

Aplicação prática da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em Ginecologia e Obstetrícia

Practical applications of flow-mediated dilatation of brachial artery in Gynecology and Obstetrics

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão¹
 Ana Paula Brum Miranda Lopes²
 Caroline Ferreira Peres¹
 Selmo Geber³
 Antônio Carlos Vieira Cabral³

Palavras-chave

Pré-eclâmpsia
 Terapia de Reposição Hormonal
 Diabetes gestacional

Keywords

Pre-eclampsia
 Hormone Replacement Therapy
 Diabetes, gestational

Resumo

Devido à facilidade de aplicação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) como método de avaliação da função endotelial, seu uso foi difundido naturalmente. Contudo, a técnica correta, as limitações e sua reprodutibilidade devem ser determinados até que seu uso seja liberado com segurança para a prática clínica. Estudos demonstram que gestantes portadoras de pré-eclâmpsia apresentam menor valor de FMD em relação às pacientes normotensas, podendo essa medida ser usada inclusive como preditor da doença. Da mesma forma, as que possuem Diabetes Gestacional (DG) apresentam valores de FMD menores que gestantes normoglicêmicas; porém, um rígido controle glicêmico por insulino-terapia ou dieta melhora significativamente esses valores. Além disso, a terapia de reposição hormonal está relacionada à melhora nos níveis de FMD. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre utilização FMD em Ginecologia e Obstetrícia. Este trabalho foi baseado em levantamento bibliográfico no Medline, de trabalhos publicados entre 2002 e 2009, além de estudos e textos clássicos que abordam o tema. Podemos concluir que a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial é um exame de grande valor para a propedêutica e acompanhamento da função endotelial. Apesar das dificuldades técnicas e da falta de padronização ainda existentes, não há motivo para que esse método não seja bem aceito na prática clínica.

Abstract

Due to the facility of application the flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD) as assessment method of the endothelial function, its use has been naturally widespread. However, the correct technique, limitations and its reproducibility must be determined until its use be liberated with security for the clinical practice. Studies showed that pregnant women with pre-eclampsia present lower values of FMD in comparison to normotensive patients and this measure can also be used as predictor of the illness. Similarly, women with gestational diabetes (GD) present values of FMD lower than normoglycemic pregnant women. However, a strict glycemic control by insulin therapy or diet, improve significantly these values. Moreover, the hormone replacement therapy is related to improvements in the levels of FMD. The objective of this study was to perform a literature review on the applications of flow-mediated dilatation of Brachial Artery in Gynecology and Obstetrics. The paper was based on a search on Medline/PubMed databases of papers published between 2002 and 2009, as well as studies and classical texts on this subject. We can conclude that the flow-mediated dilatation of the brachial artery is a valuable exam for the assessment and management of endothelial function. Despite the existing technical difficulties and absence of standardization, there is no reason that hinders this method of being well accepted in the clinical practice.

Maternidade Otto Cirne, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Minas Gerais (MG), Brasil

¹ Acadêmicos de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

² Médica do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

³ Professores de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

Endereço para correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Professor Alfredo Balena, 110, 4º andar – CEP 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – Fone: (31) 3409-9422 – E-mail: augustohbrandão@hotmail.com

Introdução

O endotélio vascular é uma estrutura parácrina. Ele realiza o controle do tônus arterial, por meio da secreção de substâncias vasoativas, o controle da interação leucocitária e plaquetária, e da trombogenicidade. Sua disfunção, secundária a uma lesão endotelial generalizada, compromete a fisiologia de todas essas funções, acarretando severos danos ao organismo¹.

Nas últimas décadas, uma série de marcadores bioquímicos²(B) vem sendo estudada com o objetivo de diagnosticar e avaliar a severidade da lesão endotelial presente em coronariopatas, diabéticos, hipertensos e portadores de doenças autoimunes³⁻⁶(B). Apesar dos avanços nesse campo da medicina, esses métodos permanecem dispendiosos e possuem uma acurácia, na maioria das vezes, questionável.

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) é um método atrativo por ser não-invasivo e de relativo baixo custo. Uma isquemia transitória provocada por uma pressão aplicada no membro superior provoca a liberação de óxido nítrico (NO) pelo endotélio vascular, causando vasodilatação compensatória. Observa-se que, no endotélio lesado, a quantidade de NO liberada não é capaz de provocar a vasodilatação, promovendo aumento no lúmen vascular em proporção menor que o esperado⁷(B).

Sabe-se, também, que uma série de drogas podem exacerbar essa vasodilatação braquial de maneira aguda, como o nitroprossiato de sódio e a nitroglicerina. Outras drogas, por sua vez, administradas por períodos prolongado, são capazes de melhorar a resposta vascular, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs)⁸(A), os Bloqueadores do receptor AT1 (BRAs)⁹(A), beta-bloqueadores¹⁰(A) e os estrogênios¹¹(A), atuando sobre a proteção endotelial e promovendo a recuperação parcial de endotélio lesado.

Estudos recentes têm demonstrado que pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional possuem algum grau de comprometimento endotelial. Do mesmo modo, tem sido estudada a ação dos hormônios femininos como fatores protetores da lesão endotelial.

Dada a importância que o estudo da função endotelial vem apresentando nos últimos anos em associação à difusão da FMD como método de avaliação endotelial, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre utilização da FMD em Ginecologia e Obstetrícia.

Metodologia

No período de junho a agosto de 2009, foi realizada uma pesquisa na literatura utilizando a base de dados Medline/PubMed.

As palavras-chave utilizadas foram: “dilatação fluxo-mediada” (sendo encontradas 963 citações), “dilatação fluxo-mediada e pré-eclâmpsia”⁽⁵⁾, “dilatação fluxo-mediada e diabetes gestacional”⁽³⁾, “dilatação fluxo-mediada e terapia de reposição hormonal”⁽³⁾. Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2002 e 2009. Utilizando as palavras-chave descritas anteriormente, foi encontrado um total de 974 artigos. Desses, 150 foram excluídos por terem sido publicados antes de 2002, 700 foram excluídos por não estarem relacionados ao assunto de interesse e 98 artigos foram excluídos por não apresentarem número significativo de pacientes ou por se tratar de relato de caso. Por fim, 25 artigos foram utilizados na elaboração desta revisão.

Fisiologia da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial foi descrita pela primeira vez em humanos por Anderson & Mark, em 1989¹²(B). O paciente é mantido em decúbito dorsal por um mínimo de dez minutos em uma sala com temperatura aproximada de 26°C. Atividade física, cafeína, medicamentos com atividade vasoativa, alimentos gordurosos e ricos em vitamina C, assim como o cigarro, devem ser evitados, pelo menos seis horas antes da realização do exame. É necessário que o paciente esteja em jejum de oito horas. Inicialmente, através do uso de um ultrassom de alta resolução, é feita uma medida do diâmetro da artéria braquial, na altura da fossa cubital. Com um manguito de um esfingomanômetro, posicionado distalmente ao local da medida, aplica-se uma pressão de 300 mmHg por quatro minutos e, depois, a pressão é liberada lentamente. Essa compressão provoca uma hiperemia reativa, e o aumento no fluxo sanguíneo estimula a atividade da NO sintetase (NOs) endotelial, aumentando a produção de óxido nítrico (NO). O NO produzido é difundido para as células musculares lisas da camada média, causando vasodilatação. Após um minuto da desinsuflação completa do manguito, o diâmetro da artéria braquial é novamente medido e a variação do diâmetro da artéria braquial é calculada. As medidas são sempre feitas em três pontos diferentes da artéria braquial visualizada, calculando-se uma média. Considera-se alterada uma variação menor que 10%.

Surgiram variações diversas sobre esse método, alterando o local de compressão do membro superior, o tempo de compressão e a pressão aplicada. Deve-se considerar que devido à melhoria tecnológica dos aparelhos de ultrassom disponíveis, imagens mais nítidas podem ser obtidas, o que aprimora a acuidade do teste.

Técnicas para a realização do exame

Apesar de mundialmente difundida entre as mais diversas áreas da Medicina, a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial possui limitações em sua técnica e na interpretação dos resultados. Não há um consenso em diversos pontos quanto à técnica de realização do exame, tais como o local e o tempo de compressão do manguito. Essas etapas levam alterações ao resultado quantitativo do exame, o que torna necessário uma descrição minuciosa de todos os passos que foram usados no estudo para a reprodutibilidade dos resultados^{13(A)}.

Bots et al, em 2005, mostrou que os valores encontrados de FMD são menores quando a compressão é feita no antebraço em relação à compressão realizada no braço (proximalmente ao local onde é feita a medida da artéria braquial). Mostrou, também, que um tempo de compressão maior que quatro minutos e meio leva a um aumento no valor do FMD comparado com a compressão aplicada por menos de quatro minutos. Todavia, não parece haver grande variação no exame aplicando-se pressão superior a 250 mmHg. O tipo de equipamento ultrassonográfico utilizado (modo B ou modo M) também parece não influenciar significativamente no resultado do exame.¹³

Aplicações em Ginecologia e Obstetrícia

Estudos comprovam que a gestação por si só eleva os valores de FMD em gestantes sem intercorrências clínicas quando comparadas a não-gestantes saudáveis da mesma idade. Esse aumento se dá, principalmente, a partir do segundo trimestre de gestação^{14(B)}. Há controvérsia na literatura quanto ao fato de esses valores permanecerem em constante aumento ou diminuir no terceiro trimestre, mas, de qualquer forma, ainda se mantêm maiores que os valores de não-gestantes^{14,15(B)}.

Pré-eclâmpsia

Um dos pontos da fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) mais estudados atualmente é a lesão endotelial sistêmica característica da doença. Sabe-se que uma implantação placentária anormal na segunda onda da invasão trofoblástica, que ocorre entre 16 e 20 semanas, gera uma lesão endotelial nas artérias espiraladas^{16(D)}. De alguma forma, essa lesão placentária atinge o endotélio sistemicamente, provavelmente por uma exacerbação do sistema Renina-angiotensina. Todo esse processo é acompanhado de uma resposta inflamatória sistêmica generalizada, cursando com elevação nos níveis de marcador de necrose tumoral (TNF)^{17(B)} e Proteína C Reativa (PCR)^{18(B)}.

Dessa forma, é de se esperar que gestantes portadoras de pré-eclâmpsia possuam um valor de FMD mais baixo que as pacientes normotensas. De fato, estudos transversais comprovam essa afirmativa, mostrando uma diferença significativa nos valores de FMD entre os dois grupos. É interessante ressaltar que os valores diminuídos de FMD não se correlacionam diretamente com marcadores bioquímicos de insuficiência placentária, como o endoglin solúvel (sEng), antiangiogênico, ou o fator de crescimento placentário (PIGF), angiogênico^{19(B)}.

Savvidou et al, em 2003, demonstrou que os valores de FMD se alteram previamente ao aumento dos níveis pressóricos em pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia. Uma vez que a lesão endotelial sistêmica é o fator responsável pela hipertensão na fisiopatologia da doença, era de se esperar que um acompanhamento longitudinal dos níveis de FMD pudesse servir como preditor de pré-eclâmpsia, o que já foi demonstrado por alguns estudos^{20(B)}. Recentemente, também foi demonstrado que existe uma correlação entre a presença de incisura bilateral da artéria uterina e os valores de FMD em gestantes que desenvolveram PE antes de 34 semanas de gestação, o que corrobora o papel desse exame como identificador de pacientes em risco de desenvolverem pré-eclâmpsia^{21(B)}.

Diabetes gestacional

A hiperglicemia é um fator que gera lesão endotelial. Os altos níveis glicêmicos cursam com uma inflamação subclínica, comprovada por aumento nos níveis de biomarcadores inflamatórios de fase aguda^{22(B)}. Sabe-se que o descontrole glicêmico é fator de risco para Doença Coronariana devido à predisposição para formação de placas ateroscleróticas e a grave disfunção endotelial subsequente. Estudos comprovam que gestantes portadoras de diabetes gestacional (DG) possuem valores de FMD mais baixos que gestantes normoglicêmicas mesmo um ano após o término da gestação^{23(B)}.

Recentemente, o uso de hipoglicemiantes orais vem sendo estudado em gestantes portadoras de DG, o que indica ser seguro seu uso durante a gestação^{24(C)}. Estudos ainda se fazem necessários para avaliar a influência dessas drogas sobre o endotélio vascular.

Terapia de Reposição Hormonal

O papel da reposição hormonal como protetor cardiovascular é discutido. Sabe-se que os estrogênios têm efeito sobre o tônus vascular: receptores de estrôgenio foram encontrados na musculatura lisa das artérias, mas aparentemente também exercem um efeito

positivo na dilatação endotélio-mediada¹¹(B). Alguns estudos comprovam esse papel avaliando os níveis de FMD em mulheres pós-menopausa em tratamento de reposição hormonal por longo período. Aparentemente, a terapia de reposição hormonal (TRH) melhora significativamente os níveis de FMD²⁵(B).

Os resultados quanto ao tipo de reposição hormonal (somente estrogênios ou associações com progesterona) são controversos e ainda não se sabe se a progesterona também colaboraria com o efeito cardioprotetor do ponto de vista dos valores de FMD^{11,25}(B).

Diretrizes futuras e conclusões

O endotélio tem sido apontado como fator importante na patogênese de doenças como arteriosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca. O aumento do interesse no endotélio fez crescer o número de métodos bioquímicos que possibilitam o seu estudo. No entanto, a maioria desses métodos possui custo elevado, o que dificulta sua utilização rotineira na prática clínica.

Na literatura, encontramos um número significativo de estudos que demonstram ser a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial um exame de grande valor para avaliação endotelial. Vários outros estudos relatam que, quando aplicada a técnica correta e quando realizado por examinador treinado, a FMD possui boa reprodutibilidade. Por se tratar de um exame não-invasivo e de fácil aplicação na prática diária, seu uso foi difundido naturalmente, sendo encontrados relatos do seu uso não apenas em Cardiologia, mas também em Nefrologia e Reumatologia, dentre outras áreas médicas.

O uso da FMD para avaliação do endotélio em Ginecologia e Obstetrícia ainda se encontra em fase inicial. Em nossa pesquisa, encontramos nove artigos sobre o uso de FMD nessa área. Apesar do número pequeno, esses estudos demonstram a presença de lesão endotelial em pacientes com pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, sugerindo que esse método pode ser útil não apenas na compreensão da fisiopatologia dessas doenças, mas também em sua predição e até mesmo no acompanhamento do tratamento. Do mesmo modo, a FMD pode ser útil no estudo da ação dos hormônios femininos sobre o endotélio.

Contudo, o estudo do papel da disfunção endotelial em doenças obstétricas, como a pré-eclâmpsia e o diabetes gestacional, ainda é incipiente e várias perguntas permanecem sem resposta. Poderia a FMD ser utilizada para identificação de pacientes com risco de desenvolverem pré-eclâmpsia? A lesão endotelial associa-se aos graus de severidade dessas doenças? A utilização de substâncias que estimulam a liberação de óxido nítrico pelo endotélio seria útil na abordagem dessas pacientes?

Do mesmo modo, utilizando o FMD poderíamos compreender o verdadeiro efeito dos hormônios femininos sobre o endotélio e qual o papel da terapia hormonal na função endotelial e nas doenças cardiovasculares.

Concluimos, então, que a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, quando realizada sobre técnica rigorosa e por examinador adequadamente treinado, é uma ferramenta poderosa para o diagnóstico de lesão endotelial. Pode ser útil na propedêutica e no acompanhamento de diversas alterações em Ginecologia e Obstetrícia. No entanto, vários estudos ainda são necessários para que se estabeleça o uso da FMD na prática clínica.

Leituras suplementares

- Münzel T. [Endothelial dysfunction: pathophysiology, diagnosis and prognosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(47):2465-70.
- Kuklinska AM, Mroczko B, Musial WJ, Urowicz-Szarynska M, Sawicki R, Borowska H, et al. Diagnostic biomarkers of essential arterial hypertension: the value of prostacyclin, nitric oxide, oxidized-LDL, and peroxide measurements. *Int Heart J.* 2009;50(3):341-51.
- Savage CO. Vascular biology and vasculitis. *APMIS Suppl.* 2009;(127):37-40.
- Al-Qaisi M, Kharbada RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):647-52.
- Balakumar P, Chakkarwar VA, Krishan P, Singh M. Vascular endothelial dysfunction: a tug of war in diabetic nephropathy? *Biomed Pharmacother.* 2009;63(3):171-9.
- Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GY. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des.* 2006;12(13):1581-92.
- Pechánová O, Simko F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance. *Physiol Res.* 2007;56 Suppl 2:S7-S16.
- Kovacs I, Toth J, Tarjan J, Koller A. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(5):451-9.
- Perrone-Filardi P, Corrado L, Brevetti G, Silvestro A, Dellegrottaglie S, Cafiero M, et al. Effects of AT1 receptor antagonism with candesartan on endothelial function in patients with hypertension and coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11(5):260-5.
- Jawa A, Nachimuthu S, Pendergrass M, Asnani S, Fonseca V. Beta-blockers have a beneficial effect upon endothelial function and microalbuminuria in African-American subjects with diabetes and hypertension. *J Diabetes Complications.* 2008;22(5):303-8.
- Roh KK, Shen NS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim DS, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1516-21.
- Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 1989;79(1):93-100.
- 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 measurement on the FMD response. *Eur Heart J.* 2005;26(4):363-8.
- Sierra-Laguado J, Garcia RG, López-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;93(1):60-1.
- Savidou MD, Kametas NA, Donald AE, Nicolaides KH. Non-invasive assessment of endothelial function in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(6):502-7.

16. Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3): 213-20.
17. Lewis DF, Canzoneri BJ, Wang Y. Maternal Circulating TNF-alpha Levels are Highly Correlated with IL-10 Levels, but not IL-6 and IL-8 Levels, in Women with Pre-Eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2009;62(5):269-74.
18. Kristensen K, Wide-Svensson D, Lindstrom V, Schmidt C, Grubb A, Strevens H. Serum amyloid a protein and C-reactive protein in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(4):275-80.
19. Sawidou MD, Noori M, Andersom JN, Hingorani AD, Nicolaidis KH. Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):871-6
20. Sawidou MD, Hingorani AD, Tsikas D et al; Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet*. 2003;361(9368):1511-7
21. Brodzski J, Länne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Svensson D, Marsál K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(2):154-62.
22. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(10):873-9.
23. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(15-16):483-9.
24. Fernanda HS, Corrêa MBG. Acompanhamento Ambulatorial de Gestantes Com Diabetes Mellitus no Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(4):499-504.
25. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow mediated dilatation and cardiac risk in pos menopausal women. *J Am Cole Cardiol*. 2008;5(10):997-1002.