

Dedo Isquêmico

Dr. Pedro Ming

Hospital Evangélico de
Curitiba

Dedo Isquêmico

- Diagnóstico diferencial
 - Raynaud Primário
 - Fisiopatologia
 - Raynaud Secundário
 - Causas
 - Fisiopatologia (Esclerodermia Sistêmica)
 - Tratamento
 - Raynaud
 - Ulceras Digitais
-

Dedo Isquêmico

- Diagnóstico diferencial
- **Raynaud** Primário
 - Fisiopatologia
- **Raynaud** Secundário
 - Causas
 - Fisiopatologia (**Esclerodermia Sistêmica**)
- Tratamento
 - Raynaud
 - Ulceras Digitais

Isquemia Periférica: Mecanismos

Restrição ao Fluxo	Mecanismos	Exemplos
• Tromboembolismo	Exposição da Matriz EC	Aterosclerose, vasculites, Dissecção Arterial
	Turbilhonamento	Próteses valvares, Alt. Anatômicas
	Distúrbios de Coagulação	SAAF, Prot C, Prot S, Fat V
	Estase sanguínea	Fibrilação Arterial
	Disfunção Endotelial	Vasculites, Raynaud, Colagenoses, Vibração
• Embolias (Outras)	Gasosa	Dça. Descompressiva
	Gordurosa	Fraturas ossos longos
	Séptica	Endocardite
	Outras	Drogas Ev
• Estenoses	Extra-vascular	Desfiladeiro Torácico, Sdm Compartimental
	Vascular	Vasculite, Aterosclerose, Raynaud, Esclerodermia
• Hiperviscosidade		Crioglobulinemia I, Mieloproliferativas, Policitemia

Isquemia Periférica: Mecanismos

Obstrução	Mecanismos	Exemplos
• Tromboembolismo	Exposição da Matriz EC	Aterosclerose , vasculites, Dissecção Arterial
	Turbilhonamento	Próteses valvares , Alt. Anatômicas
	Distúrbios de Coagulação	SAAF , Prot C , Prot S , Fat V
	Estase sanguínea	Fibrilação Arterial
	Disfunção Endotelial	Vasculites , Raynaud , Colagenoses , Vibração
• Embolias (Outras)	Gasosa	Dça. Descompressiva
	Gordurosa	Fraturas ossos longos
	Séptica	Endocardite
	Outras	Drogas Ev
• Estenoses	Extra-vascular	Desfiladeiro Torácico , Sdm Compartimental
	Vascular	Vasculite , Aterosclerose , Raynaud , Esclerodermia
• Hiperviscosidade		Crioglobulinemia I , Mieloproliferativas , Policitemia

Isquemia Periférica: Mecanismos

Obstrução	Mecanismos	Exemplos
• Tromboembolismo	Exposição da Matriz EC	Aterosclerose, vasculites , Dissecção Arterial
	Turbilhonamento	Próteses valvares, Alt. Anatômicas
	Distúrbios de Coagulação	SAAF , Prot C, Prot S, Fat V
	Estase sanguínea	Fibrilação Arterial
	Disfunção Endotelial	Vasculites , Raynaud , Colagenoses , Vibração
• Embolias (Outras)	Gasosa	Dça. Descompressiva
	Gordurosa	Fraturas ossos longos
	Séptica	Endocardite
	Outras	Drogas Ev
• Estenoses	Extra-vascular	Desfiladeiro Torácico, Sdm Compartimental
	Vascular	Vasculite , Aterosclerose, Raynaud , Esclerodermia
• Hiperviscosidade		Crioglobulinemia I, Mieloproliferativas, Policitemia

Isquemia Periférica: Mecanismos

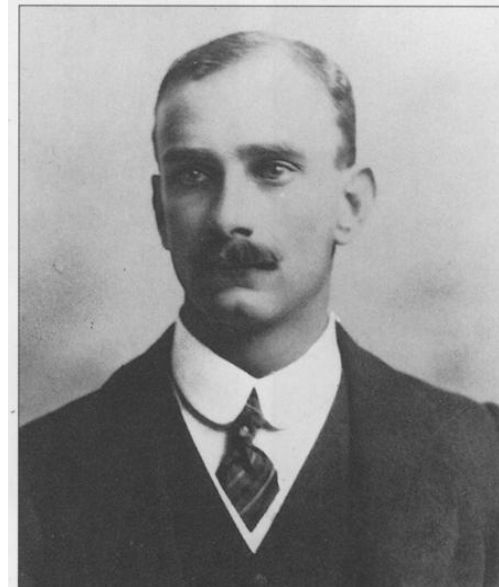
Obstrução	Mecanismos	Exemplos
• Tromboembolismo	Exposição da Matriz EC	Aterosclerose, vasculites, Dissecção Arterial
	Turbilhonamento	Próteses valvares, Alt. Anatômicas
	Distúrbios de Coagulação	SAAF, Prot C, Prot S, Fat V
	Estase sanguínea	Fibrilação Arterial
	Disfunção Endotelial	Vasulites, Raynaud , Colagenoses, Vibração
• Embolias (Outras)	Gasosa	Dça. Descompressiva
	Gordurosa	Fraturas ossos longos
	Séptica	Endocardite
	Outras	Drogas Ev
• Estenoses	Extra-vascular	Desfiladeiro Torácico, Sdm Compartimental
	Vascular	Vasculite, Aterosclerose, Raynaud , Esclerodermia
• Hiperviscosidade		Crioglobulinemia I, Mieloproliferativas, Policitemia

Maurice Raynaud
1862



["A asfixia local das extremidades é resultado de uma irritabilidade central exacerbada controlando a inervação vascular "]

Sir Thomas Lewis
1930

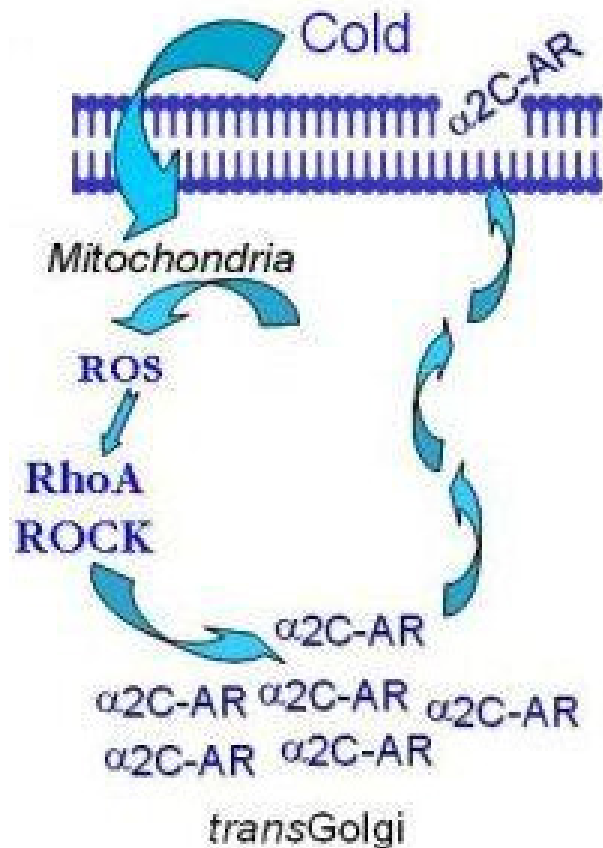


["Defeito local e não no sistema nervoso central"]

Fisiologia da Vasomotricidade

Vasoconstrição		Vasodilatação	
Controle Neural			
• S.N. Simpático (norepinefrina)			
• Nervos locais, não colinérgicos, não adrenérgicos, ramos do vago			
Somatostatina		Substância P	
Neuropeptídeo Y		Peptídeo Intestinal Vasoativo	
		Pep. Relacionado ao Gene Calcitonina	
		Neurokinina A	
Fatores Intravasculares			
• Plaquetas			
Serotonina		Fator de Ativação Plaquetária	
Tromboxane			
• Viscosidade		• Estrógeno	
• Propriedades Reológicas			
Fatores Endoteliais			
Endotelina 1		NO	
		Prostaglandinas	
Auto Regulação			
• Distensão camada muscular			

Raynaud Primário



- Lesão estrutural??
- Resposta α -Adrenérgica exacerbada
 - Expressão? Sensibilidade?
 - Diminuição $\alpha 1$ ou β ?
- Receptores $\alpha 2c$ -> Resposta ao Frio
- Ro/Rho/Kinase também estimulado por radicais do Oxigênio
- Agregação familiar

Raynaud Secundário

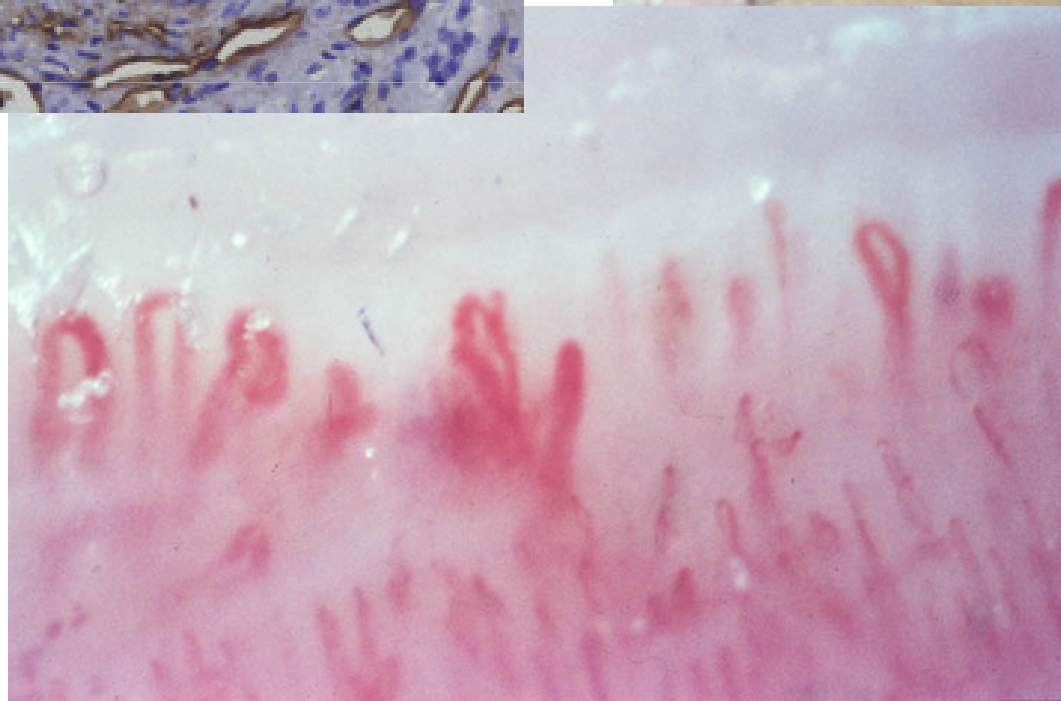
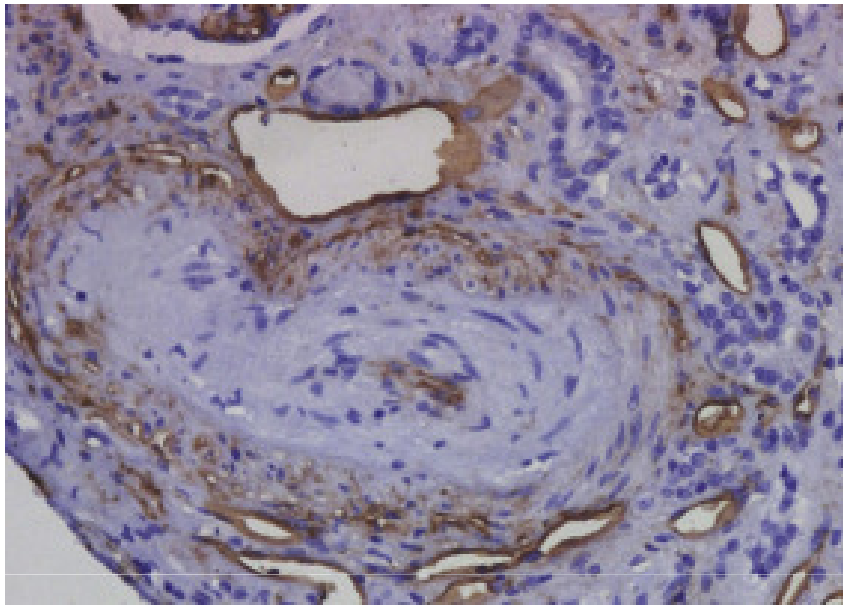
Dças Reumáticas	Malignidade	Drogas	Elementos Sangue
Esclerose Sistêmica	Ovário	Bleomicina	Crioglobulinas
Lupus Eritematoso	Linfoma	Vinblastina	Criofibrinogênio
Dça. Mista	Infecções	Polivinil	Crioaglutininas
Dermato-Polimiosite	Parvovirus B19	B-Bloqueadores	Paraproteínas
Artrite Reumatóide	Helicobacter pylori	Ergots	Policitemia
Arterite Takaiasu	Injúria Mecânica	Metilsergida	Dças Vasospásticas
Arterite Cls Gigantes	Vibração	Interferon α	Enxaqueca
Dça. Buerger	Congelamento	Interferon β	Cefaléia Vascular
Sdm. Sjögren	Trauma Recorrente	Tegafur	Prinzmetal
Cirroze Biliar 1aria	Desfiladeiro Torácico	Dça. Arterial	Dças Endócrinas
	Muletas	Aterosclerose	Sd. Carcinóide

Esclerose Sistêmica (ES): Fisiopatologia

- Fatores de Toxicidade Vascular
 - Atividade Imunológica
 - Alterações Endoteliais Micro-estruturais
 - Alterações vasculares e teciduais
-

Patologia

- Infiltrado inflamatório perivascular (pele: LT CD4+ e monócitos; pulmões: LT CD8)
- Vasculopatia proliferativa/obliterante em pequenas artérias e arteríolas
 - Proliferação Íntima
 - Espessamento M. basal
 - Proliferação de fibroblastos e depósito de colágeno
 - Deleções dilatações
- Fibrose intersticial e vascular



Fatores de Toxicidade Vascular

- Soro de ES citotóxico em culturas de endotélio ¹
- Complexo de ataque a membrana (C5b-C9) ²
- Radicais O₂ e LDL oxidada ¹
- 20% ES: Ac X cels. Endoteliais ³

1- Ann Rheum Dis 1985; 44:176.

2- J Rheumatol 2000; 27:402.

3- Arthritis Rheum 2000; 43:2550

Atividade Imunológica

- Infiltração tecidual Precoce ¹
 - Pele: Monócitos, LT CD4+, Eosinófilos
 - Pulmão: Monócitos, LT CD8+
- LB ativados (CD19) circulantes ²
- Enxerto vs. Hospedeiro ³
 - Semelhanças clínicas e histopatológicas
- Persistência de Cls. Fetais
 - Cls. fetais na pele, baço e outros tecidos

1- J Pathol 1992; 166:255

2- J Immunol 2000, 165:6635–6643

3- Arthritis Rheum 2004; 50:1319.

Auto-Anticorpos na ES

Antígeno	FAN	%	Associações	Envolvimento
Scl-70	Pontilhado	15-20	Difusa	Fibrose Pulmonar, menos HP
RNA I, II, III	Pontilhado Nucleolar	20	Difusa	Rins, pele
U3 RNP	Nucleolar	<5	Difusa, pior prognóstico, homens negros	HP, Músculo
PM-Scl	Centromérico	3-5	Sobreposição, DMTC	Músculo
U1 RNP	Pontilhado	10	Limitada, negros, polimiosite	Músculo
Centrô-mero	Centromérico	25-30	Limitada	HP, Esôfago, menos fibrose pulmonar
Th/To	Nucleolar	5	Limitada	HP, I. Delgado

Moléculas de Adesão

- Expressão superficial e níveis formas solúveis elevados ¹
- Expressão mRNA SELPLG e ITGA2B e GP1BB genes propostas como teste diagnóstico ²

1- Curr Opin Rheumatol 1999; 11:503

2- Rheumatology (Oxford) 2006; 45:694.

Fatores de Crescimento e Citoquinas

- TGF- β ; PDGF; TNF; IGF; bFGF; IL-1, -4, -6, -8, e -17; IFN- γ ; MHP-1 e 3; CTGF
 - Endotélio, CIs infiltrantes e circulantes, Fibroblastos e matriz EC
 - Alças autocrinas, parácrinas e sistêmicas
 - Moléculas adesão; Interação CI-CI; Diferenciação fibroblastos; Ativação endotélio, cIs imunes, fibroblastos
-

Modelos Animais

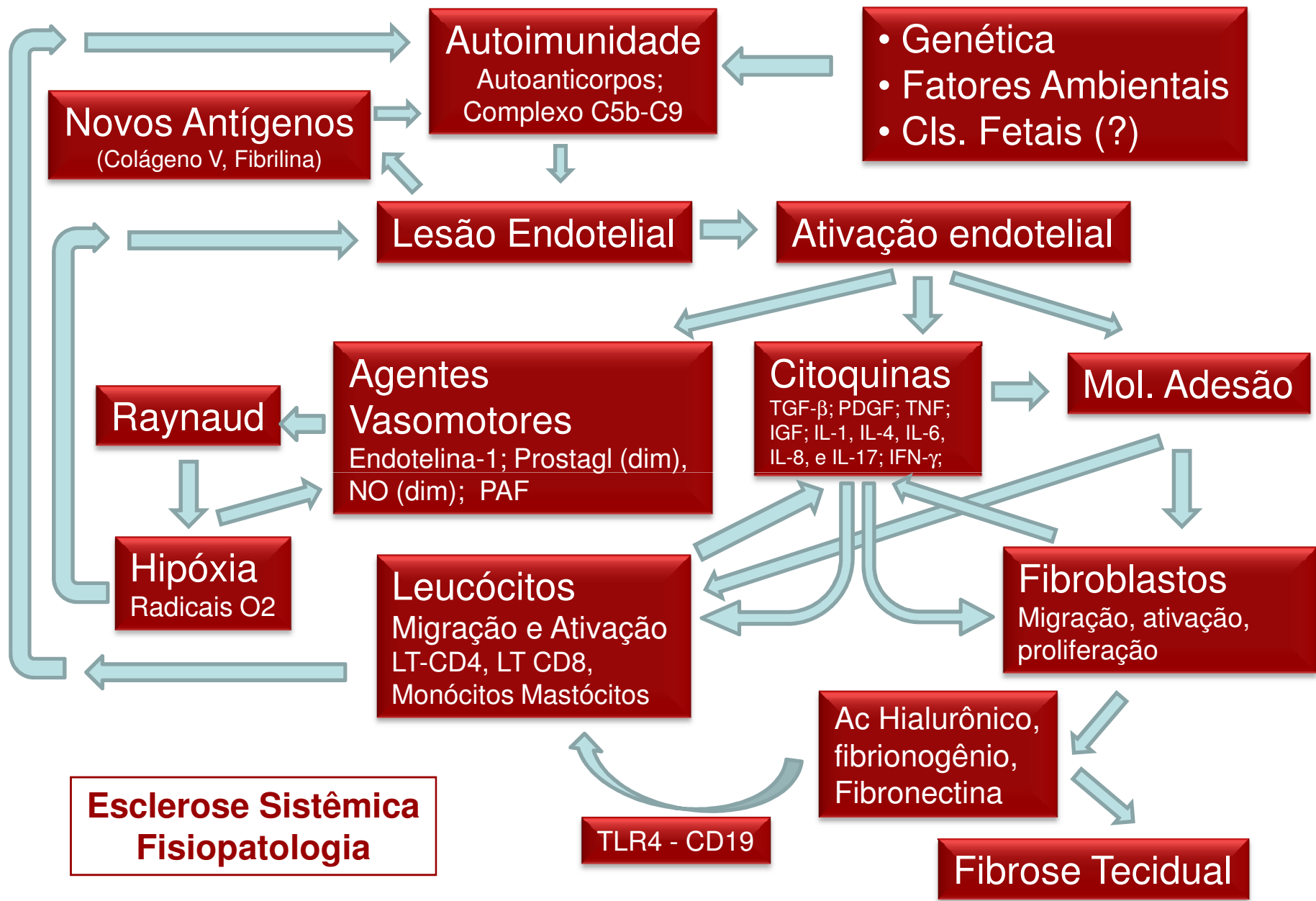
- Tight-skin (Tsk) mouse
 - Repetições em Tandem do gene da fibrilina
 - ¹ IL-12 e ² Anti-IL-4 em Tsk recém-nascidos previne
 - ³ Tsk M.O. e esplenócitos em normais -> dça
- ⁴ Peroxinitritos -> esclerodermia e anti-CENTR
- ⁴ Hipoclorito ou radicais Hidroxil-> anti-Topoisomerase 1, fibrose pulmonar e cutânea

1- Biochem Biophys Res Commun 2001, 280:707–712

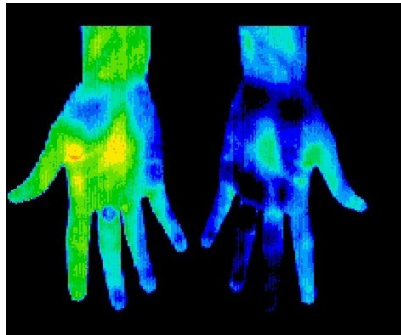
2 - Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99:3800–3805

3 - Proc Soc Exp Biol Med 1989, 192:196–200

4 - J Immunol. 2009 May 1;182(9):5855-64



Raynaud - Tratamento



Raynaud: Tratamento Não Medicamentoso

- 10-40% melhoram com placebo
- Evitar:
 - Diminuição brusca de temperatura ¹
 - Stress ^{1, 2}
 - Cafeína
 - Tabaco ³
 - β -bloqueadores⁴ e drogas simpaticomiméticas
- Manter:
 - Corpo e mãos aquecidas
- Aquecimento ativo
- Biofeedback (Raynaud primário) ⁵

1- J Behav Med 2001; 24:137

2- Arthritis Rheum 2008; 58:563

3- Br J Rheumatol 1990; 29:89

4- Br Med J 1976; 1:1498

5- J Behav Med 1979; 2:385

Bloqueadores Ca⁺⁺

- Arthritis Rheum 2001; 44:1841.
 - Revisão Sistemática
 - Esclerose Sistêmica
 - Freqüência < 4/sem; Gravidade < 35%
- Rheumatology (Oxford) 2005; 44:145
 - Metanálise
 - Raynaud Primário
 - Eficácia “moderada” (freqüência e gravidade)
- Eficácia ~ entre Dihidropiridínicos ¹
- Ação Longa ²

1- J Clin Pharmacol 1982; 22:74

2- J Rheumatol 1987; 14:278

Outros Vasodilatadores

- Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16(2) CD006687
 - Revisão sistemática
 - Raynaud primário
 - 80 estudos -> 8 adequados
 - Ausência de evidências
- Curr Opin Rheumatol 2007; 19:611.
 - Revisão sistemática
 - Raynaud secundário (Esclerodermia Sistêmica)
 - Algum benefício com prazosin, sildenafil, fluoxetina e losartan

Losartan

- Arthritis Rheum 1999; 42:2646.
 - Losartan 50 vs Nifedipina 40mg vs Placebo
 - 27 ES e 25 RP
 - Benefício freqüência e gravidade
 - Losartan > Nifedipina > Placebo
 - RP>ES

Sildenafil

- Circulation 2005; 112:2980.
 - Sildenafil 100mg vs Placebo
 - N=20 ES «resistentes a terapia vasodilatadora »
 - Melhora frequência, duração, fluxo capilar (cutícula) por pletismografia

Ginkobiloba

Vasc Med 2002; 7:265.

- Ginkobiloba 360mg vs Placebo
 - N=22 RP
 - Frequência: queda de 56% vs 27% ;
-

Outros

- Antioxidantes
 - N-acetil cisteína ev: frequência e gravidade (ES) ¹
 - Probucol: melhora em estudo controlado (RP) ²
- Pentoxifilina
 - Melhor perfusão; melhora sintomática ³
- Simpatolíticos
 - metildopa, reserpina, prazosin ⁴
 - Aparentemente úteis, resistência com tempo
- Antiagregantes plaquetários/ anticoagulantes
 - AAS, Dipyridamol: poucas evidências
 - Heparina baixo peso (N=16) vs Placebo (N=14): ⁵
 - « Raynaud grave »
 - Melhora prolongada (20 semanas)

1- J Rheumatol 2001; 28:2257.

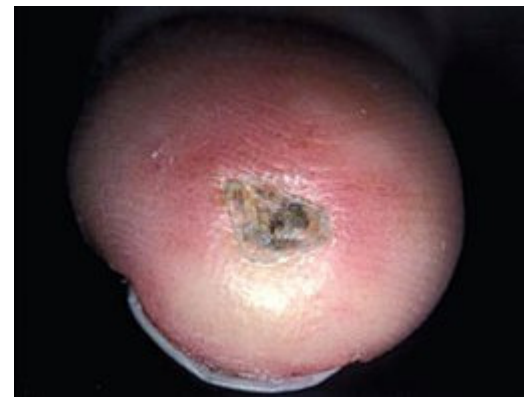
2- Rheumatology (Oxford) 1999; 38:309

3- Angiology 1987; 38:575.

4 - J Rheumatol 1985; 12:94.

5- Clin Exp Rheumatol 2000; 18:499.

Úlceras Digitais



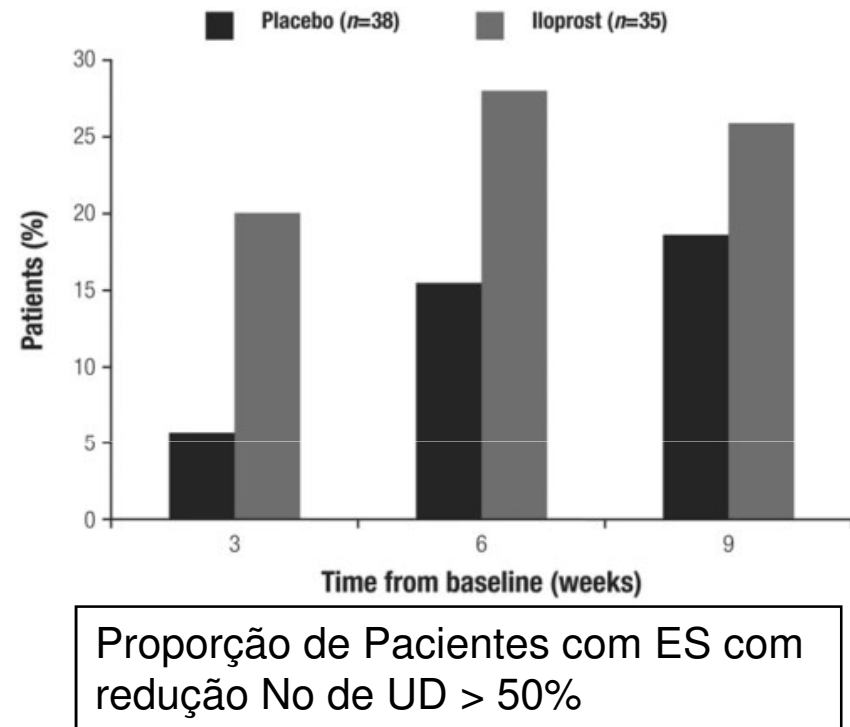
Úlceras Digitais

- Análogos da Prostaglandina
- Bosentana

Análogos da Prostaglandina - Iloprost

Ann Intern Med 1994; 120:199.

- Iloprost ev, “Raynaud grave”
- N=131, 9 semanas, duplo-cego, multicêntrico
- -39% ataques,
- -35% gravidade (vs 22 e 20%)
- Iloprost: + 14,6% pacientes curaram > 50% UD
- Tendência a menos novas UD (25 vs 33%)
- Melhora da função



Prostaciclina - Epoprostenol

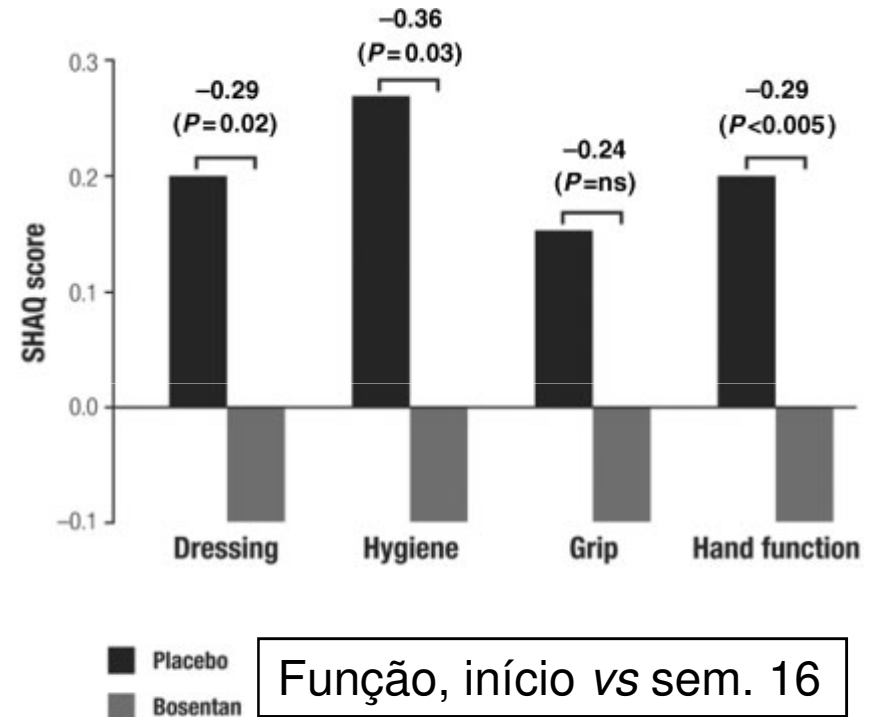
Ann Intern Med 2000; 132:425

- Epoprostenol ev, N=111 ES + HP moderada/grave
 - Tendência a melhora gravidade Raynaud
 - - 50% novas UD (36 vs 72)
-

Bosentana – RAPIDS-1

Arthritis Rheum 2004 Dec;50
(12):3985-93.

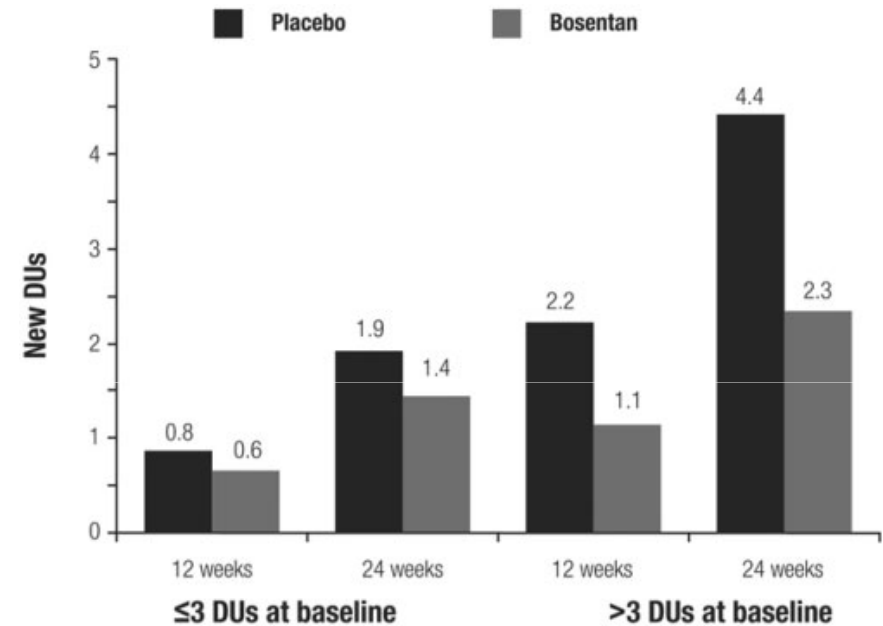
- N=122, 16 semanas, duplo-cego, multicêntrico
- - 48% novas Uds (P=0.008) (1.4 vs 2.7)
- - 50% em ES com > risco de UDs
- Melhora clínica e funcional
- Sem melhoras em UD pré-existent



Bosentana – RAPIDS-2

Ann Rheum Dis 2006; 65
(Suppl. II):90.

- N=188, 24 semanas, duplo-cego, multicêntrico
- Mais UD inicialmente
- - 30% (1.9 vs 2.7)
- Melhora de função
- Sem efeitos sobre UD pré-existentes



Desenvolvimento de novas UD

Estudios Abiertos / Séries de Caso

- Bloqueadores de Ca^{++}
- Sildenafil
- Inibidores Receptor Angiotensina
- Simpatectomia
 - Cirúrgica
 - Ganglios simpáticos
 - Digital
 - Química
 - Anestésicos
 - Toxina Botulínica

Resumo das Recomendações

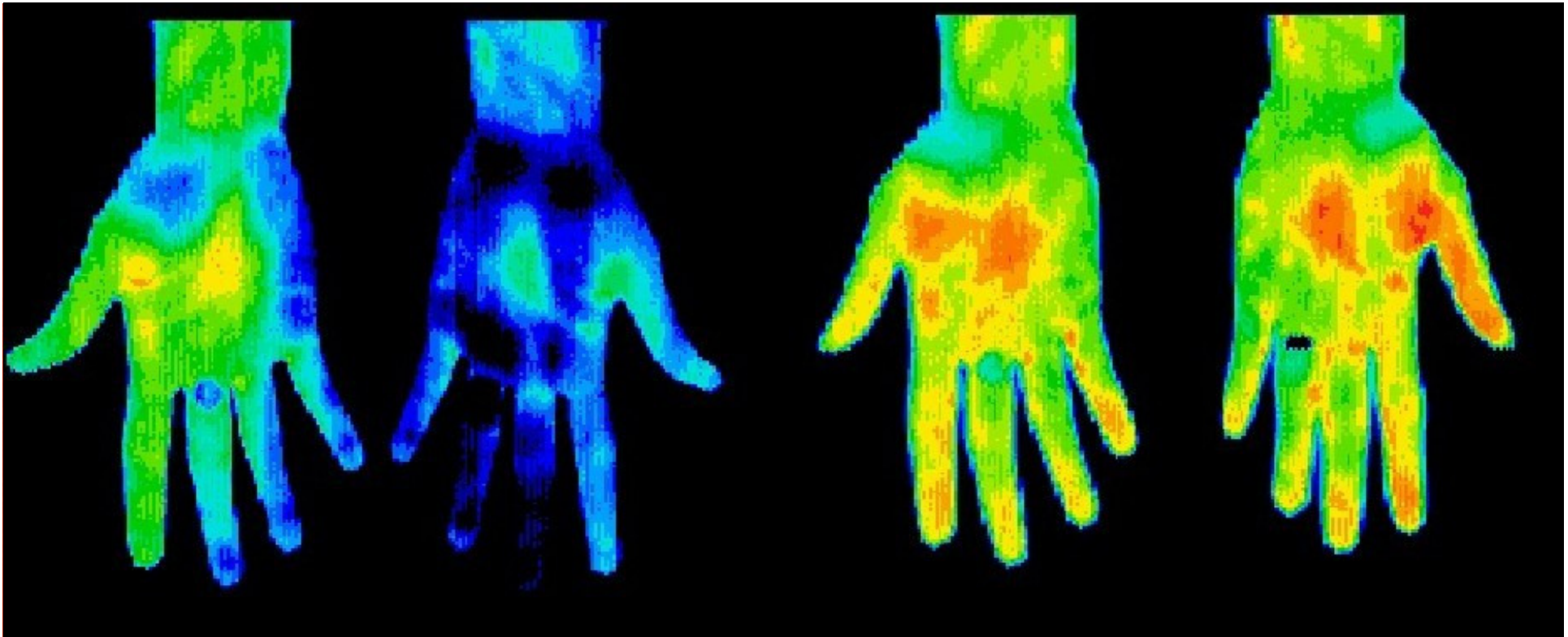
Avaliar internação:

- Abordagem multidisciplinar
 - Analgesia
 - Excluir outras causas
 - Diagnosticar (osteomielite) e tratar infecções
 - Garantir tratamento medicamentosos e não medicamentosos
 - Limpeza e desbridamento
 - Heparina Baixo peso molecular (?)
 - Simpatectomia digital
-

Resumo das Recomendações

Paciente Ambulatorial

- Tratamento não medicamentoso
 - Analgesia
 - Desbridamento não invasivo (sabão degermante)
 - Antibióticos tópicos e curativos oclusivos
 - Tratamento empírico de infecções (flucoxacilina, cefalexina, dicloxacilina, ciprofoxacina)
 - Bloqueadores de Ca^{++} , Valsartan, AAS, Fluoxetina, Prazosin, Sildenafil, outros
 - Bosentana
-



Dedo Isquêmico

Dr. Pedro Ming

Hospital Evangélico de
Curitiba