

DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM MULHERES COM ARTRITE REUMATÓIDE*

Pedro Teixeira Castro¹, Carlos Antônio Barbosa Montenegro², Antonio Carlos Pires Carvalho³, Jorge Fonte de Rezende Filho⁴, Washington Bianchi⁵, Dante Valdetaro Bianchi⁶, Sandra Pereira Leite⁷

Resumo **OBJETIVO:** Avaliar a função endotelial em pacientes com artrite reumatóide, pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Sessenta e oito pacientes, sendo 32 com artrite reumatóide e 36 do grupo controle, foram avaliadas pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (método ultra-sonográfico, no modo B, de avaliação de risco cardiovascular). Em um segundo tempo, foi avaliada a correlação entre a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, a proteína C reativa e o tempo de doença em pacientes com artrite reumatóide. **RESULTADOS:** A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial na artrite reumatóide foi igual a $5,6 \pm 9,69\%$ e no grupo controle foi igual a $23,24 \pm 5,65\%$, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,00001$). A proteína C-reativa teve resultado de $4,8 \pm 9,1$ mg/l. A correlação entre a idade, a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e a proteína C reativa nas pacientes com artrite reumatóide não mostrou resultado estatisticamente significativo. **CONCLUSÃO:** Mulheres com artrite reumatóide apresentam importante disfunção endotelial quando comparadas com mulheres normais.

Unitermos: Artrite reumatóide; Disfunção endotelial; Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

Abstract *Brachial artery flow-mediated dilatation in women with rheumatoid arthritis.*

OBJECTIVE: To evaluate the endothelial function in patients with rheumatoid arthritis by means of brachial artery flow-mediated vasodilation. **MATERIALS AND METHODS:** Sixty-eight patients, 32 with rheumatoid arthritis and 36 in the control group, underwent brachial artery flow-mediated dilatation (B-mode ultrasound for evaluating cardiovascular risk). Afterwards, the correlation among brachial artery flow-mediated vasodilation, C-reactive protein, and disease duration in patients with rheumatoid arthritis was evaluated. **RESULTS:** The brachial artery flow-mediated dilatation of the brachial artery in rheumatoid arthritis corresponded to $5.6 \pm 9.69\%$, and in the control group, to $23.24 \pm 5.65\%$, with a statistically significant difference ($p < 0.00001$). C-reactive protein result was 4.8 ± 9.1 mg/l. The correlation among age, brachial artery flow-mediated dilatation, and C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis has not shown a statistically significant result. **CONCLUSION:** Women with rheumatoid arthritis present a significant endothelial dysfunction when compared with normal women.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Endothelial dysfunction; Brachial artery flow-mediated dilatation.

* Trabalho realizado na Clínica de Ultra-sonografia Botafogo, em conjunto com a 39ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Mestrando, Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Diretor da Clínica de Ultra-sonografia Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Professor Adjunto Doutor do Departamento de Radiologia, Coordenador Adjunto do Programa de Pós-graduação em Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Professor Adjunto de Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Mestrando de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Chefe da 39ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6. Médico da 39ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

7. Radiologista da Clínica de Ultra-sonografia Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Pedro Teixeira Castro, Rua Voluntários da Pátria, 445/806, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 22270-903. E-mail: pedrotcastro@gmail.com

Recebido para publicação em 3/9/2006. Aceito, após revisão, em 21/2/2007.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide está associada a alta morbi-mortalidade cardiovascular. Estudos observacionais mostram diminuição na expectativa de vida entre três e 18 anos⁽¹⁾ nas pacientes portadoras de artrite reumatóide, e as doenças cardiovasculares são responsáveis por 50% da mortalidade nesses pacientes⁽²⁾. Com incidência maior em mulheres (2–5/1)⁽³⁾, o risco relativo de infarto agudo do miocárdio nas pacientes com artrite reumatóide é de 2,0⁽⁴⁾.

As doenças cardiovasculares na artrite reumatóide estão associadas a inflamação sistêmica e a lesão endotelial. Riscos cardiovasculares tradicionais, como sedentarismo, índice de massa corpórea e dislipidemia, participam desses fatores, porém não podem ser responsabilizados integralmente pelo seu aumento⁽⁵⁾. O início silen-

cioso da doença cardiovascular na parede arterial progride com mecanismos já conhecidos, que incluem: disfunção endotelial, inflamação, formação da placa e remodelação vascular, posterior rotura da placa aterosclerótica e trombose⁽⁶⁾.

A disfunção endotelial é importante passo na formação das doenças cardiovasculares⁽⁷⁾ e participa na rotura da placa de ateroma, responsável por 70% dos infartos agudos do miocárdio em pacientes assintomáticos⁽⁸⁾.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a função endotélio-dependente pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) em mulheres com artrite reumatóide, comparando-as com mulheres normais.

Descrita em 1992, a DILA avalia a função endotelial pela produção de óxido nítrico liberado pelo endotélio após estímulo isquêmico. Esse estímulo causará a liberação

de óxido nítrico e dilatação arterial, que se pode medir por ultra-sonografia⁽⁹⁾.

Em um segundo tempo, comparamos a função endotelial com outro método de avaliação inflamatória e risco cardiovascular comumente utilizado na prática clínica, a proteína C-reativa. Correlacionamos a DILA com a proteína C-reativa, a idade e o tempo de doença em pacientes com artrite reumatóide.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram examinados 68 pacientes, 36 no grupo controle e 32 pacientes com artrite reumatóide. Devido à grande variação nos resultados descritos pela literatura na DILA⁽¹⁰⁾, incluímos 36 pacientes (grupo controle) para correlacionar os resultados da função endotelial nesses dois grupos. O grupo controle foi constituído por 36 mulheres com idades entre 20 e 49 anos. Todas as pacientes do grupo controle eram normotensas, não-tabagistas, não-diabéticas, na menacme, sem história familiar de doenças vasculares e com níveis de colesterol total menor ou igual a 200 mg/dl.

Entre março e agosto de 2004, 32 pacientes com artrite reumatóide do Ambulatório de Reumatologia da 39ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro foram convidados a participar do estudo. Somente cinco pacientes eram do gênero masculino. Como os resultados da DILA são influenciados pelo gênero do paciente⁽¹¹⁾, decidimos pela exclusão desses pacientes, limitando o estudo a pacientes do gênero feminino. As 27 pacientes com artrite reumatóide foram selecionadas de acordo com o critério da Sociedade Brasileira de Reumatologia⁽¹²⁾ para o diagnóstico de artrite reumatóide. Com idades entre 26 e 71 anos, eram não-fumantes e não apresentavam outras doenças auto-imunes.

Algumas pacientes apresentavam outras co-morbidades, porém não as consideramos para análise porque o objetivo era avaliar o estado inflamatório da artrite reumatóide, e sabe-se que a artrite reumatóide cursa normalmente com essas doenças. A intensidade da doença, o estado clínico ou o uso de drogas anti-reumáticas não foram avaliados. A DILA sofre grandes influências pelo gênero, estatura e massa muscular e não é influenciada pela idade⁽¹¹⁾.

Para analisarmos a importância da avaliação da função endotelial nessas pacientes comparamos, separadamente, a proteína C reativa e a DILA. Todas as pacientes foram submetidas a DILA e dosagem de proteína C-reativa, simultaneamente.

Todas as pacientes concordaram em participar do estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do nosso Hospital.

A DILA foi aplicada conforme técnica já descrita^(13,14). A DILA foi realizada com a paciente em decúbito dorsal, após repouso, em ambiente tranqüilo e temperatura controlada. Não houve restrição à ingestão de medicamentos e alimentos, pois o objetivo do estudo era avaliar as condições da paciente em seus hábitos diários. A artéria braquial direita era identificada com auxílio do Doppler colorido, entre 2 cm e 5 cm acima da prega cubital. Utilizamos aparelho Toshiba Nemium com transdutor linear de 14 MHz de alta-resolução, no modo B. O diâmetro da artéria braquial é medido calculando-se a distância entre a íntima proximal e a distal (D1) na diástole. Provoca-se isquemia com compressão pneumática da artéria braquial por cinco minutos e repete-se a medida da artéria entre 60

e 90 segundos após a interrupção da compressão (D2), no período na diástole, com auxílio do Doppler pulsátil. A função endotelio-dependente se dá pela fórmula:

$$(D2 - D1)/D1 \times 100 \quad (\text{Figuras 1 e 2})$$

Quanto maior o valor numérico do exame, melhor a função endotelial. Prefere-se não comparar numericamente a DILA com outras publicações. É método operador e aparelho-dependentes e a análise numérica está sujeita a erros.

A proteína C-reativa foi dosada após jejum mínimo de 12 horas, na avaliação rotineira da doença. O resultado é positivo e quantitativo, em valores centesimais acima de 0,01mg/dl. Utilizou-se *kit* da APTEC (Selectra-Merck; Darmstadt, Alemanha), com sensibilidade de 0,01 mg/dl, VR = 0,0–1,0 mg/dl, CV intra-ensaio = 2,9% e interensaio = 2,9%.

Os resultados foram registrados em média \pm desvio-padrão. A diferença entre os diversos parâmetros dos dois grupos foi avaliada pelo teste qui-quadrado. Os cálculos e as análises estatísticas foram realizados utilizando-se o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows

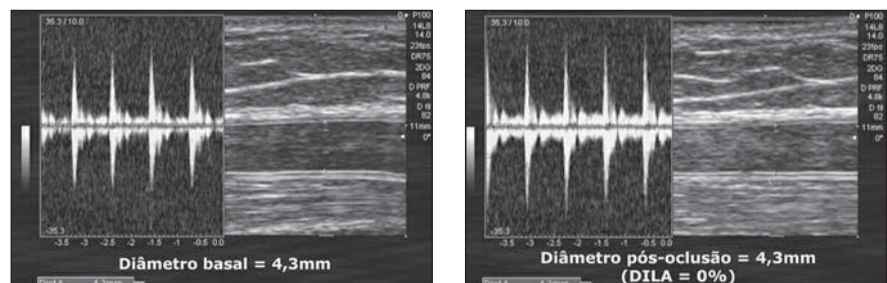


Figura 1. DILA em paciente com artrite reumatóide. Diâmetro basal = 4,3 mm; pós-ocusão = 4,3 mm; DILA = 0%. O exame mostra péssima função endotelial, pois não ocorreu produção de óxido nítrico após indução (ocusão).

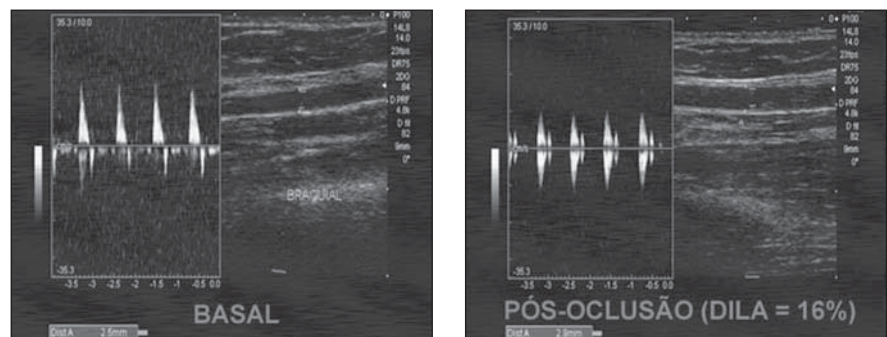


Figura 2. DILA em paciente com boa função endotelial. Diâmetro basal = 2,5 mm; após a ocusão = 2,9 mm; DILA de 16%.

version 11.0.0 (SPSS, Inc.; Chicago, IL, USA). A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,005$.

RESULTADOS

As médias das idades variaram muito entre os grupos. Vale lembrar que o grupo controle foi composto por mulheres em menacme, pois a menopausa é um fator de risco cardiovascular. A idade do grupo controle variou entre 22 e 42 anos, com média de 28,9 (± 7,1) anos. No grupo artrite reumatóide a idade variou de 26 a 76 anos, com média de 49,9 (± 12,9) anos. A idade no grupo artrite reumatóide foi significativamente ($p < 0,000$) mais elevada do que no grupo controle (Gráfico 1).

A DILA do grupo controle foi de 23,24 (± 5,65)% e na artrite reumatóide foi de 5,65 (± 9,69)%, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,000$) (Gráfico 2).

Cinco pacientes não demonstraram vasodilatação, com DILA igual ou menor que zero. Quatro dessas pacientes tinham idade abaixo dos 50 anos, demonstrando que a diferença da DILA entre os grupos não sofreu influência da idade, conforme demonstrado pelo Gráfico 3 ($p = 0,001$).

A proteína C-reativa teve resultado de 4,8 (± 9,1) mg/l e o tempo de doença, de 6,2 (± 6,5) anos. Correlacionamos a idade, a DILA, a proteína C-reativa e a duração da doença no grupo artrite reumatóide, e nenhum resultado foi significativo.

DISCUSSÃO

Nosso estudo indica que pacientes com artrite reumatóide apresentam disfunção endotelial e que a DILA não teve correlação com a proteína C-reativa, a idade das pacientes e o tempo da doença.

Os estágios iniciais da aterosclerose são comumente encontrados em doenças imunológicas e inflamatórias, nas quais as complicações cardiovasculares decorrentes da formação da placa aterosclerótica e sua rotura representam importante causa de morbi-mortalidade⁽¹⁵⁾.

A disfunção endotelial é o evento mais precoce na formação da lesão ateromatosa e a sua avaliação é ferramenta promissora para o prognóstico coronariano, principalmente em pacientes com inflamação crônica, uma vez que a persistência da disfunção torna o prognóstico sombrio⁽¹⁶⁾.

O método ideal para diagnosticar a disfunção endotelial ainda não foi estabelecido. Há evidências que a DILA permite avaliação adequada do comportamento endotelial e reflete o comportamento e a função endotelial coronarianos⁽¹⁷⁾.

A idade não interfere na avaliação da função endotelial com a DILA. A diferença significativa na análise da idade dos grupos não influi na interpretação dos dados, corroborada pela diferença entre as pacientes com menos de 50 anos e o controle⁽¹¹⁾.

Assim como nossos resultados, outros estudos encontraram importante disfunção

endotelial pela DILA em pacientes com doenças auto-imunes. A presença de inflamação sistêmica predispõe à aterosclerose, interferindo na função endotelial e diminuindo a produção de óxido nítrico pelo endotélio, o que leva a uma menor dilatação arterial quando é provocada a isquemia. Em estudo avaliando a terapêutica com infliximab em 11 pacientes com artrite reumatóide, houve melhora na DILA⁽¹⁸⁾ quando diminuída a inflamação.

Nas pacientes em tratamento para artrite reumatóide, a DILA esteve relacionada ao HLA-DRB1 (antígeno leucocitário de histocompatibilidade DRB-1) e não às condições clínicas das pacientes⁽¹⁹⁾. Avaliando a DILA em pacientes com artrite reumatóide e comparando os resultados com controles pareados por idade e gênero, pacientes com baixos níveis de atividade da doença demonstraram reduções significantes na função endotelial⁽²⁰⁾, porém um estudo não encontrou diferenças entre pacientes com artrite reumatóide e controle⁽¹⁴⁾.

A DILA e a proteína C-reativa têm correlação em indivíduos saudáveis e com fatores de risco cardiovascular.

Em investigação avaliando sete marcadores de risco cardiovascular em 2.113 indivíduos, houve correlação entre DILA e proteína C-reativa, com relação inversa (quanto maior a proteína C-reativa, menor a produção de óxido nítrico – DILA)⁽²¹⁾.

Em estudo avaliando a função endotélio-dependente em indivíduos saudáveis, a

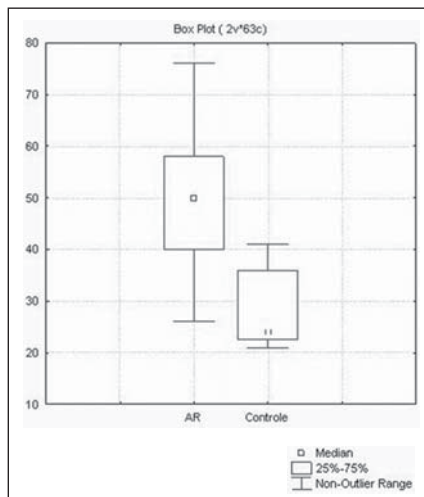


Gráfico 1. Idade das pacientes (mediana ± desvio-padrão) no grupo artrite reumatóide e no grupo controle.

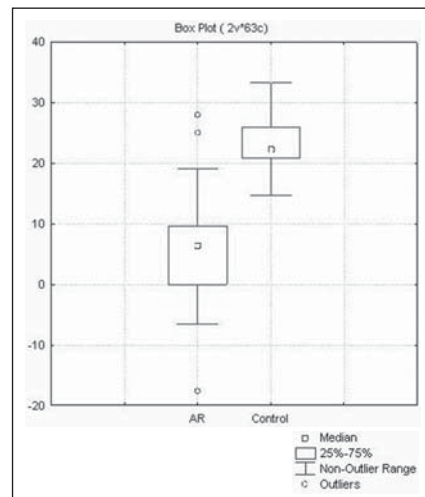


Gráfico 2. DILA nos grupos controle e artrite reumatóide.

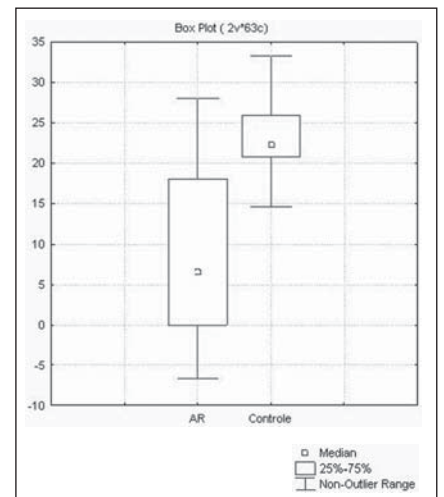


Gráfico 3. Diferença da DILA entre os grupos artrite reumatóide e controle, ambos com menos de 50 anos.

proteína C-reativa apresentou correlação com a DILA, mas não apresentou correlação com a resposta endotélio-independente, mostrando a íntima relação entre os dois métodos na avaliação inflamatória dos pacientes com baixo risco cardiovascular⁽²²⁾.

Em pacientes coronariopatas houve correlação entre DILA e proteína C-reativa na resposta endotélio-dependente⁽²³⁾.

O dado mais surpreendente é a não-correlação entre a DILA e a proteína C-reativa. O presente estudo mostra que, mesmo nas pacientes em tratamento para artrite reumatóide e proteína C-reativa normal, há inflamação sistêmica. A inflamação sistêmica persistente e silenciosa expõe a paciente clinicamente controlada ao risco cardiovascular.

Nós não utilizamos a medida da vasodilatação endotélio-independente nitrato-mediada, controle usado às vezes para afirmar que a diminuição da dilatação arterial é conseqüente à disfunção endotelial e não uma disfunção do músculo liso arterial.

Com resultados díspares entre a proteína C-reativa e a DILA, concluímos que há disfunção endotelial em mulheres com artrite reumatóide e a proteína C-reativa não provê a adequada avaliação de risco cardiovascular nessas pacientes.

Quyyumi⁽²⁴⁾ afirma que marcadores de inflamação sistêmica como DILA, complexo médio-intimal da carótida e *pulse-wave analysis* despontam como métodos de avaliação de risco para aterosclerose. Recomenda a inclusão desses métodos, inclusive bioquímicos, em estudos randomizados para rastreamento e diagnóstico de risco cardiovascular. Como a elevada inflamação sistêmica interfere na função endotelial, os marcadores de inflamação como DILA podem prover melhor avaliação do risco cardiovascular nos pacientes com artrite reumatóide.

A DILA é método promissor na avaliação da inflamação dos pacientes⁽²⁵⁾ na prática clínica e pode se estender aos pacientes com artrite reumatóide para mensuração direta da fisiopatologia vascular e resposta terapêutica preventiva.

REFERÊNCIAS

- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
- DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2002;89(6A):33D-38D.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903-911.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307.
- Wang L, Feng G. Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries. *Med Hypotheses* 2004;63:442-445.
- Cohn JN. Introduction to surrogate markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV-20-21.
- Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
- Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:397-404.
- Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurements on the FMD response. *Eur Heart J* 2005;26:363-368.
- Schroeder S, Enderle MD, Baumbach A, et al. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery. *Int J Cardiol* 2000;76:219-225.
- Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento de artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2002;42:355-361.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
- Kuscu NK, Kurhan Z, Yildirim Y, Tavli T, Koyuncu F. Detection of endothelial dysfunction in preeclamptic patients by using color Doppler sonography. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:113-116.
- Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003;48:72-80.
- Verma S, Wang CH, Lonn E, et al. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur Heart J* 2004;25:1754-1760.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-1160.
- Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-2187.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407-413.
- Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-35.
- Kathiresan S, Gona P, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of multiple biomarkers from distinct biological pathways to brachial artery endothelial function. *Circulation* 2006;113:938-945.
- Williams IL, Chowienzyk PJ, Wheatcroft SB, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:296-301.
- Kang SM, Chung N, Kim JY, et al. Relation of vasodilator response of the brachial artery to inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Echocardiography* 2002;19:661-667.
- Quyyumi AA. Inflamed joints and stiff arteries: is rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor? *Circulation* 2006;114:1137-1139.
- Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145:943-951.