é responsável pela diminuição da síntese de prostaciclina, óxido nítrico (NO), fator de ativação de plasminogênio tecidual e heparan sulfato, e pelo aumento da síntese de endotelina-1,

Recebido em 21/10/2011. Aprovado, após revisão, em 08/05/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Comitê de Ética: 1120/09. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.

1. Mestre em Reumatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

2. Doutor; Professor-Adjunto, UFRJ; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ

3. Doutor; Médico do Serviço de Anestesiologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ

4. Professor-Adjunto do Serviço de Cirurgia Vascular, UFRJ

5. Doutor; Professor-Adjunto do Serviço de Reumatologia, UFRJ

6. Professor Emérito do Serviço de Clínica Médica, UFRJ

7. Mestre em Estatística, UFRJ; Professora da Divisão de Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ

Correspondência para: Tatiana Melo Fernandes. Serviço de Reumatologia. Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, s/n – 9º andar – Ilha do Fundão, Ilha do Governador. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 21941-590. E-mail: tatoes@superig.com.br

levando a um desequilíbrio na relação vasodilação/vasoconstricção em favor da constricção, com dano permanente na parede dos vasos sanguíneos. Esse desequilíbrio contribui para hipóxia vascular e injúria endotelial, resultando na liberação de citocinas por macrófagos, plaquetas, mastócitos e células T ativadas. Dessa forma, é mantido um círculo vicioso de injúria endotelial, associada à fibrose mediante a estimulação de fibroblastos, que são células responsáveis pela síntese de matriz celular e colágeno.<sup>1</sup>

Apesar de a isquemia estimular a neoangiogênese e de os níveis de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), estarem aumentados, a pele dos portadores de ES apresenta grandes áreas avasculares. Acredita-se que ocorra uma desregulação no processo de angiogênese na ES.<sup>2</sup> A presença de autoanticorpos direcionados contra células endoteliais na ES é capaz de induzir a apoptose dessas células. Foi demonstrado, ainda, que nesses pacientes as células precursoras endoteliais estão reduzidas em número e apresentam menor potencial de diferenciação.<sup>3</sup> Também já foi comprovado que na ES o controle neural simpático do tônus vascular está alterado,<sup>4</sup> assim como alguns aspectos intrínsecos à microcirculação. Há aumento da agregação e da ativação plaquetária associado à diminuição da deformabilidade das hemácias e de depósito de fibrina na parede vascular,<sup>5</sup> culminando em um risco elevado de formação de trombos na microcirculação com maior expressão de moléculas de adesão, que agregam neutrófilos e plaquetas na parede vascular e diminuem a luz do vaso.<sup>6</sup>

A liberação normal de NO pelo endotélio ocorre continuamente e aumenta quando os receptores de membrana das células endoteliais são ativados por estímulos solúveis (acetilcolina, bradicinina, adenosina fosfato, substância P e serotonina) ou quando os canais de cálcio são abertos por um aumento no “estresse de cisalhamento” gerado pelo fluxo sanguíneo turbilhonado.<sup>7</sup> O alvo do NO na parede vascular é a enzima guanilato ciclase, encontrada nas células musculares lisas, cuja ativação gera acúmulo de guanosina monofosfato cíclico (GMP cíclico), desencadeando relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação, com consequente aumento do fluxo sanguíneo local.<sup>8</sup>

As alterações estruturais na parede de arteríolas (vasos de resistência) são bem conhecidas na ES. Esses achados consistem em um espessamento/proliferação/edema da camada íntima com infiltração de células mononucleares, hipertrofia da camada média e íntima, ruptura da lâmina elástica interna e presença de cicatrizes fibróticas na parede dos vasos.<sup>9,10</sup> Pouco se conhece sobre as alterações estruturais encontradas na parede de vasos de maior calibre, vasos elásticos, como as artérias braquial, ulnar e radial (vasos de condutância), que são realmente acessíveis para medida por meio de técnicas não

invasivas como o eco Doppler. Existem evidências crescentes de que a macrovasculatura também esteja envolvida no processo de doença da ES, o que se especula estar relacionado à presença de anormalidades estruturais, como o espessamento e a rigidez na parede vascular.<sup>11</sup> Apesar de o envolvimento vascular ser considerado predominantemente microvascular na ES, a doença macrovascular pode afetar mais da metade dos pacientes,<sup>12</sup> e é comum o achado de oclusão arterial, particularmente nas artérias das mãos em doentes com a forma limitada (ESL) e na presença do anticorpo anticentrômero.<sup>13</sup>

A avaliação ultrassonográfica da resposta vasodilatadora na artéria braquial (AB) é uma técnica não invasiva, descrita por Celermajer em 1992,<sup>14</sup> utilizada como índice para avaliação da função macrovascular por meio da mensuração do diâmetro da AB (DAB) antes e após o estímulo isquêmico. A isquemia provocada no antebraço causa uma queda marcante na resistência vascular periférica seguida por um aumento na força de cisalhamento sanguínea exercida nas paredes arteriais após sua liberação. O aumento do estresse de cisalhamento estimula a produção e a liberação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio, em especial o NO. O aumento observado no DAB é uma medida indireta da liberação de NO e, conseqüentemente, da vasodilatação dependente do endotélio.<sup>15</sup>

Uma pequena percentagem de aumento no fluxo mediado pela vasodilatação endotélio-dependente pode ser interpretada como baixa disponibilidade de NO, e está associada com risco aumentado de doença vascular.<sup>16</sup> A deficiência na dilatação endotélio-dependente na ES pode ser explicada pela ausência de produção e de liberação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio cronicamente lesado, em especial o NO, enquanto se observa uma resposta vasodilatadora normal a fatores independentes do endotélio (nitroglicerina exógena). Entretanto, a disfunção endotelial macrovascular na ES vem sendo objeto de vários estudos, em que alguns autores observaram redução da dilatação mediada pelo fluxo (FMD) na AB,<sup>17–20</sup> enquanto outros não.<sup>9,21,22</sup>

O objetivo deste estudo foi comparar a resposta dilatadora dependente do endotélio após isquemia induzida em membro superior direito por 5 min com esfigmomanômetro (FMD) e a resposta dilatadora independente do endotélio após a administração de nitroglicerina sublingual (dilatação mediada pela nitroglicerina – NMD), em pacientes portadores de ESL e indivíduos sadios de mesmo gênero, idade e cor.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Participantes do estudo

Vinte indivíduos do gênero feminino com idade entre 25–60 anos que preencheram os critérios do *American College of*

*Rheumatology* (1980)<sup>23</sup> para o diagnóstico de ES, com tempo de doença superior a 6 meses e relato da presença de fenômeno de Raynaud bifásico (FRy) em extremidades, foram incluídos no estudo, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e serem certificados de que sua identidade seria mantida em sigilo. Todas as pacientes apresentavam a forma limitada da doença, caracterizada por fibrose cutânea restrita a face, pescoço e extremidades.

O estudo foi aberto, observacional, não randomizado, prospectivo, realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ e aprovado com o número de memorando 1120/09 em 28/12/2009.

Os critérios de exclusão foram: presença de síndrome de superposição com outras colagenoses, miopatias ou artropatias inflamatórias, síndrome da imunodeficiência adquirida, síndrome do anticorpo antifosfolípide, gestantes e lactantes, portadores de neoplasias malignas, insuficiência cardíaca, hipertensão moderada a grave de artéria pulmonar, tabagistas, hipertensas e diabéticas.

Foram selecionados 20 indivíduos saudáveis para compor o grupo-controle (C), do gênero feminino, cor branca, que não faziam uso de qualquer medicamento que pudesse alterar a resposta endotelial, e com faixa etária semelhante ao grupo de pacientes estudados. As voluntárias foram incluídas no estudo após assinar o TCLE.

### Avaliação da função endotelial

A função endotelial foi avaliada pela medida da FMD e NMD na AB por meio do eco Doppler em cores. O eco Doppler constitui método não invasivo, de alta resolução, que permite avaliação detalhada da circulação troncular combinando três componentes: o modo-B, o Doppler pulsado e o modo color.<sup>24</sup> O exame foi realizado com o indivíduo em decúbito dorsal em sala com temperatura controlada (22°C).

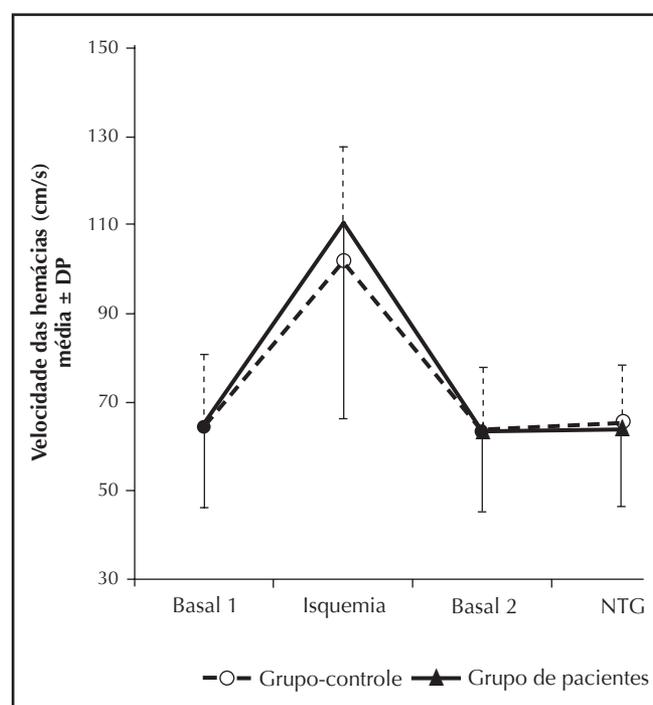
Um esfigmomanômetro foi posicionado no braço direito, cerca de 5 cm acima da fossa antecubital. As imagens da AB direita foram obtidas em corte longitudinal, no modo B do aparelho de ultrassom *Antares* da *Siemens* utilizando transdutor linear VFX9-4 com frequência de 10 Mhz, posicionado cerca de 2–3 cm acima da fossa antecubital. As medidas do DAB foram realizadas na diástole do ciclo cardíaco. Os fluxos foram obtidos por análise espectral das curvas de velocidade com volume – amostra de 1,5 mm e ângulo menor que 60° posicionado no centro do vaso. A velocidade das hemácias (VH) foi obtida por ecografia tipo Doppler, com janela de 1,5 mm e ângulo menor que 60° posicionado no centro do vaso.

O exame foi iniciado após um período de repouso de 10 min. Foram realizadas medidas do DAB e da VH na AB na fase basal 1.

Em seguida, o esfigmomanômetro posicionado no antebraço direito foi insuflado a uma pressão 50% acima da pressão sistólica inicial e a isquemia foi mantida por 5 min. Novas medidas do diâmetro e da VH da AB (fase pós-isquemia/hiperemia reativa) foram realizadas 60 segundos após a liberação da isquemia. Após novo período de repouso de 10 min (basal 2) os indivíduos receberam uma dose de 300 mcg de NTG sublingual, e as medidas do DAB e da VH foram obtidas após 3 min (após NTG). Foi calculada a média de três medidas obtidas de diâmetro e da VH na AB em cada uma das quatro fases do exame (Figura 1).

### Análise estatística

Para comparação de variáveis basais (numéricas) entre o grupo de pacientes (P) e o grupo C foi aplicado o teste *t* de Student para amostras independentes ou o de Mann-Whitney (não paramétrico). A homogeneidade das variâncias entre os grupos foi analisada pelo teste de Bartlett. A análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas foi usada para avaliar o comportamento ao longo de três fases (basal, hiperemia reativa e após NTG) no interior de cada grupo; e o teste de comparações múltiplas de Bonferroni (ajustado para três fases) foi aplicado para identificar quais as fases que diferiam significativamente entre si. Para verificar se a evolução ao longo do experimento foi diferenciada significativamente



**Figura 1**  
Velocidade das hemácias ao longo do experimento.

entre os grupos, foi usada a ANOVA para medidas repetidas com um fator (efeito da interação grupo x tempo). Na ANOVA para medidas repetidas foi aplicada a transformação logarítmica (log natural) nos dados. Foram utilizados métodos não paramétricos, pois variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana) devido à dispersão dos dados e à rejeição do teste de Kolmogorov-Smirnov nos grupos estudados. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo programa SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Os dados estão apresentados como média  $\pm$  DP.

## RESULTADOS

Foram estudados 40 indivíduos, dos quais 20 compunham o grupo P e 20 indivíduos sadios constituíram o grupo C. Entre os indivíduos portadores de ESL, sete (35%) apresentaram tempo de evolução > 10 anos de doença e 13 (65%) tinham tempo de evolução da doença < 10 anos. Sete pacientes (35%) faziam uso de prednisona oral em doses baixas, < 10 mg/dia. Quatorze pacientes (70%) faziam uso regular diário de vasodilatadores antagonistas de canais de cálcio (ACC), modificadores reológicos das hemácias, inibidores de fosfodiesterases 1 e 5). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade ( $38,6 \pm 9,2$  e  $43,4 \pm 9,6$  anos nos grupos C e P,

respectivamente,  $P = 0,11$ ), peso ( $62,1 \pm 5,4$  e  $58,7 \pm 9,3$  kg nos grupos C e P, respectivamente,  $P = 0,32$ ), pressão arterial sistólica (PAS) ( $110,8 \pm 16,9$  e  $116,5 \pm 15,7$  mmHg nos grupos C e P, respectivamente,  $P = 0,27$ ), pressão arterial diastólica (PAD) ( $71,5 \pm 12,8$  e  $75,0 \pm 10,6$  nos grupos C e P, respectivamente,  $P = 0,35$ ) e frequência cardíaca ( $73,2 \pm 11,3$  e  $76,6 \pm 11,9$  nos grupos C e P, respectivamente,  $P = 0,36$ ).

Os dados relativos às variantes basais de peso, idade, PAS e PAD nos grupos P e C estão apresentados na Tabela 1. Os dados relativos aos valores do DAB nas fases basal 1, pós-isquemia, basal 2 e pós-NTG em ambos os grupos estão apresentados na Tabela 2. Os dados relativos aos valores da VH nas fases basal 1, pós-isquemia, basal 2 e pós-NTG em ambos os grupos estão apresentados na Tabela 3.

### Medidas basais

O DAB foi significativamente menor no grupo P ( $P = 0,005$ ), e não houve diferença significativa em relação à VH em ambos os grupos analisados ( $P = 0,90$ ).

### Dilatação mediada pelo fluxo (FMD)

Não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os grupos analisados quanto ao DAB ( $P = 0,07$ ) e à VH ( $P = 0,38$ ).

**Tabela 1**

Dados relativos às variantes basais de peso, idade, PAS e PAD nos grupos paciente e controle

Variável basal	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	P <sup>a</sup>
Idade (anos)	P	43,4	9,6	44	28	60	0,11
	C	38,6	9,2	39,5	27	54	
PAS (mmHg)	P	116,5	15,7	115	95	160	0,27
	C	110,8	16,9	110	85	150	
PAD (mmHg)	P	75,0	10,6	77,5	60	100	0,35
	C	71,5	12,8	70	55	100	
FC (bat/min)	P	76,6	11,9	72,5	60	104	0,36
	C	73,2	11,3	71	58	99	
Diâmetro – basal 1	P	3,57	0,52	3,45	2,93	5,07	0,005
	C	3,93	0,39	3,92	3,17	4,73	
VH – basal 1	P	65,3	19,0	59,3	38,1	113	0,97
	C	64,6	16,1	63,8	35,7	99,2	

C: controle; P: paciente; DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; VH: velocidade das hemácias.

<sup>a</sup> teste *t* de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney.

**Tabela 2**

Dados relativos aos valores do diâmetro da artéria braquial nas fases basal 1, pós-isquemia, basal 2 e pós-NTG em ambos os grupos

	Momento	Média ± DP	Mediana	P <sup>a</sup>	Diferenças significativas <sup>b</sup>	P <sup>c</sup>
<b>Pacientes</b>	Basal 1	3,57 ± 0,52	3,45	0,0001	Basal 1 ≠ isquemia	0,31
	Isquemia	3,77 ± 0,59	3,74		Basal 1 ≠ NTG	
	Basal 2	3,66 ± 0,62	3,58		Isquemia ≠ NTG	
	NTG	4,44 ± 0,64	4,33		Basal 2 ≠ NTG	
<b>Controles</b>	Basal 1	3,93 ± 0,39	3,92	0,0001	Basal 1 ≠ isquemia	0,31
	Isquemia	4,14 ± 0,49	4,12		Basal 1 ≠ NTG	
	Basal 2	3,98 ± 0,56	3,90		Isquemia ≠ basal 2, NTG	
	NTG	4,70 ± 0,58	4,69		Basal 2 ≠ NTG	

DP: desvio padrão.

<sup>a</sup>ANOVA para medidas repetidas no interior de cada grupo (efeito do tempo). <sup>b</sup>Comparações múltiplas de Bonferroni, ao nível de 5%. <sup>c</sup>ANOVA para medidas repetidas entre os dois grupos (efeito da interação grupo\*tempo).**Tabela 3**

Dados relativos aos valores da VH nas fases basal 1, pós-isquemia (hiperemia reativa), basal 2 e pós-NTG em ambos os grupos

	Momento	Média±DP	Mediana	P <sup>a</sup>	Diferenças significativas <sup>b</sup>	P <sup>c</sup>
<b>Pacientes</b>	Basal 1	65,3 ± 18,96	59,3	0,0001	Basal 1 ≠ isquemia	0,77
	Isquemia	110,2 ± 43,86	103,1		Isquemia ≠ basal 2	
	Basal 2	63,3 ± 17,78	61,0		Isquemia ≠ NTG	
	NTG	63,8 ± 17,69	62,9			
<b>Controles</b>	Basal 1	64,6 ± 16,10	63,8	0,0001	Basal 1 ≠ isquemia	0,77
	Isquemia	102,0 ± 25,89	97,5		Isquemia ≠ basal 2	
	Basal 2	63,6 ± 14,57	59,8		Isquemia ≠ NTG	
	NTG	65,4 ± 12,90	63,9			

DP: desvio padrão. <sup>a</sup>ANOVA para medidas repetidas no interior de cada grupo (efeito do tempo). <sup>b</sup>Comparações múltiplas de Bonferroni, 5%. <sup>c</sup>ANOVA para medidas repetidas entre os dois grupos (efeito da interação: grupo\*tempo).

### Dilatação mediada pela nitroglicerina (NMD)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos analisados em relação ao DAB (P = 0,24) e à VH (P = 0,97).

### Resposta dilatadora da AB após isquemia induzida

Não houve diferença estatisticamente significativa na resposta vasodilatadora da AB após isquemia induzida (endotélio-dependente) entre o grupo C (8,9%) e o grupo P (8,6%).

### DISCUSSÃO

A análise da disfunção endotelial, por meio da mensuração da FMD, uma dilatação endotélio-dependente, em combinação com a NMD, dilatação endotélio-independente, mostra resultados controversos na ES. Lekakis *et al.*<sup>17</sup> e Cypiene *et al.*<sup>19</sup> estudaram pacientes com a forma difusa da ES e encontraram redução em ambos FMD e NMD quando comparados com controles saudáveis. Rossi *et al.*<sup>20</sup> também encontraram redução significativa em ambos FMD e NMD ao estudar pacientes com ES em ambas as formas, difusa e limitada, e comparar

com controles saudáveis. Szucs *et al.*<sup>18</sup> mostraram redução na FMD sem alteração na NMD nos indivíduos esclerodérmicos estudados em ambas as formas quando comparados com mulheres saudáveis. Andersen *et al.*<sup>9</sup> não encontraram alterações em ambos FMD e NMD ao comparar indivíduos portadores ES difusa e limitada com indivíduos saudáveis. Rajagopalan *et al.*<sup>21</sup> comprovaram, ao comparar indivíduos com FRy primário e secundário à ES e outras doenças do tecido conjuntivo, a presença de alteração na microcirculação demonstrada pela análise do *laser* Doppler e fluxometria após breve oclusão arterial digital, porém não houve diferença no FMD em ambos os grupos analisados. Roustit *et al.*<sup>22</sup> compararam indivíduos saudáveis, portadores de FRy primário e de ES e não encontraram alteração significativa no FMD entre os três grupos. D'Andrea *et al.*<sup>25</sup> encontraram discreta diminuição no FMD em pacientes com ES ao comparar com indivíduos saudáveis. Bartoli *et al.*<sup>26</sup> também encontraram menor FMD ao comparar indivíduos portadores de ES com um grupo-controle.

Assim como Andersen *et al.*,<sup>9</sup> Rajagopalan *et al.*<sup>21</sup> e Roustit *et al.*,<sup>22</sup> nosso estudo não encontrou evidência de desregulação vascular comprovada pelo FMD em pacientes portadores de ES quando comparados a um grupo-controle composto por indivíduos saudáveis. Em concordância com Szucs *et al.*<sup>18</sup> e Andersen *et al.*,<sup>9</sup> nosso estudo demonstrou que a NMD não está alterada em indivíduos portadores de ES quando comparados ao mesmo grupo-controle.

Contrário a nosso estudo, a maior parte desses autores estudou pacientes com predomínio da forma difusa da doença. Optamos por indivíduos com a forma limitada da doença por sabermos que a incidência de vasculopatia é observada com maior frequência nesses casos (FRy grave, telangectasias e um tipo primário de hipertensão pulmonar na doença tardia). Anticorpo anticentrômero é um fator de risco conhecido para isquemia digital e aparece, principalmente, na forma limitada de longa duração.<sup>27,28</sup>

Cheng *et al.*<sup>29</sup> realizaram estudo sobre as propriedades biomecânicas (elástica e muscular) e espessamento do complexo médio intimal das artérias carótida e femoral em 19 pacientes com a forma difusa da ES, 33 com a forma limitada e 21 controles saudáveis. Observaram progressiva e significativa redução na propriedade elástica da artéria carótida dos pacientes esclerodérmicos com a forma limitada da doença em relação ao grupo-controle. O envolvimento macrovascular pode somar-se às alterações microvasculares próprias da ES, exacerbando os distúrbios hemodinâmicos distais existentes, responsáveis pelas alterações das polpas digitais.

Nossos achados nos levam a crer que, apesar de cronicamente lesado, o endotélio permanece responsivo na população

estudada. As anormalidades macrovasculares em indivíduos com ES são atribuídas a fatores estruturais e anatômicos da parede do vaso e não a alterações funcionais do endotélio.<sup>11</sup> Foi encontrada diferença significativa ao se medir o DAB basal entre os grupos ESL e controle. Esse fato por si só pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares nessa população. Já foi demonstrada uma associação entre menor DAB e presença de aterosclerose subclínica, estimada pela medida do espessamento médio intimal das artérias carótidas internas, indicando que o remodelamento arterial é um processo sistêmico na ES. Permanece ainda incerto se a dilatação da AB nesses casos é consequência de uma modificação estrutural nos componentes da parede do vaso ou se é diretamente causada pelo efeito dos fatores de risco cardiovasculares sobre o tônus simpático vascular. Uma redução importante na complacência arterial dos pacientes esclerodérmicos está relacionada à elasticidade do vaso, podendo ser consequência das alterações do tecido conectivo e refletir no aumento do risco cardiovascular.<sup>30</sup> O DAB, um índice simples e reproduzível, pode ser um valioso indicador de risco cardiovascular, e sua variação é inversamente proporcional a esse risco.<sup>31</sup>

Os dados conflitantes com a literatura podem ser explicados devido à presença de numerosos vieses identificados em nosso estudo. O tamanho da amostra foi pequeno devido à baixa prevalência dessa doença em nossa população e à dificuldade encontrada em selecionar pacientes com ESL que preenchessem todos os critérios de inclusão. Outro fator de confundimento foi o fato de grande parte dos indivíduos estudados (70%) estarem fazendo uso regular de drogas vasoativas no momento em que se deu a avaliação do FMD e NMD pelo eco Doppler da AB. Assim como a maior parte dos estudos descritos na literatura,<sup>9,19-22,25</sup> optamos pela não suspensão dessas medicações devido à gravidade da vasculopatia periférica que esses doentes apresentavam.

Andersen *et al.*<sup>9</sup> permitiram o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de corticosteroides durante o estudo e constataram que os valores encontrados entre os grupos tratado e não tratado não diferiram significativamente, embora os níveis de nitrato plasmático tendessem a ser menores no grupo que usava corticosteroide. Bartoli *et al.*<sup>26</sup> e Szucs *et al.*<sup>18</sup> optaram pela suspensão de drogas vasoativas e antioxidantes em um período de 24 horas antes da realização do exame. Rajagopalan *et al.*<sup>21</sup> permitiram que pacientes esclerodérmicos mantivessem o uso regular de ACC ou IECA desde que tivessem sido iniciados em um período superior a quatro meses antes da data de início da avaliação da função endotelial, porém excluíram pacientes que estivessem usando terapia antilipídica ou mais de duas drogas anti-hipertensivas

em combinação. Entre os 42 pacientes com ES analisados por Roustit *et al.*,<sup>22</sup> 16 faziam uso regular de ACC, três de IECA, um de bloqueadores do receptor de angiotensina II, dois de hidroxiclороquina, dois de ciclofosfamida, um fazia uso de corticosteroide, dois de azatioprina e um de metotrexato. Nenhum paciente usava análogos de prostaciclina durante o desenvolvimento deste estudo. Entre os 36 pacientes portadores de FRy primário, apenas dois usavam ACC.

O tempo de evolução de doença também variou entre os indivíduos ESL, com apenas 30% da amostra apresentando tempo superior a 10 anos desde o diagnóstico. A exposição e a influência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em ambos os grupos também não foram laboratorialmente estudadas. Diferenças antropométricas que podem influenciar o maior risco cardiovascular, tais como medida da circunferência abdominal, não foram avaliadas entre os grupos estudados. Deve-se ainda atentar para o fato de o mecanismo primário responsável pela determinação da resposta dilatadora da AB variar em função da posição do esfigmomanômetro no membro superior do indivíduo analisado. A maior parte da resposta é NO-dependente quando o esfigmomanômetro está localizado no antebraço dos indivíduos; porém, quando posicionado no braço, essa resposta é parcialmente dependente do NO. Escolhemos posicioná-lo no braço porque a esclerose cutânea é mais comum no antebraço, e quando comprimida torna a área muito dolorosa.<sup>32</sup>

Concluindo, nossos achados mostram que o DAB encontra-se reduzido em pacientes com ESL. Entretanto, a resposta dilatadora dependente e independente do endotélio manteve-se preservada, encorajando o tratamento desses doentes na tentativa de reduzir a morbimortalidade na evolução da doença.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Nivaldo Ribeiro Villela, que se dedicou pessoalmente à análise e à execução do Doppler em cores da artéria braquial nos participantes deste estudo e sempre estimulou a realização deste trabalho; à Dra. Blanca Bica, que, como chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, viabilizou todo o projeto.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003; 2(4):181–91.
2. Abra ham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(Suppl. 3): iii3–7.
3. Frech T, Hatton N, Markewitz B, Scholand MB, Cawthon R, Patel A *et al.* The vascular microenvironment and systemic sclerosis. *Int J Rheumatol* 2010; 2010(pii):362868.
4. Freedman RF, Girgis R, Mayes MD. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol* 1999; 26(11):2386–8.
5. Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity* 1999; 31(3):195–214.
6. Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *Gen Physiol Biophys* 2004; 23(3):265–95.
7. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelial modulation of arteriolar tone. *News Physiol Sci* 1992; 7(1):5–9.
8. Wanstall JC, Homer KL, Doggrel SA. Evidence for, and importance of, cGMP-independent mechanisms with NO and NO donors on blood vessels and platelets. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3(1):41–53.
9. Andersen GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, Nyberg G, Klintland N, Petersson AS *et al.* Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1324–32.
10. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46(3):428–40.
11. Constans J, Gosse P, Pellegrin JL, Ansoborlo P, Leng B, Clément J *et al.* Alteration of arterial distensibility in systemic sclerosis. *J Intern Med* 1997; 241(2):115–18.
12. Matucci-Cerinic M, Fiori G, Grenbaum E, Shoenfeld Y. *Macrovascular disease in systemic sclerosis*. 2.ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins, 2003.
13. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1):57–71 vi.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111–5.
15. Rollando D, Bezante GP, Sulli A, Balbi M, Panico N, Pizzorni C *et al.* Brachial artery endothelial-dependent flow-mediated dilation identifies early-stage endothelial dysfunction in systemic sclerosis and correlates with nailfold microvascular impairment. *J Rheumatol* 2010; 37(6):1168–73.
16. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C *et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91(5):1314–9.
17. Lekakis J, Papamichael C, Mavrikakis M, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effect of long-term estrogen therapy on brachial artery endothelium-dependent vasodilation in women with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Am J Cardiol* 1998; 82(12):1555–7, A8.
18. Szucs G, Timár O, Szekanez Z, Dér H, Kerekes G, Szamosi S *et al.* Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis – relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(5):759–62.
19. Cypiene A, Laucevicus A, Venalis A, Dadoniene J, Ryliskyte L, Petrulioniene Z *et al.* The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. *Clin Rheumatol* 2008; 27(12):1517–22.
20. Rossi P, Granel B, Marziale D, Le Mée F, Francès Y. Endothelial function and hemodynamics in systemic sclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(6):453–9.

21. Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehrler C, Chakrabarti A, Somers E, Pavlic R *et al.* Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1992–2000.
22. Roustit M, Simmons GH, Baguet JP, Carpentier P, Cracowski JL. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35(8):1576–83.
23. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23(5):581–90.
24. Salles-Cunha SX, Morais Filho D. Princípios básicos. In: Engelhorn CA, Morais Filho D, Barros FS, Coelho N. *Guia prático de ultrassonografia vascular*. Rio de Janeiro: Dilivros, 2007.
25. D'Andrea A, Stisi S, Caso P, Uccio FS, Bellissimo S, Salerno G *et al.* Associations between left ventricular myocardial involvement and endothelial dysfunction in systemic sclerosis: noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Echocardiography* 2007; 24(7):587–97.
26. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML *et al.* Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:283–90.
27. Youseff P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol* 1995; 22(3):469–72.
28. Wan MC, Moore T, Hollis S, Herrick AL. Ankle brachial pressure index in systemic sclerosis: influence of disease subtype and anticentromere antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(10):1102–5.
29. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R *et al.* Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(11):1299–305.
30. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ *et al.* Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997; 10(10 Pt 1):1175–89.
31. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AF, de Graaf J. Brachial artery diameter is related to cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(7):554–60.
32. Doshi S, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ *et al.* Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629–35.