

Artigo de Revisão

Função Endotelial - Avaliação pela Reatividade Braquial*Endothelial Function: Assessment by Brachial Artery Reactivity*Simone Santos¹, Daniel Vasconcelos², Luiz Leite²**RESUMO**

A doença aterosclerose inicia-se em estágios precoces da vida, sendo que suas manifestações clínicas são, normalmente tardias e associadas a complicações sobre a placa aterosclerótica já instalada. Na última década, várias técnicas invasivas e não invasivas surgiram, com o propósito de avaliar a *saúde arterial* de indivíduos, antes da instalação da doença aterosclerótica, no leito vascular. O endotélio vascular constitui um órgão responsável pelo equilíbrio vascular, atuando sobre fatores trombogênicos, regulação do tônus vascular, agregação de plaquetas e atividade inflamatória, por meio da síntese e liberação de substâncias vasoativas, inflamatórias e trombo regulatórias. Nesse contexto, foi desenvolvida uma técnica não invasiva, que mede a dilatação da artéria braquial secundária a compressão arterial externa, pelo manguito do esfigmomanômetro. Essa dilatação arterial testada, conhecida por *dilatação fluxo-mediada*, é dependente da produção de óxido nítrico pelo endotélio, utilizando a L-arginina como substrato. Discutimos, neste artigo, algumas particularidades da técnica da reatividade braquial, sugerindo-a como potencial instrumento na identificação de pacientes em risco, para o desenvolvimento da doença vascular aterosclerótica.

Descritores: Aterosclerose; Fatores de Risco; Endotélio.

SUMMARY

Although atherosclerosis initiates in early life stages its clinical manifestation occurs after many years, usually with complications over an existent plaque. Several techniques are emerging in the last decade with the purpose of evaluating the "arterial health" before the onset of atherosclerotic vascular bed disease. The vascular endothelium is an organ responsible for the balance of thrombogenic factors, vascular tone regulation, platelet aggregation and inflammatory activation. This response includes various processes by synthesis and release of vasoactive substances. In this contest a noninvasive technique that measures the dilation of the brachial artery secondary to a physical stimulus has emerged. This arterial dilation, namely "flow-mediated dilation", is dependent on nitric oxide production by the endothelium, using L-arginine as substrate. We discuss in this article some nuances of brachial artery reactivity test, and its potential as an important tool to identify patients at risk for development of atherosclerotic vascular disease.

Descriptors: Atherosclerosis; Risk Factors; Endothelium.

Introdução

Sabe-se que a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em todo o mundo, tanto para homens quanto para mulheres, sendo superior à mortalidade por câncer, acidentes, doenças respiratórias e diabetes. Dentre as doenças cardiovasculares, a doença coronariana (DAC) e o Acidente

Vascular Cerebral são os grandes responsáveis pela maioria dessas mortes¹.

A aterosclerose inicia-se em estágios muito precoces da vida, já sendo possível a observação macroscópica de depósito de estrias gordurosas, na parede arterial de obesas, com quatro anos de idade². Evolutivamente, ocorre deposição de colesterol, fibroblastos, cálcio associado a um processo infla-

Instituição

Serviço de Ecocardiografia e Ecografia Vascular do Hospital Brasília. Brasília, DF / Clínica Biocárdios. Brasília, DF
Universidade de Brasília. UnB, Brasília, DF

Correspondência

Simone Nascimento dos Santos
SMDB CJ16 LT5 CASA A
71680-160 BRASÍLIA - DF
Telefone: (061) 9964-1292
sns2003@uol.com.br

Recebido em: 09/02/2010 - Aceito em: 25/02/2010

1- Médica do Serviço de Ecocardiografia e Ecografia Vascular do Hospital Brasília. Brasília, DF.

2- Médicos Especialistas em Ecocardiografia do Serviço de Ecocardiografia e Ecografia Vascular do Hospital Brasília, DF.

matório, até o surgimento da placa complicada. A manifestação clínica é normalmente tardia, quando há fissuras, ulcerações ou trombogênese associada à placa.

A parede arterial é constituída por 3 camadas. A mais externa é a adventícia e a mais interna, o endotélio. Entre as duas está a camada muscular. Inicialmente, acreditava-se que a função do endotélio era apenas de revestimento interno das artérias; hoje sabemos que, além dessa função, o endotélio exerce uma função endócrina, com a secreção de diversas substâncias vasoativas e imunológicas³. A integridade física e funcional do endotélio é fundamental para a homeostase do sistema cardiovascular. As evidências mostram que a disfunção endotelial é a condição inicial para a instalação do processo aterosclerótico⁴.

Hoje, quando abordamos as manifestações clínicas e as lesões de órgão-alvo da doença aterosclerótica, atuamos somente na terapêutica de uma doença instalada, ou seja, na ponta do *iceberg*. Todo o corpo do *iceberg* que está sob a água não é levada em consideração. E como podemos modificar esse fato? A grande resposta é: Avaliando os fatores de risco e a *saúde arterial*. Esse é um novo conceito que recentemente está sendo introduzido, no qual a avaliação da função endotelial mostra-se como uma metodologia sensível, ainda que nos estágios iniciais da evolução da aterosclerose.

A avaliação da *saúde arterial* permite identificar, de forma não invasiva, a presença, ou não, da doença aterosclerótica, por meio de ressonância magnética das placas⁵, o score de cálcio das coronárias pela tomografia⁶, ou ainda, pela tonometria arterial⁷.

Com a instalação dos fatores de risco cardiovascular, como por exemplo, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes *Mellitus*, tabagismo, dislipidemia e obesidade, atuando na parede arterial normal, ocorre inicialmente uma disfunção endotelial, que já pode ser acessada pela técnica da reatividade braquial, por meio da medida da dilatação fluxo-mediada (DFM)⁸. Após a instalação dessa disfunção endotelial sistêmica e generalizada, com a persistência ou associação de fatores de risco, pode ocorrer uma disfunção endotelial regional acentuada, com modificações locais. Nesse momento, além

da avaliação da função endotelial pela DFM, pode-se lançar mão da medida da espessura médio-intimal das artérias carótidas, pela presença de alterações localizadas⁹.

A evolução desse processo leva ao crescimento de lesões na parede vascular, ou seja, a instalação da placa aterosclerótica. Persistindo o risco, há um aumento da vulnerabilidade de placa e ruptura. É somente nessa fase que atuamos com técnicas de caracterização de placa, como a angiografia ou ultrassom intracoronário.

Little et al¹⁰, em estudo publicado em 1988, avaliaram pacientes com infarto agudo do miocárdio, mostrando que apenas 20% apresentavam angina de longa data e, em cerca de 50%, o IAM foi a primeira manifestação de DAC. Esse estudo demonstrou ainda que o IAM desenvolve-se, com muita frequência, a partir de lesões previamente não severas. Um mês antes do IAM, 66% das lesões tinham obstruções <50% e 97% apresentavam obstruções <70%. Nessa época, já se acreditava que existia alguma *alteração generalizada*, que levava à ruptura de uma placa, sem causar oclusão da artéria ou obstrução importante.

É nesse momento que nos voltamos para o estudo do endotélio. É um elemento que recobre a parede dos vasos, sendo considerado o maior órgão do corpo humano. O endotélio é considerado um órgão porque é capaz de produzir e, também, é alvo de substâncias, além de interagir com outros órgãos. O endotélio tem várias ações muito bem estudadas e definidas, por exemplo, na resposta imune, na proliferação de células musculares lisas, na adesão de monócitos, durante o processo inflamatório, na trombólise e hemostasia e na reatividade vascular – ou seja, a vasodilatação é dependente da função endotelial e da produção de radicais livres.

Furchgott e Zawadzki¹¹ foram os primeiros a publicar, em 1980, na Revista *Nature*, o que chamou de fator relaxante do endotélio, produzido pelo endotélio saudável. Seis anos mais tarde, eles descobriram que se tratava do óxido nítrico (ON), um mediador importante da vasodilatação endotélio-dependente. Uma redução da disponibilidade do ON tem efeitos pró-inflamatórios, protrombóticos e promove alterações vasculares estruturais, por cau-

sar migração e proliferação de células musculares lisas. O Dr. Robert Furchgott demonstrou que alguns agentes atuam em receptores, na superfície da célula endotelial normal, ativando o influxo de cálcio, o que ativa a enzima óxido-nítrico sintetase, uma oxigenase, que usa L-arginina como co-substrato para a produção do ON. O ON difunde-se para as células musculares lisas da artéria, onde ativa a guanilciclase, resultando em um aumento do GMP cíclico, iniciando o processo de relaxamento do vaso. A descrição desse mecanismo rendeu-lhe o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1998¹¹.

Portanto, a perda de reatividade do vaso ocorre quando o endotélio e as células musculares lisas são incapazes de responder aos estímulos químicos e físicos oriundos do lúmen arterial. Essa é a base da disfunção endotelial. Hoje se sabe que a disfunção endotelial está presente em todos os estágios da aterosclerose, mas é uma das primeiras alterações, sendo detectada em estágios precoces da doença.

São vários os fatores associados a disfunção endotelial, por exemplo, sedentarismo, obesidade, apneia do sono, sexo masculino, HAS, diabetes, insuficiência cardíaca, história familiar de doença arterial coronária, homocisteína, proteína C-reativa, idade avançada, entre muitas outras associações¹²⁻¹⁹. Parece que se trata de uma via de mão dupla, em que a disfunção endotelial provoca doença cardiovascular e vice-versa.

Em trabalho da Universidade de Pisa, na Itália, foram estudados 30 indivíduos saudáveis, filhos de pais normotensos, e 34, com pelo menos um dos pais portador de HAS. Os indivíduos foram, cuidadosamente pareados quanto à idade, sexo, peso, PA e dosagens laboratoriais. A vasodilatação endotélio-dependente foi avaliada por pletismografia e injeção intra-arterial de acetilcolina. Nos indivíduos com história familiar de HAS, a vasodilatação endotélio-dependente foi, significativamente, menor. E mais, injetando-se também, de forma intra-arterial, a L-arginina, substrato para produção do óxido nítrico, a função endotelial desse grupo de pacientes melhorava, quando comparada a apenas injeção de acetilcolina¹⁹. Esses achados sugerem, fortemente, que pode existir uma biodisponibilidade reduzida da L-

arginina, em pacientes que tenham predisposição a desenvolver HAS, levando a disfunção endotelial e HAS como consequência.

Em 2007, Yang et al²⁰ identificaram um novo polimorfismo, funcionalmente relevante, no transporte da L-arginina, o que é duas vezes mais frequente, em indivíduos hipertensos do que em indivíduos normotensos, dando mais suporte ao conceito de que a produção reduzida de ON, pelo endotélio, poderia predispor ao desenvolvimento da HAS²⁰.

Em relação à DAC, Clarkson et al²¹ estudaram 50 indivíduos saudáveis, parentes em primeiro grau de pacientes com DAC, e 50 controles, mostrando melhor função endotelial destes, de forma não invasiva, pela técnica de reatividade braquial²¹. Quando nos referimos a implicações prognósticas, vários trabalhos mostram que a disfunção endotelial é um fator preditor independente de evento cardiovascular²²⁻³⁰.

Alguns estudos também já demonstraram a resposta da função endotelial a intervenções como, por exemplo, exercícios aeróbicos regulares, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, amlodipina, carvedilol e estatinas. Os estudos com diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores da primeira geração não foram positivos nesse sentido. O RECIFE-trial comparou pravastatina *versus* placebo, por 6 semanas, após a síndrome coronariana aguda, mostrando, além da redução dos níveis de colesterol, uma significante melhora da vasodilatação fluxo-mediada, nos pacientes que usaram pravastatina³¹.

A técnica da reatividade braquial utiliza a ultrasonografia de alta resolução para avaliar a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, segundo as orientações *International Brachial Artery Reactivity Task Force*³². Trata-se de uma técnica não invasiva, fácil e de ótima reprodutibilidade. Os exames devem ser realizados sempre no início da manhã, em sala com controle de luminosidade e temperatura. Os pacientes deverão estar em jejum, sem medicações vasoativas, por 24 horas, evitar o período menstrual para as mulheres e nas 24 horas anteriores ao exame, não fazer exercícios, não ingerir alimentos com cafeína, alto teor de gordura ou vitamina C e não fumar.

O paciente permanece em repouso por 10 minutos, até o início do exame. As imagens da artéria braquial serão obtidas pelo ecobidimensional, habitualmente em corte longitudinal, e o fluxo sanguíneo é analisado pelo Doppler pulsado, com a monitorização eletrocardiográfica. É oportuno identificar o momento de maior diâmetro arterial, durante o ciclo cardíaco, e marcar no registro eletrocardiográfico. A partir de então, todas as medidas serão realizadas no mesmo momento. A hiperemia reativa é induzida pela insuflação de manguito no antebraço esquerdo, 50mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente. Após cinco minutos, a pressão do manguito é liberada e a variação do fluxo local registrada nos primeiros 15 segundos da hiperemia reativa e as imagens bidimensionais, durante os dois minutos seguintes. Calcula-se a média dos diâmetros de cada fase, pré (D1) e pós (D2) compressão com o manguito. A DFM é obtida pela fórmula: $DFM = \frac{D2-D1}{D1} \times 100$, expressa em percentual.

A vasodilatação-fluxo-mediada, também chamada de vasodilatação endotélio dependente, só é normal se o endotélio estiver produzindo ON suficiente. Com o paciente novamente em repouso, por dez minutos, é fornecido o nitrato exógeno, que pode ser nitroglicerina sublingual ou nitrato sublingual. Depois, avalia-se a ocorrência de vasodilatação endotélio independente. Isso é importante para mostrar que, com o nitrato exógeno, o endotélio responde.

Do ponto de vista prático, é possível que a identificação da saúde vascular, por meio da DFM, permita-nos conduzir os pacientes com alguns fatores de risco e classificados como risco global baixo, mas que tenham disfunção endotelial, de forma mais agressiva, com relação aos fatores de risco, como se já tivessem lesão de órgão alvo, ou já apresentassem lesão arterial-aterosclerótica.

Em resumo, a disfunção endotelial é uma desordem sistêmica e é um elemento crítico na patogênese da aterosclerose e suas complicações. Existem evidências crescentes que sugerem que os fatores de risco conhecidos não são os únicos determinantes da função endotelial. A integridade do endotélio depende de um balanço entre todos os fatores de risco conhecidos ou novos fatores de risco e elemen-

tos protetores individuais. Devido a um importante papel da disfunção endotelial no desenvolvimento da progressão da aterosclerose, o endotélio pode ser um órgão-alvo de tratamento dessa patologia. Para isso, precisamos de ferramentas de diagnóstico apuradas, não invasivas, reprodutivas e de fácil realização. A reatividade braquial é uma forte candidata para ocupar esse espaço e já existem centros que utilizam essa técnica na prática clínica diária.

Referências

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;**104**(22):2746-53.
2. GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;**338**(23):1650-6.
3. Raul D. Santos KN. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2009;**205**(2):349-56.
4. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;**23**(2):168-75.
5. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2006;**47**(8 Suppl):C48-56.
6. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Gar-side DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003;**107**(20):2571-6.
7. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2007;**49**(13):1413-26.
8. 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.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Comm on carotid intim a-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;**96**(5):1432-7.
10. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angio-

- graphy predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;**78**(5 Pt 1):1157-66.
11. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelium in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;**288**(5789):373-6.
 12. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;**24**(6):1468-74.
 13. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, Strom JA, Jondeau G, Galvao M, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;**19**(5):918-25.
 14. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; **88**(5 Pt 1):2149-55.
 15. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;**92**(5):1094-100.
 16. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol*. 1999;**33**(5):1379-85.
 17. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;**102**(21):2607-10.
 18. Chan NN, Colhoun HM, Vallance P. Cardiovascular risk factors as determinants of endothelium-dependent and endothelium-independent vascular reactivity in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2001;**38**(7):1814-20.
 19. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*. 1996;**94**(6):1298-303.
 20. Yang Z, Venardos K, Jones E, Morris BJ, Chin-Dusting J, Kays DM. Identification of a novel polymorphism in the 3'UTR of the L-arginine transporter gene SLC7A1: contribution to hypertension and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2007;**115**(10):1269-74.
 21. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation*. 1997;**96**(10):3378-83.
 22. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 2000;**86**(2):207-10.
 23. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;**105**(13):1567-72.
 24. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;**40**(3):505-10.
 25. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*. 2003;**108**(17):2093-8.
 26. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;**42**(6):1037-43.
 27. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2004;**43**(4):616-23.
 28. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2005;**46**(6):1006-10.
 29. Meyer B, Mortl D, Strecker K, Hulsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005;**46**(6):1011-8.
 30. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;**111**(3):310-4.
 31. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999;**99**(25):3227-33.
 32. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, 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**(2):257-65.