

Artigo Original

Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: estudo da função endotelial em mulheres na menopausa.

Flow-mediated dilatation of the brachial artery. Study of the endothelial function in menopause women

Karla Uchôa GARRIDO¹, Jorge REZENDE F^{o1}, Sandra Pereira LEITE¹, Carlos Antônio Barbosa MONTENEGRO¹, Hilton KOCH¹, Alkindar SOARES¹

RESUMO

Introdução: O risco de doença cardiovascular aumenta após a menopausa. A diminuição dos níveis de estrogênio altera a função endotelial, o primeiro evento no processo da aterosclerose. A função endotelial pode ser avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA), durante a hiperemia reativa. **Objetivo:** em nosso estudo, comparamos as diferenças da DILA em mulheres no menácmo e na menopausa. **Métodos:** Foram avaliadas 35 mulheres no menácmo (grupo controle) e 38 na menopausa. A idade média das mulheres no grupo controle foi de 34,08 ± 8,28 anos (20 a 49 anos) e, no grupo menopausa, 56,92 ± 7,41 anos (36 a 70 anos). Nenhuma das mulheres do grupo menopausa estavam em terapia estrogênica e 16 faziam uso de fitohormônio. O DILA foi medido na artéria braquial, 5 cm acima da prega cubital, utilizando transdutor linear de 14MHz. As imagens no modo B para a medida do diâmetro da artéria braquial foram selecionadas na fase diastólica do fluxo de onda. As medidas do diâmetro da artéria eram avaliadas antes, e 60 segundos após 5 minutos de oclusão da artéria braquial com manguito pneumático. O valor do DILA é expresso pela porcentagem da variação do diâmetro basal após a hiperemia reativa. Para análise dos resultados foram aplicados ANOVA para a diferença de médias e as correlações de Pearson e Kendall, e o teste t de student (não parametria). Os resultados foram expressos como média + desvio-padrão (DP). **Resultados:** O DILA% esteve comprometido no grupo menopausa demonstrando a presença de disfunção endotelial. O DILA do grupo controle de 19,04 ± 5,57% (DP) diminuiu para 14,07 ± 5,67% (DP) na menopausa (p=001). O DILA foi abaixo de 10% em 8 mulheres na pós-menopausa, 6 tinham mais de 60 anos e 7 estavam na menopausa por um período superior a 10 anos. **Conclusões:** O DILA decresceu significativamente na pós-menopausa demonstrando a presença de disfunção endotelial. A maioria dos valores do DILA anormais foi em mulheres mais idosas e com tempo prolongado de menopausa. O uso de fitohormônios no grupo menopausa não alterou o resultado do DILA.

Descritores: Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, Reatividade da artéria braquial, Menopausa, Ultra-sonografia, Disfunção endotelial.

SUMMARY

Introduction: The risk of cardiovascular diseases increases after menopause. The decrease in estrogen levels alters endothelium function, first event in the atherosclerotic process. Endothelium function can be assessed by measurement of the flow-mediated dilatation (FMD) during reactive hyperemia. We compared differences in FMD of the brachial artery in women before and after menopause. **Methods:** The subject population included 35 women in the control group and 38 postmenopausal women, 34.08 ± 8.28 (SD) years (range 20 to 49) and 56.92 ± 7.41 (SD) years (range 36 to 70), respectively. None of the subjects were on estrogen therapy, and 16 of them were taking fitotherapy. FMD was measured at the brachial artery, 5cm above the cubital crease, using a 14 MHz linear array transducer. B-mode images for measurement of brachial artery diameter were selected during the diastolic phase of the flow waveform. Diameter measurement were performed before and 60 seconds after release of a 5 minut occlusion of the brachial artery accomplished with inflation of a pneumatic cuff. FMD expressed the percentage change in diameter during reactive hyperemia versus baseline. The FMD averages of the two groups were compared by ANOVA, we used the Pearson's and Kendall's correlation for non parametrics and t student test. The results are expressed by mean ± standard deviation (SD). **Results:** Average FMD was 19.04 ± 5.57% (SD) (range 11 to 30%) in the control group, decreasing significantly to 14.07 ± 5.67% (SD) (range 3 to 26%) (p=001). FMD was abnormally lower than 10% in 8 postmenopausal women, 6 being older than 60 years and 7 with a postmenopausal period longer than 10 years. **Conclusions:** FMD was decreased significantly postmenopause showing the endothelial dysfunction. Most of the abnormal FMD values were obtained in older women and with long period of menopause. The use of fitotherapy in the menopause group did not the FMD results. Changes in FMD with age and relation of low FMD to risk development of cardiovascular diseases deserve further investigations.

Descriptors: Flow-mediated dilatation of the brachial artery; Brachial artery reactivity; Menopause; Ultrasound. Endothelial dysfunction.

Instituição:

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Clementino Fraga Filho
Ultra-sonografia Botafogo

Correspondência:

Karla Uchoa Garrido
Endereço: Rua professor Gastão Bahiana 575, bloco II apto 202.
Lagoa - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22071-030.
Telefones para contato: 2227-1933 / 8711-1400
E-mail: karlauchoa7@hotmail.com

Recebido em: 03/07/2007 - Aceito em: 12/07/2007

1 - Universidade Federal do Rio de Janeiro – Hospital Clementino Fraga Filho
Ultra-sonografia Botafogo

Introdução

Climatério é a fase da vida da mulher compreendida entre o final do período reprodutivo e o início da senilidade, marcado por eventos importantes como a última menstruação e a menopausa¹. Como a expectativa de vida vem aumentando, as mulheres estão passando cerca de 1/3 de suas existências após a menopausa. Na América Latina, espera-se viver mais 27 anos quando se chega aos 50 anos. A garantia de qualidade de vida desta população torna-se questão de saúde pública².

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade tanto para homens quanto para mulheres³. Já se sabe que a proteção dada pelos estrogênios em relação à doença cardiovascular não se faz apenas pelo efeito estrogênico sobre o comportamento dos lipídeos, mas principalmente por ação direta desses esteróides sobre a parede endotelial aumentando os níveis dos fatores relaxadores do endotélio, como o óxido nítrico⁴.

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) foi pela primeira vez descrita por Anderson e Mark⁵ em 1989 e começou a ter aplicação na pesquisa clínica no início dos anos 90. A técnica é ultrassonográfica, não-invasiva, simples, e de fácil aprendizado, muito embora exija treinamento e cuidados do examinador. Hoje é o melhor procedimento para avaliar a função endotelial e assim o risco de doença cardiovascular. O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a função endotelial, utilizando a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA), em mulheres na menopausa sem uso de terapia de reposição estrogênica, sua relação com mulheres no menáclme e na menopausa em uso de fitohormônios.

Pacientes e Métodos

O trabalho é um estudo clínico prospectivo cujo projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Clementino Fraga Filho. Foram incluídas 38 pacientes na menopausa com ou sem doenças associadas que aumentam o risco para doenças cardiovasculares, como diabetes melitus, hipertensão arterial, angina pectoris, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e tabagismo. Não foram excluídas pacientes com fatores de risco para

doenças cardiovasculares, pois o surgimento destas patologias nesta fase da vida reflete a realidade clínica. As pacientes foram caracterizadas na menopausa por apresentarem amenorréia por um período superior a um ano. As pacientes ooforectomizadas ou aquelas submetidas a histerectomia com ooforectomia bilateral foram incluídas, datando a cirurgia como período de estado menopausal (menopausa cirúrgica). As pacientes histerectomizadas foram incluídas, e datamos a menopausa pelo início do aparecimento de sintomas climatéricos, tendo duração mínima de um ano. Nenhuma das pacientes selecionadas estava sob terapia hormonal. As 38 pacientes na menopausa foram divididas em dois grupos; 25 faziam uso de fitohormônios e 13 não. O fitohormônio utilizado foi a isoflavona, na dose de 40mg/dia, por período igual ou superior a oito semanas. O grupo controle foi constituído por 35 mulheres no menáclme, saudáveis, sem nenhum fator de risco para aterosclerose, cujo DILA foi avaliado no estudo de Regattiere et al.⁶

O estudo foi realizado com aparelho de ultra-som bidimensional (2D), com Doppler colorido e espectral, transdutor de sonda linear com frequência de 14 MHz, aparelho da marca Toshiba (Nemium). Não impusemos propositadamente nenhuma medida restritiva para a realização do DILA, como limitação do horário do exame, dieta prévia, suspensão de medicação em uso e tabagismo, quando presentes. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador. A técnica utilizada para análise do DILA foi a proposta por Celemajer et al⁵, e modificada por Montenegro e Leite em 2004⁷. Em resumo, a paciente era posicionada em decúbito dorsal com abdução discreta do



Figura 1 - Técnica esquematizada da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (Montenegro e Leite, 2004).

braço direito. O transdutor linear (14 MHz) era posicionado na face medial do braço para obter imagem longitudinal ao modo-B da artéria braquial direita (paralela ao transdutor), 5-10 cm acima da prega ante-cubital (*Figura 1*).

Para atestar a localização da artéria braquial era acionado o mapeamento de fluxo em cores. O diâmetro da artéria braquial era medido longitudinalmente nas imagens em que as interfaces luz-íntima proximal e distal eram visualizadas. Acionamos o modo B e Doppler simultaneamente, em tempo real. A amostra do Doppler pulsátil era posicionada na artéria braquial, no mesmo local de medida do diâmetro. O Doppler pulsátil era apresentado no modo scroll pelo qual as ondas são movidas da esquerda para a direita, de tal maneira que o evento mais recente (onda atual) é aquele visto na borda direita da tela do monitor. De posse desta informação era possível congelar a imagem durante a diástole da onda pulsátil, o que em última análise corresponde à diástole cardíaca (onda R do ECG). Assim, era possível medir o diâmetro da artéria braquial na diástole evitando a influência da complacência do vaso (deformação pulsátil sistólica) e da mesma maneira prescindindo da inscrição simultânea do ECG (*Figura 2*).

O diâmetro máximo da artéria braquial, no centro do vaso, foi medido no plano longitudinal das imagens com as interfaces luz-íntima proximal

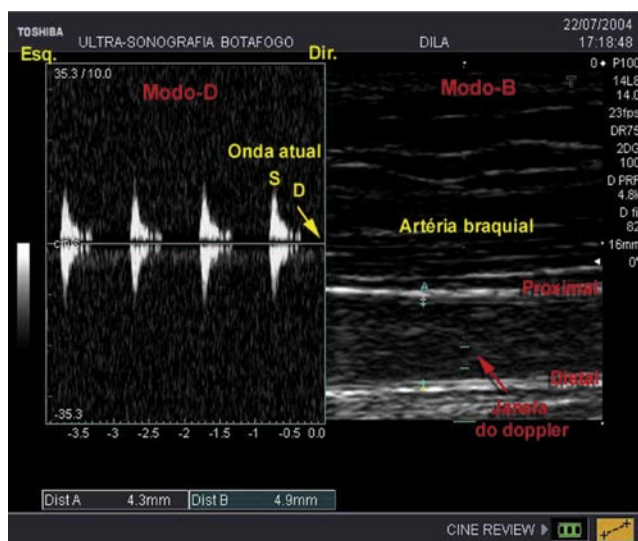


Figura 2 - Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) - Dopplerfluxométrico. Automaticamente após o congelamento da imagem a última onda do Doppler (onda atual) é levada para a direita, de forma que o último evento fluxométrico está à direita da tela (S =sístole; D = diástole).

e distal. Foi medido o diâmetro basal (D_1) da artéria no modo-B. Após a medida do diâmetro basal, o local do transdutor na pele era demarcado com caneta para a aferição do diâmetro pós-oclusão ocorra no mesmo lugar. Por fim, a artéria braquial era ocluída durante 5 minutos, com manguito de pressão colocado no braço ajustando a pressão um pouco acima da sistólica. Após 1 minuto de cessada a insuflação, medimos o diâmetro pós-oclusão (D_2) da artéria, sem alterar os ajustes já feitos, na diástole fluxométrica. Idealmente as medidas D_1 e D_2 devem ser feitas no mesmo local do vaso (*Figura 2*).

O diâmetro pós-oclusão era medido com 60 segundos depois de retirado o manguito, havendo tolerância de até 90 segundos. Logo após a retirada do manguito o Doppler pulsátil já exhibe a hiperemia reativa principalmente na fase diastólica da onda, com fluxo exuberante (é essa hiperemia reativa que irá desencadear o “shear stress” e a conseguinte liberação de óxido nítrico responsável pela dilatação pós-oclusão).

A DILA é calculada pela fórmula

$$DILA (\%) = D_2 - D_1 / D_1 \times 100$$

Onde: D_1 é diâmetro basal e D_2 o diâmetro pós-oclusão

Os valores normais da DILA são superiores a 8-10% segundo Neuteufl et al⁸. Gocke et al⁹ e Quyyumi et al¹⁰.

Análise estatística: Para análise dos resultados, levando-se em conta a natureza das variáveis estudadas fora aplicados ANOVA para a diferença de médias e as correlações de Pearson e de Kendall (não paramétricas). Os resultados foram expressos como média + desvio-padrão (DP).

Resultados

Em nosso estudo avaliamos a função endotelial através da aferição do DILA de 38 pacientes na menopausa e comparamos com grupo controle composto por 35 pacientes no menácme, grupo do estudo de Regattiere et al⁶. Neste grupo a idade foi de $34,08 \pm 8,28$ anos e a média da DILA(%) foi de $19,04 + 5,57\%$. No grupo menopausa a idade foi

de $56,92 \pm 7,4$ anos e a média da DILA(%) foi de $14,07 \pm 5,67\%$. Destas, 18 (47%) apresentavam duração da menopausa superior a 10 anos e 16 (42%) faziam uso de fitohormônio (Figura 3).

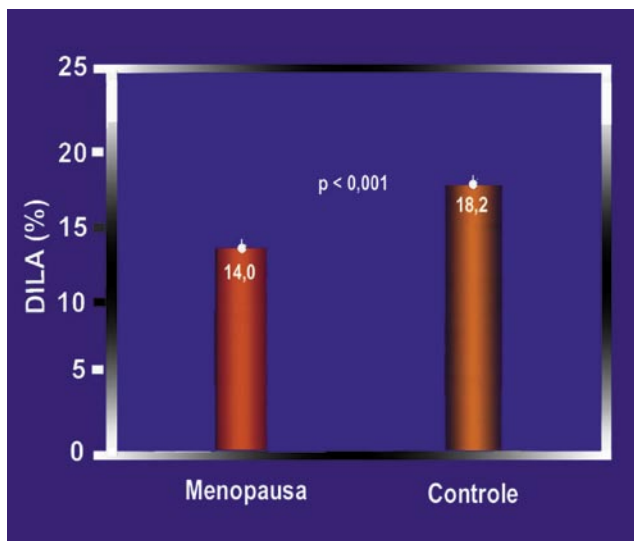


Figura 3 - Valores do DILA(%) (média \pm DP) nos grupos controle e menopausa.

Ao compararmos as idades dos dois grupos, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,000$), assim como o resultado da DILA(%) ($p < 0,001$). No grupo menopausa, em 8 os resultados da DILA(%) foram menores que 10%, portanto, anormais. Houve correlação negativa significativamente ($r = -0,408$; $p < 0,01$) entre o DILA(%) e a idade da paciente. Igualmente, a correlação entre o DILA(%) e a duração da menopausa também foi negativa e significativa estatisticamente ($r = -0,386$; $p < 0,05$). Dos 8 resultados do DILA(%) anormais, 6 (80%) foram em mulheres de mais de 60 anos e 7 (90%) em pacientes em menopausa com duração acima de 10 anos. Analisando a idade, a duração da menopausa e o resultado do DILA%, não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos com e sem fitohormônios.

DISCUSSÃO

A técnica utilizada foi a ultrasonografia, que é não-invasiva, simples e de fácil aprendizado, muito embora exija cuidado e treinamento do examinador. O procedimento utiliza estímulo fisiológico relevante para a vasodilatação endotélio-dependente (i.e., o “shear stress” laminar), força tangencial exercida pelo aumento do fluxo sanguíneo sobre

a superfície do endotélio¹¹. O aumento do “shear stress” leva a rápida ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e o estímulo crônico ao aumento na expressão dessa enzima.

O aumento do fluxo sanguíneo resultante da hiperemia-isquemia induzida estimula a liberação de óxido nítrico pelo endotélio, resposta que está comprometida em pacientes de risco para doença coronariana, como diabéticos, hipertensos, tabagistas e hiperlipêmicos⁷. As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbidade em mulheres acima de 50 anos, na maioria dos países desenvolvidos¹². Antes da menopausa a prevalência é muito menor nas mulheres que nos homens e, após esse período, diminui sua proporção em relação aos homens, tendendo a igualdade entre os sexos ao redor dos 70 anos^{13, 14}.

A aterosclerose dos vasos principais é o fator mais importante da doença cardiovascular e suas complicações são a principal causa de morte entre homens e mulheres¹³. A baixa incidência dessas complicações nas mulheres que se encontram no período que antecede a menopausa parece indicar que fatores ligados ao sexo têm papel preventivo nas doenças cardiovasculares e cerebrovasculares aterogênicas. Desta maneira, o fator de proteção sobre o coração dos hormônios sexuais femininos é fortemente sugerido. Os estrogênios inibem a síntese endotelial das moléculas de aderência, a ativação dos monócitos e plaquetas, e a proliferação e migração das células musculares lisas nos vasos¹⁵.

O endotélio é um grande órgão autócrino, parácrino e endócrino que regula a vasoatividade, proliferação das células musculares lisas, agregação plaquetária, adesão de monócitos, hemostasia, trombólise, resposta inflamatória e imunológica e produção de radicais livres. Os fatores relaxantes derivados do endotélio incluem: óxido nítrico, prostaciclina, bradicinina e fator hiperpolarizante. Os fatores constritores incluem: endotelina, tromboxano, e angiotensina II. O fator relaxador predominante, óxido nítrico, provoca vasodilatação através do aumento nas células da musculatura lisa da guanosina monofosfato cíclica. O aumento do fluxo sanguíneo é importante estímulo para a vasodilatação fluxo-mediada¹⁶.

Estudos clínicos randomizados, mais notavelmente o estudo HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study)¹⁷ e o WHI (Women's Health Initiative)¹⁸ não evidenciaram efeitos benéficos da terapia hormonal na prevenção primária e secundária das doenças coronarianas em mulheres. O estudo WHI ganhou grande repercussão, provocando discussões a respeito do protocolo do estudo e suas interpretações. Mikkola e Clarkson¹⁹, demonstraram efeito anti-aterosclerótico notável do estrogênio em primatas ooforectomizadas, quando a terapia hormonal (TH) era iniciada no momento da menopausa cirúrgica e não quando postergada.

O resultado do DILA(%) esteve diminuído no grupo menopausa atestando a presença de disfunção endotelial. Houve correlação negativa entre o DILA(%) e a idade da paciente assim como entre o DILA(%) e a duração da menopausa. Vale dizer, que pacientes idosas (>60 anos) e com tempo prolongado de menopausa (> 10 anos) apresentaram maior comprometimento da função endotelial.

O uso de fitohormônios no grupo menopausa não alterou o resultado do DILA(%), evidenciando a ausência de efeito terapêutico da medicação na disfunção endotelial, ao menos nas doses administradas.

Referências

1. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PR. Plasma precursors of estrogen II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; **38**:476-9.
2. Meirik O, Benagiano G. Hormone replacement therapy: its impact on the risk of breast cancer. *Rev Ginecol Obstet.* 1994; **5**:119-28.
3. Eaker E, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation.* 1993; **88**:1999-2009.
4. Lemgruber I, Povia H. Ação dos estrogênios sobre a parede arterial: o papel do óxido nítrico: perimenopausa, climatério e senectude. Rio de Janeiro: Revinter;1999. p144-9.
5. Celermajer JC, 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**:1111-5.
6. Regattieri NA, Regattieri NAT. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: desenvolvimento da técnica, estudo em pacientes de risco para aterosclerose e em grupo controle. *Radiol Bras.* 2005;**38**(5):388.
7. Montenegro CAB, Castro P, Leite S, Lima MLA, Coelho FA, Rezende JF. Dilatação Fluxo-mediada endotélio dependente da artéria braquial. *Femina.* 2004; **32**:279-84.
8. Neunteuff T, Heher S, Katzenschlager R, Wöfl G, Kostner K, Maurer G et al. Late prognostic value of flow-mediated vasodilatation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 2000; **86**:207-10.
9. Gokce N, keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assesment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002; **105**:1567-72.
10. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol.* 2003; **91** (Suppl): 19H-24H.
11. Landmesser U, Horning B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004; **109** (Suppl II): II-27 – II-33.
12. Mercurio G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano GMC. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in post menopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. *Int J Cardiol.* 2003; **89**:257-65.
13. Melo NR, Fernandes CE, Wheba S, Pompei LM. Terapia de reposição hormonal e doença cardiovascular: climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Lemos editorial; 1999.p.75.
14. World Health Organization. Scientific group. Research on the menopause in the 1990s. Geneva: WHO; 1996. (WHO Technical Services Department, series n° 866).
15. Kuhl H. Gefaesseffekte von Gestagenen: Biochemie versus Epidemiologie *Z Gynaekol.* 1999; **121**:67-78.
16. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation. *Am J Cardiol.* 2001; **88**(2A):31E-34E.
17. Rodrigues MAH. Progestagênios e terapia de reposição hormonal (HERS). *Femina.* 2005; **33**:249-54.
18. Writing group for the women's Health Initiative: risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmeno pausal women principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; **288**(3):321-33.
19. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res.* 2002; **53**(3):605-19.