

Risco de Acidente Vascular Encefálico: Avaliação pela Termografia Cutânea por Radiação Infravermelha

Edmar Batista dos Santos¹, Carlo Bonasso¹, Luciane Fachin Balbinot², Marcos Leal Brioschi², Henrique Tria Bianco³, José Joaquim Fernandes Raposo Filho¹

1. Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

2. Pós Graduação em Termologia Clínica e Termografia- HC-FMUSP

3. Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular. Disciplina de Cardiologia - UNIFESP/EPM

e-mail: dr.edmar@gmail.com

Resumo — O acidente vascular encefálico (AVE) assim como outras doenças cardiovasculares mantem relação com disfunção endotelial e o risco futuro é normalmente avaliado pelo escore de Framingham para AVE (EF-AVE). O objetivo deste estudo é avaliar se a termografia cutânea por radiação infravermelha é capaz de avaliar o risco de AVE utilizando o fenômeno de isquemia-reperfusão como modelo de avaliação da função endotelial. **Materiais e métodos:** Avaliamos 55 pacientes ambulatoriais através de delineamento transversal analítico. Foram submetidos ao EF-AVE e a termografia cutânea das falanges distais das palmas das mãos direita e esquerda antes, durante e após manobra de compressão supra-sistólica do braço por 5 minutos. **Resultados:** Houve significância estatística de todas as variáveis térmicas. O EF-AVE aumentou 1,14% a cada ponto na taxa de isquemia máxima e 1,18% a cada ponto na Tar. A reatividade neurovascular alterada foi capaz de distinguir aqueles com maior risco de AVE (4,9 contra 8,8 com $p = 0,02$). **Conclusão:** A termografia cutânea com radiação infravermelha mostrou boa correlação com o EF-AVE em 10 anos. Este resultado sugere que o método poderá ser utilizado no futuro para estratificação do risco de AVE.

Palavras-chave: termografia, acidente vascular cerebral, reatividade vascular, disfunção endotelial.

Abstract — Stroke as well as other cardiovascular diseases maintains relationship with endothelial dysfunction and future risk is usually assessed by the Framingham score for stroke (FRSS). The aim of this study is to assess whether infrared thermography is capable of evaluating the risk of stroke using the phenomenon of ischemia-reperfusion as endothelial function assessment model. **Materials and methods:** We evaluated 55 outpatients through analytical cross-sectional design. They were subjected to the Framingham score for stroke and infrared thermography of the distal phalanges of the palms of right and left hands before, during and after supra-systolic compression of the arm maneuver for 5 minutes. **Results:** There were statistically significant for all thermal variables. The FRSS increased 1.14% for each point on the maximum rate of ischemia and 1.18% for each point on the Tar. The altered neurovascular reactivity was able to distinguish those at higher risk of stroke (4.9 versus 8.8, $p = 0.02$). **Conclusion:** Infrared thermography showed good correlation with the FRSS in 10 years. This result suggests that the method may be used in the future to stratify stroke risk.

Keywords: thermography, stroke, vascular reactivity, endothelial dysfunction.

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) está entre as principais causas de morte e incapacidade no mundo ocidental. Trata-se de uma enfermidade com alta prevalência que acomete de modo mais intenso pessoas idosas e com os fatores de risco cardiovasculares (1).

O método comumente empregado para avaliação do risco de AVE futuro é o escore de Framingham para AVE, que afere o risco de um evento vascular cerebral nos próximos 10 anos e leva em consideração à idade, gênero, tabagismo, colesterol total, pressão arterial (se tratada ou não), peso, altura, diabetes, doença vascular anterior, fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda e claudicação intermitente (2).

Assim como outras doenças cardiovasculares o AVE mantém íntima relação com a disfunção endotelial (3,4). Esta é caracterizada por anormalidades na produção de autacóides pelas células endoteliais com perda das suas funções, sendo normalmente avaliada por métodos que avaliam o tônus vascular frente a manobras padronizadas, que na maioria dos casos induzem o fenômeno de isquemia e reperfusão (5-12).

A disfunção endotelial, tanto nos grandes vasos, como na microcirculação leva a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) com diminuição da capacidade vasodilatadora ao mesmo tempo em que as células endoteliais disfuncionantes liberam maior concentração de endotelina 1 (ET1) (24). Este peptídeo, produzido no endotélio tem ação vasoconstritora, pró-inflamatória, estimula a produção de radicais livres e ativação das plaquetas. Estudos já demonstraram a reversibilidade parcial da disfunção endotelial tanto através do uso de antagonistas da endotelina como com agentes que induzem o aumento da disponibilidade do NO (13-15).

A termografia cutânea afere a radiação infravermelha emitida pela pele (TRI), não necessitando de contato direto com o paciente. É uma alternativa segura, indolor, isenta de radiação, reprodutível, custo efetiva (não utiliza sensores descartáveis) e capaz de aferir mínimas diferenças de temperatura no tecido cutâneo permitindo verificar características fisiopatológicas de termoregulação.

A termoregulação é mediada pelo sistema nervoso autônomo simpático (SNS) cujas fibras motoras simpáticas promovem vasodilatação ou vasoconstrição sobre a microcirculação da pele

dependendo do grau de ativação (16). Tal ativação visa a manutenção do débito sanguíneo anastomótico desejável que se faz pelas ligações diretas entre pequenas artérias e veias e entre arteríolas e vênulas (15).

A TRI tem sido utilizada no estudo da dor minimizando deste modo a subjetividade dos sintomas relatados por pacientes nas síndromes dolorosas (17,18). Balbinot L e cols. relatou eficácia deste método no diagnóstico de neuropatia diabética (19).

Apesar das potenciais aplicações da TRI pelas características já descritas desconhecemos a capacidade deste instrumento na avaliação do risco de doenças cardiovasculares, entre elas o AVE. Neste cenário de incerteza realizamos este estudo para responder a questão: Há relação entre as variáveis termográficas medidas por TRI e o escore de Framingham para AVE?

2. METODOLOGIA

Foi utilizado delineamento transversal analítico. Como critérios de inclusão: Pacientes sem alterações anatômicas ou funcionais ou sensitivas nas mãos (síndrome do túnel do carpo, doença reumática com acometimento das mãos, doenças complexas que cursam com dor crônica com irradiação para mãos), que podiam suspender medicações vasoativas 24 horas antes do teste, com mais de 55 anos situação em que o escore de Framingham para AVE é aplicável, com temperatura das mãos $> 19^{\circ} \text{C}$ e com frequência cardíaca < 100 bpm.

Todos os pacientes foram recrutados em ambulatório de cardiologia e submetidos tanto ao escore de Framingham como ao teste de reatividade vascular com termografia infravermelha por ordem de admissão entre os dias 03 a 14 de maio de 2014.

Variáveis

Apesar do delineamento adotado não permitir inferir sobre causalidade, para efeito de análise estatística e alinhamento com as questões do paper, as variáveis medidas pela termografia cutânea-IR (TRI) foram tratadas como variáveis independentes e o escore de Framingham para AVE como variável dependente (desfecho).

Variáveis independentes

As variáveis independentes abaixo listadas foram geradas com a aplicação da TRI:

- Temperatura média nas falanges distais dos 5 dedos da mão direita (Temperatura basal da mão direita)
- Temperatura média nas falanges distais dos 5 dedos da mão esquerda (Temperatura basal da mão esquerda)
- Temperatura basal na mão direita menos a temperatura mínima nesta mão, obtida aos 5 minutos do exame (Taxa de isquemia máxima)
- Temperatura máxima obtida entre 6 e 15 minutos na mão direita menos a temperatura de isquemia máxima nesta mão (Tar)
- Temperatura máxima na mão direita menos a temperatura basal da mesma mão (Temperatura de rebote)
- Tar dividida pela temperatura mínima aos 5 minutos na mão direita (VTR Gori)
- Resultante da Tar dividida pela Temperatura basal da mão direita (IVT1)
- Produto da Temperatura basal da mão direita dividida pela Tar (ITV2)
- Neuroreatividade (Sim/Não): Elevação ou manutenção da temperatura média nos 5 dedos na mão esquerda durante o período de oclusão do braço direito (Sim= normal). Queda da temperatura nos 5 dedos na mão esquerda durante o período de oclusão do braço direito (Não = hiperatividade simpática).

Desfecho

Correlação com Escore de Framingham para AVE.

Medição das Variáveis

Para avaliarmos os pacientes através da DTM utilizamos termovisor de alta sensibilidade com sensor infravermelho infraREM SC 180, resolução 160 x 120 (19.200 pixels) , na faixa espectral do infravermelho longo (8 a 14 μ m) para estudo dinâmico (60 Hz), sensibilidade térmica de 0,1°C, ajustados para emissividade de 0,98 que preenche as características necessárias para realização do um teste termográfico com qualidade satisfatória (20) e seguimos o protocolo para avaliação de reatividade vascular (21,22).

Os exames foram avaliados por dois médicos operadores treinados na avaliação de imagens térmicas que eram cegos em relação ao escore de Framingham dos pacientes. Como regra, colocamos todos os pacientes em sala climatizada a 25°C, em repouso, permanecendo confortavelmente por 15 minutos antes do teste.

Inicialmente registramos imagens térmicas e marcamos áreas circulares nas falanges distais (ROI, region of interest) dos cinco dedos das duas mãos através de software SatIr Report obtendo as temperaturas médias basais direita e esquerda (etapa 1).

Na etapa 2 promovemos compressão supra-sistólica de 50 mmHg do braço direito pelo período de 5 minutos induzindo a isquemia distal neste braço. Nesta etapa registramos as temperaturas mínimas na ROI da mão direita obtendo a temperatura de isquemia máxima. Concomitante realizamos medidas das temperaturas médias nas ROI da mão esquerda. Os registros térmicos da etapa 2 foram feitos minuto a minuto.

A terceira fase do exame é a de descompressão súbita do braço direito fazendo com que o fluxo de sangue alcance rapidamente o antebraço e a mão. Trata-se da etapa onde ocorre a dilatação fluxo mediada da artéria braquial (FMD) promovida pela ação predominante do óxido nítrico (NO), mais importante agente vasodilatador endógeno e de suma importância na regulação da função endotelial (5,15).

Esta ação não apenas restaura o fluxo sanguíneo regional como também em condições fisiológicas provoca a elevação da temperatura em relação ao estado basal da mão direita (fenômeno de hiperemia reativa). Esta superação térmica é causada em parte pela tensão de cisalhamento nas artérias maiores, que estimulam essas artérias (macrocirculação) a se dilatar e acomodar o aumento do fluxo sanguíneo.

Todavia, a resposta térmica periférica é mais complexa sendo resultado tanto da reatividade macrovascular (diâmetro interno maior que 100 μ) como da microvascular (vasos de resistência que compõe cerca de 95% de todo sistema vascular) que por sua vez são moduladas por múltiplos estímulos fisiológicos dependentes e não dependentes do endotélio.

Na etapa 3 foram realizadas medidas térmicas minuto a minuto por 10 minutos consecutivos (Figuras 1,2,3 e 4). Foram registradas as medidas de temperatura média nas áreas demarcadas (ROI da mão esquerda e das temperaturas máximas das ROI da mão direita). Foi realizado um estudo de caso com um indivíduo fisicamente ativo, sem história de patologias inflamatórias, lesões de membros superiores ou de doenças circulatórias para que se realizassem as manobras de estímulo vasomotor associadas à exercícios de mobilização dos membros superiores e a

avaliação do aumento da temperatura na região palmar das mãos direita e esquerda.

Tabela 1. Etapas de teste de reatividade vascular por radiação infravermelha em relação ao tempo.

Etapas	Mão dir	Mão esq	Tempo/min
1-basal	T média	T média	0
2-IM	T mínima	T média	5
3-HR	T máxima	T média	6-15

Legenda: IM = isquemia máxima, HR = hiperemia reativa, T = temperatura

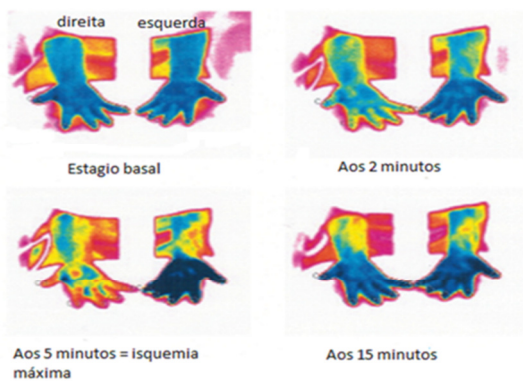


Figura 1. Evolução das imagens em relação ao protocolo utilizado, respectivamente em repouso(estagio basal), durante a compressão supra-sistólica aos 2 minutos e 5 minutos (isquemia máxima) e as 15 minutos (hiperemia reativa).

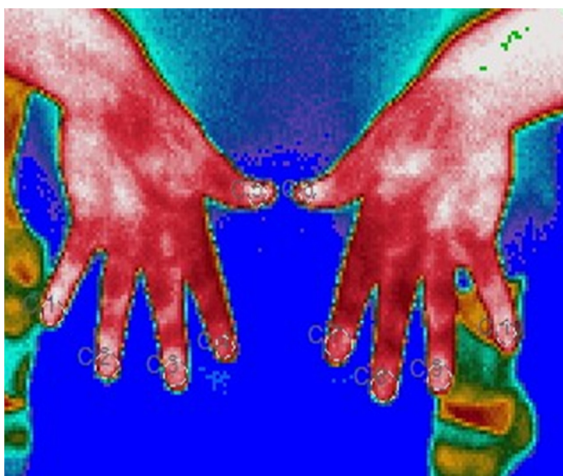


Figura 2. Medidas térmicas das áreas das falanges distais dos cinco dedos de cada uma das mãos (ROI).

Amostragem – Poder de teste

Estima-se que o poder de teste esteja acima de 80% (erro tipo II < 0,20), para os seguintes desfechos: Taxa de isquemia máxima, Tar, Temperatura de rebote, VTR Gori, IVT1, IVT2 e neuroreatividade, supondo amostragem aleatória simples, ausência de confundidores, erro tipo I = 0,05.

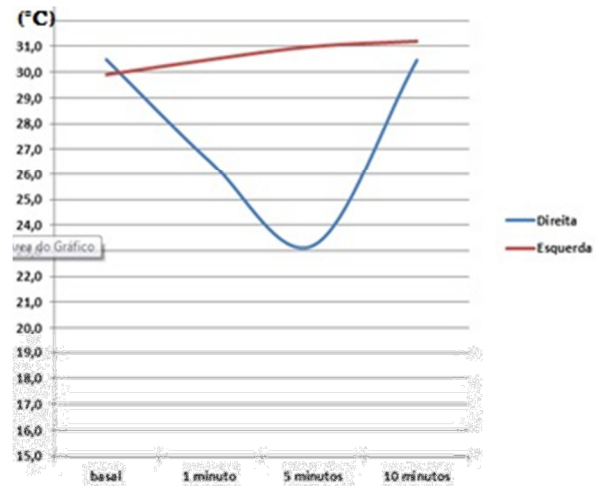


Figura 3. Estudo da neuroreatividade. A mão não submetida a isquemia (esquerda) apresenta aumento da temperatura média durante todo o período de oclusão do braço direito (normal).

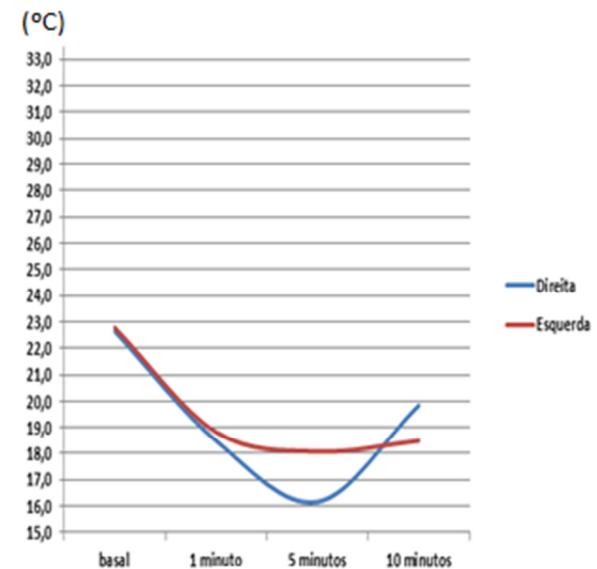


Figura 4. Estudo da neuroreatividade. A mão não submetida a isquemia (gráfico em vermelho, mão esquerda) apresenta redução da temperatura média durante todo o período de oclusão do braço direito (alterada por hiperatividade simpática).

Estatística

Relação entre a pontuação obtida pela escala de Framingham para AVE em função de cada variável independente medida pela TRI por regressão linear simples. Investigação da pressuposição de normalidade dos resíduos gerados pelos modelos ajustados por Shapiro-Wilk e avaliação da pressuposição de homocedasticidade pelo gráfico resíduo vs predito e correlação de Spearman para análise das relações em que o ajuste do modelo de regressão não foi adequado. Comparação entre sujeitos com e sem neuroreatividade em relação a pontuação Framingham pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Relações consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. Análise feita com o software SPSS v15.0.

3. RESULTADOS

As principais características da amostra estudada são: Sexo masculino 21 (38,2%); Idade (anos) 66 (48 – 79); PAS (mmHg) 130 (110 – 180); PAD (mmHg) 80 (70 – 110); Hipertenso 46 (83,6%); Diabético 8 (14,5%); Tabagista 1 (1,8%).

Todas as variáveis do teste de reatividade vascular pela TRI correlacionaram-se significativamente com o escore de Framingham para o risco de AVE e, de acordo com o coeficiente de determinação linear do modelo de regressão linear (R^2), a taxa de isquemia máxima ($R^2=0,622$ ou 62,2%) e a Tar ($R^2=0,585$ ou 58,5%) foram as variáveis da TRI que mais se relacionaram com o escore de Framingham para AVE (Tabela 2) dentre as variáveis cujo modelo de regressão apresentou melhor adequação pelo teste de resíduos de Shapiro-Wilk. O escore de Framingham para AVE aumentou 1,14% a cada ponto na taxa de isquemia e 1,18% a cada ponto na Tar (Tabela 3).

A presença de hiperatividade simpática (variável categórica) avaliada pelo método estatístico de Mann-Whitney foi capaz de discriminar muito bem aqueles com maior risco de apresentar AVE nos próximos 10 anos uma vez que revelou uma pontuação significativamente maior no grupo com hiperatividade simpática em relação aos com comportamento da reatividade neurovascular.

Tabela 2. Significância estatística das variáveis termográficas estudadas em relação ao escore de Framingham para AVE.

Variável TRI	p	R ²	IC(B;95%)	
TBASAL_DIR	0,000	0,685	0,22	0,32
TBASAL_ESQ	0,000	0,680	0,22	0,33
TISQMAX	0,000	0,622	0,90	1,38
TREBOTE	0,007	0,110	-2,64	-0,43
TARCELSIUS	0,000	0,585	0,91	1,45
VTRGORI	0,000	0,529	0,19	0,31

Tabela 3. Modelos de regressão linear para explicar a pontuação de Framingham para AVE em função das variáveis obtidas pela TRI.

Variável TRI	B	ep	Análise Resíduo p (Shapiro Wilk)
TBASAL_DIR	0,27	0,02	0,004
TBASAL-ESQ	0,28	0,03	0,004
TISQMAX	1,14	0,12	0,119
TREBOTE	-1,54	0,55	0,065
TARCELSIUS	1,18	0,13	0,190
VTRGORI	0,25	0,03	0,320

Legenda: TBASAL = temperatura basal, TISQMAX = taxa de isquemia máxima, TREBOTE = temperatura de rebote.

Tabela 4. Relação da variável categórica (neuroreatividade) com o aumento do risco de AVE pelo escore de Framingham.

Variável TRI	Neuroreatividade		p Mann-Whitney
	Normal	HS	
EF-AVE	4,9 (0,0–17,7)	8,8 (1,6–21,4)	0,002

Legenda: EF-AVE = escore de Framingham para AVE, HS = hiperatividade simpática.

4. DISCUSSÃO

Embora todas as variáveis térmicas estudadas apresentassem significância estatística com o AVE à taxa de isquemia máxima foi a variável quantitativa que melhor se correlacionou com o risco de AVE pelo escore de Framingham.

Este achado aparentemente expressa o comportamento da microcirculação frente à existência de disfunção endotelial nos pacientes

de maior risco para o desenvolvimento de AVE futuro.

A motricidade dos vasos na microcirculação, que indiretamente aferimos através da TRI é mais complexa do que nas artérias de maior calibre e é regulada por 3 mecanismos: 1. centrais (barorreceptores carotídeos, sistema renina-angiotensina, regulação de sódio e água); 2. regionais (neural por ação alfa adrenérgica com vasoconstrição nas pequenas artérias, arteríolas e metarteríolas e ação vasodilatadora promovida pelas fibras colinérgicas simpáticas sobre comunicações arteriovenosas); 3. locais, através de agentes produzidos pelo endotélio (sobretudo óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e endotelina-1) (23).

Possivelmente a taxa de isquemia máxima encontra-se relacionada à liberação endotelial do vasoconstritor endotelina-1 ou da intensidade de resposta dos receptores de ET (o efeito líquido produzido pela ET-1 é determinada pela localização do receptor e o equilíbrio entre os receptores ET-A e ET-B) (24) assim como pela inibição do lançamento de produtos dependentes da ciclooxigenase e do fator de relaxamento derivado do endotélio (25). Deste modo os nossos achados por ser produto do fenômeno de isquemia e reperfusão parece ser predominantemente endotelial. Todavia outras possibilidades podem fazer parte do nosso achado em maior ou menor intensidade como, por exemplo: níveis mais elevados de ADMA (Dimetilarginina assimétrica) um análogo da L-arginina presente na circulação como produto natural do metabolismo atua de modo competitivo inibindo a síntese de óxido nítrico (competidor endógeno), fazendo com que o balanço penda ao lado vasoconstritor e da disfunção endotelial. Porém para responder a estas importantes questões estudos mecanísticos avaliando mediadores químicos e achados térmicos são necessários.

A presença de hiperatividade simpática avaliada pela termografia foi capaz de discriminar muito bem pacientes quanto ao risco de um evento futuro. Este resultado era ao menos inicialmente previsível, pois no estado saudável nervos simpáticos e células endoteliais vasculares compartilham um antagonismo funcional para manter o tônus dos vasos sanguíneos apropriado. Alterações na atividade simpática e função das células endoteliais são observadas no início do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e pode resultar na incapacidade de manter este

antagonismo funcional contribuindo para o desenvolvimento da doença vascular (26).

A temperatura de rebote (TR) é uma medida térmica para o fenômeno da hiperemia reativa, diretamente relacionado com a vasodilatação, que na circulação periférica é apenas parcialmente mediada pelo óxido nítrico (endotélio dependente) e por outros agentes locais (por ex. prostaglandinas, adenosina, bradicinina e histamina). Parece claro pelos resultados alcançados neste estudo que o NO exerce um papel menos relevante na circulação periférica do que nas artérias uma vez que aumentos na TR conferiram maior risco de AVE, porém a magnitude da relação com o escore de Framingham foi menor do que aqueles relacionados à vasoconstrição.

Tentar avaliar a função endotelial através de um único instrumento é uma tarefa muito difícil dada à complexidade de funções exercidas pelas células endoteliais. Todavia entendendo que o endotélio existe em todo leito vascular (macro e microcirculação) e que a resposta mais óbvia a ser aferida quando se tenta avaliar a integridade endotelial é a da reatividade vascular (dilatação/construção) e da plausibilidade da relação dilatação = calor e construção = frio temos que o racional: disfunção endotelial => variáveis medidas pela TRI => doença ou risco de moléstia pôde ser estabelecido neste cenário apesar de ainda desconhecermos detalhes do mecanismo envolvido neste processo.

Dentre os fatores de risco conhecidos a hipertensão arterial (83,6% da amostra) é a enfermidade mais comumente relacionada com episódios de acidente vascular cerebral encefálico. Entendemos que os resultados advindos do estudo da reatividade vascular com TRI podem oferecer informações valiosas, uma vez que tal método pode espelhar de modo não invasivo a capacidade de resposta da microcirculação no indivíduo com hipertensão arterial, onde a existência e a intensidade de disfunção endotelial pode ser indicador de pior prognóstico. Todavia nossos dados não permitem tal afirmação e isto deverá ser objetivo de estudos futuros.

Trata-se de um método bastante promissor para avaliação da reatividade vascular devido à alta sensibilidade térmica dos termovisores, da portabilidade destes equipamentos, a alta reprodutibilidade, a lógica da relação fisiopatológica do que é mensurado com os

eventos esperados e o fato de não ser operador-dependente.

A partir deste resultado acreditamos que esta metodologia deve ser testada avaliando a resposta térmica a mediadores químicos (estudos mecanísticos) assim como em outras situações clínicas que envolvam direta ou indiretamente o sistema cardiocirculatório.

5. CONCLUSÃO

O teste de reatividade vascular por termografia cutânea com radiação infravermelha (TRI) mostrou boa correlação com o escore de Framingham para risco de AVE em 10 anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao IES, Instituto de Educação em Saúde que colaborou na realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Santos Filho RD, Martinez TLR. Arq Bras Endocrinol Metab vol.46 no.3 São Paulo June 2002. Fatores de Risco para Doença Cardiovascular: Velhos e Novos Fatores de Risco, Velhos Problemas !
2. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991; 22 (3): 312-8.
3. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. Circulation 2005;111:363-368
4. Cereda C, Manconi M, Andreotti J, Frangi-Kultalahti J, Bassetti C. Endothelial Dysfunction in Stroke: The Role of Sleep Disordered Breathing. Neurology April 24, 2012; 78(Meeting Abstracts 1): S18.005.
5. Corretti, MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer, DS, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. 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):257-265. doi:10.1016/S0735-1097(01)01746-6.
6. N Ahmadi, V Nabavi, V Nuguri, F Hajsadeghi, F Flores, M Akhtar, S Kleis, H Hecht, M Naghavi, M Budoff. In Low fingertip temperature rebound measured by digital thermal monitoring strongly correlates with the presence and extent of coronary artery disease diagnosed by 64-slice multi-detector computed tomography. J Cardiovasc Imaging. 2009 October; 25(7): 725–738.
7. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Gul K, Vane J, Usman N, Flores F, Nasir K, Hecht H, Naghavi M, Budoff M. Relations between digital thermal monitoring of vascular function, the Framingham risk score, and coronary artery calcium score. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2008 Nov;2(6):382-8. Epub 2008 Sep 26.
8. J Ahmadi N, Usman N, Shim J, Nuguri V, Vasinrapee P, Hajsadeghi F, Wang Z, Foster GP, Nasir K, Hecht H, Naghavi M, Budoff M. Vascular dysfunction measured by fingertip thermal monitoring is associated with the extent of myocardial perfusion defect. Nucl Cardiol. 2009 May-Jun;16(3):431-9. Epub 2009 Jan 6.
9. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Gul K, Vane J, Usman N, Flores F, Nasir K, Hecht H, Naghavi M, Budoff M. Relations between digital thermal monitoring of vascular function, the Framingham risk score, and coronary artery calcium score. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2008 Nov;2(6):382-8. Epub 2008 Sep 26.
10. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. Vasc Med. 2007 Feb;12(1):13-6.
11. Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP. Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. J Vis Exp. 2010 Oct 15;(44).
12. Schier R. *et al.* Evaluation of digital thermal monitoring as a tool to assess perioperative vascular reactivity. J Atheroscl Thromb, 2013;20:277-286.
13. P. P. Sfrikakis, C. Papamichael, K. S. Stamatelopoulos, D. Tousoulis, K. G. Fragiadaki Katsichti P, Stefanadis C, Mavrikakis M. Improvement of Vascular Endothelial Function Using the Oral Endothelin Receptor Antagonist Bosentan in Patients With Systemic Sclerosis. Arthritis & Rheumatism Vol. 56, No. 6, June 2007, pp 1985–1993
14. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor

- dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reserving Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94:258-65.
15. Mello NA. Noções de microcirculação. In: Mello NA, editor. *Angiologia*. Rio de Janeiro : Guanabara-koogan, 1998. p.29-41.
16. Ring EF. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine. *J Med Eng Technol*. 2006 Jul-Aug;30(4):192-8.
17. Brioschi ML, Teixeira MJ, Yeng LT, Silva FMRM. *Manual de Termografia Médica*.
18. Brioschi, M.L ; Yeng, LT ; Teixeira, M. J. . Indicações da Termografia Infravermelha no Estudo da Dor. *Dor é Coisa Séria*, v. 05, p. 08-14, 2009.
19. Balbinot LF, Diagnóstico de neuropatia no diabetes mellitus tipo 2 e no pré-diabetes. Tese de Doutorado em neurociências, UFRGS -2012.
20. Brioschi ML, Teixeira MJ, Silva FMRM e S Colman S. Princípios e indicações da termografia médica, baseado no International Consensus and Guidelines for Medical Thermography .ML Brioschi, MJ Teixeira, FM Silva e S Colman. 2010.
21. dos Santos EB, Brioschi ML, Teixeira MJ. São Paulo University Hospital thermography protocol for endothelial function. *Thermology international- Volume 21/4, . Number 4 (October) : 139-141 (indexed in EMBASE/ Excerpta Medica) A (2011)*.
22. dos Santos EB, Brioschi ML, Teixeira MJ .2nd Brazilian Clinical thermology and thermography congress. 3rd Clinical Thermology São Paulo University post graduated specialty meeting .Endothelial dysfunction: Doppler ultrasound or thermography? *Thermology international .Vol 24(2007).Number 1 (January):13-14 (indexed in EMBASE/ Excerpta Medica) A (2014)*.
23. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(5):397-404.
24. Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2007 Oct 1;76(1):8-18. Epub 2007 Jun 16.
25. Gori T, Parker JD, Munzel T. Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function. *European Heart Journal Advance Access published December 17, 2010*. Editorial.
26. Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2004 Mar-Apr;66(2):153-64.