



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Inês Brandão Dias Marques

Doença de Buerger

Evolução no Diagnóstico e Tratamento

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Inês Brandão Dias Marques

Doença de Buerger

Evolução no Diagnóstico e Tratamento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Angiologia e Cirurgia Vascular

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor Roberto César Augusto Correia da Silva Roncon de Albuquerque

Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular

Abril, 2010

FMUP

Nome: Inês Brandão Dias Marques

Endereço electrónico: m04006@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Doença de Buerger – Evolução no Diagnóstico e Tratamento

Nome completo do Orientador:

Roberto César Augusto Correia da Silva Roncon de Albuquerque

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Angiologia e Cirurgia Vasculár

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2010

Assinatura: Inês Brandão Dias Marques

Eu, Inês Brandão Dias Marques, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801006, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2010

Assinatura: Inês Brandão Dias Marques

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Roncon de Albuquerque agradeço a orientação cuidadosa, a motivação e empenho demonstrados ao longo da realização desta monografia.

A Margarida Fernandes agradeço a sua simpatia e a sua total disponibilidade e interesse na resolução célere de assuntos burocráticos.

A Alice Santos agradeço a preciosa ajuda na pesquisa bibliográfica.

À minha família e amigos agradeço o apoio incondicional.

DOENÇA DE BUERGER – EVOLUÇÃO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Resumo

A trombangeíte obliterante é uma doença inflamatória, não aterosclerótica, que afecta tendencialmente as extremidades de homens jovens fumadores. Apesar da inegável associação ao tabaco ainda hoje há uma escassa compreensão da sua etiologia e falta de recomendações estandardizadas para diagnóstico e tratamento.

A par da caracterização da reacção inflamatória na parede do vaso, surgem hipóteses relativas aos mecanismos da doença que incluem bactérias orais como causa para a produção de anticorpos anticardiolipina, estes últimos com uma relação ainda incerta com a trombangeíte obliterante. A possível associação ao consumo de drogas ilícitas, nomeadamente a cocaína, reforça a hipótese que haja alterações simpaticoadrenérgicas subjacentes. Dúvidas persistem quanto à eficácia da simpaticectomia, pensando-se que o consumo de tabaco poderá reverter os seus efeitos e dificultar a interpretação dos resultados. De facto o único tratamento reconhecidamente eficaz é a descontinuação do consumo tabágico, podendo o rimonabant ser usado para esse propósito. Especula-se que outros fármacos como o bosentan e o rituximab poderão ocupar um lugar no futuro, bem como as novas terapêuticas de neovascularização incluindo terapêuticas genéticas e celulares.

Este trabalho pretende oferecer aos clínicos uma visão global da doença nos seus vários aspectos, baseando-se numa pesquisa bibliográfica na base de dados da Medline e em artigos disponibilizados pelo Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de São João.

Palavras-Chave: Trombangeíte Obliterante, Doença de Buerger

Abstract

Thromboangiitis obliterans is an inflammatory disease that tends to affect the extremities of young male smokers. Although the association with tobacco is undeniable, its etiology remains little understood and there is still lack of standardized guidelines for diagnosis and treatment.

As the characterization of the vascular wall inflammation emerges several hypotheses regarding the disease mechanisms appear. These include oral bacteria as the cause for production of anticardiolipin antibodies which have an uncertain association with thromboangiitis obliterans. The possible connection to illicit drugs, namely cocaine, strengthens the hypothesis of underlying sympathoadrenergic alterations. There's still doubt

concerning the efficacy of sympathectomy, and it's thought that tobacco consumption may revert its effects and make the interpretation of results difficult. In fact, the only treatment that is indisputably active is the cessation of tobacco consumption, in which rimonabant may play a role. There is speculation about other drugs, such as bosentan and rituximab, which may play a part in the future and neovascularization techniques that include gene and cell therapy.

This article tries to offer doctors a global view towards the disease in its various aspects, based on a bibliographic search in Medline database and articles given by Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular at Hospital de São João.

Key-Words: Thromboangiitis Obliterans, Buerger's Disease

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas e Siglas	5
Introdução	6
Nota Histórica	6
Epidemiologia	8
Etiologia	9
Quadro Clínico	11
Critérios de Diagnóstico	13
Exames Complementares de Diagnóstico	14
Tratamento	17
Tratamento Geral e Conservador	17
Tratamento de Intervenção e Cirúrgico	18
Terapêuticas Angiogénicas e Imunossupressoras	20
Prognóstico	22
Conclusão	23
Bibliografia	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCAs – Anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo

CREST – Calcinose, fenómeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias

DNA – Ácido desoxirribonucleico

G-CSF – Factor de estimulação de colónias de granulócitos

HLA – Antígeno leucocitário humano

iNOs – Síntase do óxido nítrico induzível

RMN – Ressonância magnética nuclear

TAO – Trombangeíte obliterante

TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

VDRL – Teste laboratorial de pesquisa de doença venérea

VEGF – Factor de crescimento do endotélio vascular

Introdução

A doença de Buerger ou trombangéite obliterante (TAO) é uma doença inflamatória, não aterosclerótica e segmentar que afecta mais comumente as pequenas e médias artérias, veias e nervos dos membros superiores e inferiores.(1) Tipicamente aparece em jovens fumadores do sexo masculino, que apresentam sintomas de isquemia distal nos membros, nomeadamente claudicação intermitente, dor em repouso, úlceras isquémicas ou gangrena.

Este trabalho pretende oferecer aos clínicos uma visão geral e alargada desta doença nos vários aspectos desde o seu reconhecimento por Leo Buerger em 1908, passando pelas controvérsias relativas à sua etiologia e critérios de diagnóstico, até às terapêuticas de neovascularização disponíveis actualmente.

Para tal foram utilizados os artigos mais relevantes obtidos a partir pesquisa na base de dados Medline até ao ano 2000, fornecidos pelo Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital de São João, e outros decorrentes das referências dos primeiros.

Os estudos utilizados encontram entraves na raridade da doença, que tem implicado pouco investimento económico na pesquisa e um baixo número de doentes em estudo e também na ausência de consenso nos critérios de diagnóstico que torna difícil a comparação entre estudos, não existindo ainda hoje guidelines para o seu tratamento. (2)

Nota Histórica

No século IXX vários autores descreveram casos que podem enquadrar-se num diagnóstico de trombangéite obliterante, apelidando-os com frequência de “gangrena espontânea”. Ainda naquele século, em 1876, Friedlander observou peças de amputação de doentes com esta patologia e, notando a presença do que lhe pareceram trombos organizados acompanhados de lesões inflamatórias da parede, propôs o termo “endarterite obliterante”. Sob esta designação Félix von Winiwarter descreveu as características da artéria tibial posterior num membro amputado por Billroth, referindo a aderência desta artéria às veias acompanhantes que se encontravam trombosadas e a proliferação de células da íntima das veias e artérias o que levava a uma diminuição de calibre e obstrução. (3)

Em 1908 Leo Buerger inicia um novo período no conhecimento desta doença com a publicação do trabalho “Trombangéite obliterante: estudo das lesões espontâneas que conduzem à gangrena espontânea pré-senil”, onde descrevia um grupo de 30 pacientes com os quais havia contactado e ainda a análise histopatológica de 11 membros amputados. Esta nova

terminologia criada por Buerger deveu-se ao papel preponderante que atribuía ao processo trombótico em artérias e veias, com posterior organização e canalização.

Buerger afirmava ser esta uma doença particularmente frequente em judeus polacos e russos, entre os 20 e os 35-40 anos, que podiam apresentar gangrena em idades jovens. Considerava ainda que um grupo de pacientes apresentava ataques de isquemia manifestados por dor nos membros inferiores, parestesias, fenómeno de Raynaud, ausência de pulsos periféricos e dificuldades na marcha que progrediam para claudicação intermitente. Afirmava que as alterações tróficas, como as úlceras, podiam durar anos ou ser rapidamente seguidas de gangrena seca que obrigava à amputação. Noutros casos, ainda sem gangrena, a amputação era essencial para alívio da dor. (4)



Fig. 1 – Leo Buerger. Cortesia de *Clendening History of Medicine Library, University of Kansas Medical Center*

As observações detalhadas de Buerger não evitaram a controvérsia relativa à individualidade da TAO, que culminou na declaração de Wessler que esta era um processo indistinguível da aterosclerose. (5) Após alguns anos de dúvida e discussão a TAO institui-se como entidade independente na década de 1970, durante o Congresso da Sociedade Europeia da Cirurgia Cardiovascular. (3)

Epidemiologia

A trombangeíte obliterante tem uma distribuição mundial mas heterogénea. Áreas como a Europa de Leste, a região Mediterrânica e o Oriente, (2) (6) (7) apresentam grandes números de pacientes. Por outro lado descendentes de europeus do norte raramente são atingidos, enquanto os nativos da Índia, Japão, Coreia, Ceilão e judeus Ashkenazi apresentam uma elevada incidência. (6)

A prevalência da TAO relativamente à prevalência de doença arterial periférica é também variável geograficamente, desde 0.5 a 5.5% na Europa Ocidental, 16 a 60% na Coreia e Japão, 45 a 63% na Índia, até 80% em Israel entre os judeus de ascendência Ashkenazi.(1)(8) No Hospital de São João a percentagem dos doentes com TAO, dentre aqueles com doença vascular oclusiva periférica variou entre os 2 e os 4.5% de 1982 a 1986. (3) Os indivíduos indo-asiáticos tendem a sofrer de TAO muito mais frequentemente e a sua doença arterial parece apresentar-se em idades mais precoces e com maior gravidade.(9) Para as diferenças geográficas podem contribuir factores genéticos ou o uso de tipos específicos de tabaco como os cigarros Kawung na Indonésia ou os bidi em Ceilão e no Bangladesh.(6)

A incidência de doença de Buerger nos Estados Unidos varia entre 8-12.6/100000 habitantes, o que representa uma diminuição substancial nos últimos 25-30 anos. (6)(7) Vários factores podem ser apontados para esta alteração; por um lado a diminuição do consumo de tabaco (7), a melhoria das condições de higiene (9) e por outro a aplicação de critérios de diagnóstico mais rígidos que excluem pacientes com aterosclerose precoce (6) (7)(9) ou até a existência de um viés de selecção.(9)

Actualmente sabe-se que a TAO afecta também o sexo feminino numa percentagem variável entre 8-20% dos pacientes em estudos americanos. Pensa-se que o aumento do número de mulheres afectadas se deva ao consumo crescente de tabaco pelo sexo feminino. (2)(6)(7)(8)(10)

Sendo considerada durante anos uma doença do jovem parece haver uma tendência a afectar indivíduos mais velhos,(7)(9)(10) a qual se atribui ao progressivo envelhecimento da população.(7) Este aumento da idade de início da doença não parece contudo influenciar o espectro clínico ou a sua progressão.(9)

Na literatura a idade mediana de início dos sintomas são os 34 anos e o ratio masculino: feminino é de 7.5:1. (6)(7)

Etiologia

Apesar de a etiologia da TAO não ser conhecida a forte associação entre esta e o tabaco é reconhecida desde há muito. O tabaco tem um papel importante na patogénese, iniciação e continuação da doença. (1)(2)(6)(7) Pensa-se que a média de tempo entre o início do tabagismo e o diagnóstico seja de 12 anos.(7) Esta associação com o tabaco está demonstrada para o tabaco fumado mas também com outras formas de consumo, como tabaco mascado. (2)(6) A dúvida permanece quanto à necessidade absoluta do consumo de tabaco para se fazer o diagnóstico. Alguns autores não dão crédito a casos relatados em não fumadores, considerando que o consumo de tabaco é essencial para o diagnóstico (2)(6) enquanto outros consideram possível esta ocorrência. (1)(3)

Um dado com alguns anos é a hiperssensibilidade aos tipos de colagénio I e III nos doentes com TAO comparativamente aos doentes com aterosclerose ou indivíduos normais. (11)

Sabe-se hoje que a vasodilatação dependente do endotélio, um marcador da função endotelial, encontra-se alterada mesmo em membros que angiograficamente parecem normais nos pacientes com doença de Buerger. (12) (13)

Dados recentes apontam para a infiltração da parede vascular com linfócitos T, com especial relevo para os CD4+ que ocupam principalmente a íntima e a parte externa da média nas artérias ocluídas. (14) Os autores apontam uma ligeira discrepância relativamente ao estudo de Kobayashi, (15) em que os linfócitos mais prevalentes eram os CD8+ na fase crónica, fazendo notar que tal se pode dever por exemplo ao estadio clínico, local da biopsia ou heterogeneidade da doença. O infiltrado encontrado com células CD4+, CD8+, macrófagos e células *natural killer* na parede do vaso sugerem fortemente uma vasculite, imunológica na sua etiologia. Outro achado deste estudo foi uma expressão aumentada de iNOs na adventícia. Poderá especular-se se terá uma função vasodilatadora e portanto compensatória ou se pelo contrário terá um papel citotóxico, e neste caso contribuir para a instalação da doença.

A hipótese de que as fibras elásticas vasculares funcionem como um imunogénio é consistente com a visualização da disposição de macrófagos, linfócitos B e T ao longo das fibras elásticas, pensando-se que o dano imunológico na lâmina elástica interna associado à infiltração de linfócitos T possa ser o mecanismo inicial da oclusão trombótica. (14)

Há alguns anos demonstraram a presença de anticorpos antiendoteliais, em pacientes com doença activa. Caso se comprove este achado tal poderá ser útil para monitorizar a

actividade da doença. (16) Também os ANCAs foram encontrados com maior frequência nos doentes com TAO, o que poderá vir a ser útil para o diagnóstico.(17)

Relativamente à presença de anticorpos anticardiolipina as opiniões dividem-se. Para alguns autores a presença concomitante destes anticorpos na TAO pode reflectir-se num agravamento do evento trombótico (18) outros autores consideram que a presença dos anticorpos anticardiolipina não deveria ter-se em conta no contexto de TAO, considerando que estes se enquadram numa outra entidade – Síndrome Antifosfolipídico. (2) Esta dificuldade na atribuição de um diagnóstico correcto decorre da sobreposição de sintomas e pode criar dúvidas na escolha da abordagem terapêutica, sendo a anticoagulação o caminho a seguir no caso de síndrome antifosfolipídico, terapia que não é consensual no caso de diagnóstico de Doença de Buerger. (18)

A presença de anticorpos anti-fosfolipídicos e a hiperhomocisteïnemia foram identificadas nestes pacientes, mas apesar disso não está documentada uma clara alteração da coagulação. (6)(7)(19)

Também alguns genótipos HLA tais como o A9, B5, A1, B8, e DR4 foram associados a ocorrência da doença, bem o HLA-B12 foi associado à resistência à doença. Estes dados não foram ainda confirmados, (6) talvez em parte devido à heterogeneidade da população em estudo. (9)

Recentemente um estudo avaliou a possível relação etiológica entre infecções orais por 7 bactérias e Doença de Buerger, comparando amostras orais e arteriais. Em 13 das 14 amostras arteriais encontrou-se DNA bacteriano, estando o *Treponema denticola* presente em 12 delas, e outras bactérias presentes em menor número de amostras. A análise patológica mostrou danos nas artérias entre o grau intermédio e crónico da TAO. Nos controlos não se encontraram bactérias orais nas amostras arteriais. (20) Um outro estudo associou níveis elevados de anticorpos anticardiolipina com destruição periodontal na doença de Buerger, sugerindo que estas bactérias possam servir como antigénios exógenos na estimulação de anticorpos anticardiolipina através de mecanismos de mimetização molecular. (21)

O uso de drogas como cocaína(2)(7)(22), cannabis, e anfetaminas pode mimetizar a TAO e inclusivamente aparecer com um aspecto arteriográfico semelhante, recomendando-se análise toxicológica em quadros clínicos compatíveis com doença de Buerger mas nos quais não haja história de uso de tabaco. (2) No caso da cannabis alguns investigadores acreditam tratar-se de uma forma particular de doença de Buerger.(23)

O facto de a cocaína ser um agente simpaticomimético potente e poder mimetizar a TAO é mais um factor a favor da disfunção do sistema adrenérgico. (7)(22) Outros dados

contribuem para esta teoria, como a diminuição verificada no *outflow* simpático, o uso de simpaticectomia com alguns resultados benéficos e o tabaco, um factor etiológico indiscutível, aumentar o *drive* simpático para os tecidos. (22)

Quadro Clínico

A doença de Buerger deve entrar no diagnóstico diferencial de qualquer doente jovem que se apresente com isquemia das extremidades distais manifestada por dor em repouso, ulceração ou gangrena, (1)(6) sendo as duas primeiras os sinais/sintomas mais comuns ao diagnóstico(1)(6)(7)(9) manifestando-se em 81% e 76% dos pacientes, respectivamente. (2)

As úlceras digitais são frequentemente dolorosas e acompanham-se de cianose digital ou gangrena, temperatura das extremidades diminuída e pulso arritmico ou ausente. Geralmente iniciam-se por traumatismos e começam em redor das pregas ungueais ou polpas dos dedos. Em alguns casos observam-se hemorragias subungueais, atribuídas a trombose arterial do leito ungueal e consideradas sinal precoce de TAO. (7)



Fig. 2 – Úlceras isquémicas e tromboflebite superficial (setas) num doente com Doença de Buerger Aguda. Retirado de Olin (1), com autorização. Copyright © [2000] Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



Fig. 3 – Hemorragias subungueais. Retirado de Goiriz-Valdés (7), pedida autorização.

A claudicação é muito menos comum do que na aterosclerose, mas quando presente afecta tipicamente o dorso do pé devido à distribuição peculiar da doença distal, (6)(7) o que é passível de confundir-se com uma situação ortopédica, podendo com a evolução da doença tornar-se uma claudicação típica na perna. (1)

Ainda em contraste com a aterosclerose o envolvimento dos membros superiores é extremamente frequente, caracterizando-se pelo desenvolvimento de fenómenos de Raynaud e isquemia digital franca. De facto 50% dos pacientes apresenta apenas envolvimento dos membros inferiores, mas 40% tem envolvimento concomitante de ambos os pares de membros e 10% dos doentes envolvimento confinado aos membros superiores. (6)(7) Outra característica clínica distinta é a história de tromboflebitis superficiais que afecta 40% a 50% dos doentes com TAO. (1)(6)(7) Esta pode ser migratória e ser paralela à actividade da doença. (1) A circulação nas mãos, avaliada pelo teste de Allen é patológica em 63% dos doentes. (1)(7) Este achado é fortemente característico de TAO e portanto este teste deve ser levado a cabo sempre que haja lesões isquémicas nos membros inferiores de jovens fumadores. (1)(2)(7) Falsos positivos no teste de Allen podem surgir na esclerodermia, síndrome CREST, trauma repetitivo, êmbolos, estados hipercoaguláveis e vasculites. (1)

Numa análise retrospectiva de 83 pacientes Fiessinger encontrou manifestações reumáticas em 11 (12.5%). Em 8 destes a artrite recorrente precedeu os primeiros sintomas oclusivos em episódios monoarticulares, agudos, transitórios e migratórios, com sintomas inflamatórios locais. Os punhos e os joelhos foram as articulações mais afectadas, por uma artrite não erosiva, com factor reumatóide e anticorpos antinucleares não detectáveis.(24)

Não deve ser esquecido que apesar de a doença afectar principalmente artérias periféricas das extremidades poupando o restante sistema circulatório, há alguns casos descritos de doentes que satisfazem critérios clínicos com confirmação histopatológica e têm atingimento de grandes artérias como a aorta, a ilíaca, as cerebrais, coronárias, mesentéricas, vasculatura pulmonar (1)(6) e até a artéria espermática. (6) Existem algumas dezenas de casos descritos com isquemia mesentérica, e alguns de manifestação cerebrovascular que quando isolada se designa por Doença de Spatz-Lindenberg. (9) A apresentação da afectação gastrointestinal não é específica, sendo os sintomas mais comuns dor abdominal (82-92%), náuseas e vômitos (33-42%), perda de peso (42%), febre (25%) e diarreia (25%). (25)

Estes casos são raros e a presença de doença oclusiva que atinja outros territórios além das extremidades distais deve levar à exclusão de outros diagnósticos mais prováveis. (6) Nestes casos o diagnóstico apenas deverá ser feito quando o exame histopatológico identifica a lesão de fase aguda. (1)

Critérios de Diagnóstico

Apesar de um caso típico não ser de diagnóstico difícil, (6)(7) tendo em conta que não existem sintomas, sinais, anormalidades radiológicas, laboratoriais ou patológicas específicas, (24) não existem critérios de diagnóstico uniformes. (6)(7)(9) Shionoya sugeriu os seguintes 5 critérios clínicos: 1) história de tabagismo; 2) início antes dos 50 anos; 3) oclusões arteriais infrapoplíteas 4) envolvimento dos membros superiores ou *phlebitis migrans*; 5) ausência de outros factores de risco para aterosclerose excepto tabagismo. (26)

É importante também a exclusão de muitas condições (6)(24) que podem levar a isquemia distal como fontes embólicas proximais (aneurisma, lesão aterosclerótica, costela cervical); lesões locais (*entrapment* poplíteo, doença cística da adventícia); ergotismo ou arterite induzida por drogas; e estados hipercoaguláveis. (6) Os critérios de Olin e colaboradores contemplam já a exclusão de algumas destas patologias, (1) bem como os critérios criados pelo Ministério da Saúde e Previdência Social Japonês, utilizados no estudo com maior número de doentes com TAO alguma vez realizado. (10)

A exclusão de aterosclerose ou factores de risco para outras vasculopatias oclusivas distais é por vezes considerada um critério crucial, contudo não é especificado quão intensamente devem procurar-se estas alterações. A ultra-sonografia de alta resolução é o método mais sensível para detectar aterosclerose precoce. Ao utilizar este método Kröger afirma encontrar com frequência aterosclerose em doentes com diagnóstico de TAO na 4ª e 5ª

década de vida, propondo que tal critério deva ser utilizado apenas para doentes até aos 30 anos. Este autor sublinha ainda a possibilidade de existência de alguns factores de risco para aterosclerose como diabetes mellitus ou dislipidemia em casos seleccionados de TAO. (9)

Crítérios mais rígidos foram propostos por Mills e Porter, dividindo-se em maior e menor conforme sejam essenciais ou apenas suportem o diagnóstico.(6) A aplicação destes critérios pode excluir um subgrupo de pacientes com doença de Buerger possível, contudo define um grupo de pacientes com diagnóstico quase indiscutível. (6)(7)

Outra abordagem diagnóstica, a da probabilidade do diagnóstico, foi proposta por Papa e colegas. Estes desenvolveram um sistema de pontos positivos e negativos cujos resultados dividem os casos entre diagnóstico excluído, diagnóstico pouco provável, diagnóstico provável/probabilidade média e diagnóstico definitivo/muito provável.(27) Estes critérios aumentam a especificidade do diagnóstico mas a possibilidade de incluir doentes com critérios de exclusão que se desenvolvem após o diagnóstico obriga a uma reavaliação do diagnóstico inicial. Num grupo de 107 doentes com diagnóstico prévio de TAO, mais de 20 foram excluídos pela aplicação destes critérios. (9)(24)

Exames Complementares de Diagnóstico

Após satisfazer os critérios clínicos a doença oclusiva distal confinada às pequenas e médias artérias das extremidades deve ser objectivamente confirmada. (6)(24) Para tal poder-se-á proceder à medição da pressão arterial dos 4 membros, ultrassons combinados com TC (24), pletismografia digital dos quatro membros, arteriografia ou achados histopatológicos, sendo estes últimos pouco práticos. (6)

Actualmente a arteriografia não é mandatória se a apresentação clínica for sugestiva porque por um lado a combinação de ultrassons com TC permite excluir lesões ateroscleróticas da aorta e das artérias dos membros inferiores e confirmar as oclusões distais, (24) por outro lado um padrão anormal na pletismografia digital em ambas as extremidades superiores e inferiores documenta objectivamente a doença oclusiva distal num paciente que satisfaça os critérios clínicos de doença de Buerger. (6) Assim sendo a arteriografia deve ser considerada quando o diagnóstico é duvidoso ou há alguma dúvida sobre a presença de aterosclerose ou fonte embólica proximal. (6)(7) Para exclusão de fonte embólica proximal pode proceder-se também a ecocardiografia transtorácica, transesofágica ou ambas. (1)

Arteriograficamente num membro superior afectado são frequentes as oclusões da artéria radial ou cubital, ou ambas, acompanhadas de marcada tortuosidade dos segmentos

radiais ou cubitais recanalizados. Os arcos palmares podem apresentar-se atenuados e as artérias digitais reduzidas. (6)(7) Geralmente os membros inferiores são normais acima do nível poplíteo (1)(2)(6)(7) sendo a artéria que mais vezes se encontra afectada a tibial anterior. (3) As artérias tibial e pediosa são geralmente afectadas de forma segmentar (“*skip-lesions*”), com transições abruptas entre zonas de artéria normal e oclusões. Nos casos crónicos é comum encontrarem-se artérias colaterais abundantes, com configurações de saca-rolhas, pontes vasculares ou raízes de árvore. (3)(6)(7) Estes achados, apesar de sugestivos de doença de Buerger não são patognomónicos, podendo ocorrer em situações de isquemia crónica devidas a aterosclerose, diabetes, embolização repetitiva, (6) consumo de cocaína, cannabis ou anfetaminas. (2)

Relativamente ao estudo histopatológico este é útil ao diagnóstico em fases agudas (1)(6) mas geralmente pouco praticável a não ser que o paciente necessite de amputação major de um membro. Os cirurgiões são relutantes em biopsar uma extremidade isquémica e geralmente as amputações major de membros são apenas necessárias após um longo período de falha da cessação dos hábitos tabágicos e tratamento médico. (6) Contudo pode ser indicada se há características atípicas ou idade superior a 45 anos. (1)(7) Este estudo permite realizar o estadiamento da doença. (3)

Na fase aguda da doença observa-se panvasculite de artérias e veias. Caracteristicamente encontra-se um trombo oclusivo intraluminal com linfócitos, células gigantes, infiltrado inflamatório da média e da adventícia, com lâmina elástica interna intacta,(7) podendo observar-se focos inflamatórios na forma de micro abscessos. (2)(3) A presença de granuloma com células gigantes na periferia do trombo é característica da lesão trombótica da doença de Buerger. (3)(8) Num estadio intermédio o fenómeno inflamatório está reduzido e começa a observar-se organização do trombo com início de formação de novos vasos. Os microabscessos do trombo têm tendência a desaparecer, permanecendo por vezes células gigantes. (3)(8) Na fase crónica pode observar-se somente obstrução fibrótica e neste caso o diagnóstico só é possível na ausência de características ateroscleróticas. O quadro histopatológico consiste em fibrose da íntima de grau variável com infiltrado inflamatório crónico nos segmentos trombosados. (7) Em qualquer das 3 fases a estrutura normal da parede dos vasos permanece intacta, o que distingue esta doença da aterosclerose e outros tipo de vasculite sistémica onde há geralmente disrupção da lâmina elástica interna e da media. (1)(2) Alguns autores encontraram contudo trombos organizados indistinguíveis dos trombos arteriais comuns e disrupção da lâmina elástica interna na fase aguda. (7)

Após a suspeita clínica de doença de Buerger devem excluir-se outras condições que possam causar sintomas semelhantes. Aterosclerose, doença tromboembólica, diabetes mellitus, doenças do colagénio,(7) estados hipercoaguláveis, arterite necrotizante e síndrome CREST são algumas das patologias que devem ser excluídas por rotina. No quadro 1 sugere-se uma avaliação diagnóstica para doentes com suspeita de TAO. (6)

Quadro 1 - Sugestão de Avaliação Diagnóstica de Casos de Doença de Buerger. Adaptado de Mills (6), Reprinted from Semin Vasc Surg, 16(3), Sr.,Mills JL, Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy, 179-89, Copyright (2003), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER].

Rotina

- Hemograma
- Função renal e hepática; análise da urina
- Glicose em jejum
- Perfil lipídico
- VDRL
- *Screening* auto-imune:
 - Taxa de sedimentação eritrocitária
 - Factor reumatóide
 - Anticorpos antinucleares
 - Anticorpos anticentrómero e Scl 70
- *Screening* de estados hipercoaguláveis:
 - Proteína C, proteína S, e antitrombina III
 - Anticorpos antifosfolídeos
 - Factor V de Leyden
- Radiografias às mãos em doentes com lesões das extremidades superiores
- Doppler arterial segmentar e pressões dos dedos dos pés e das mãos com pletismografia

Em casos seleccionados

- Teste de Nielsen
- Arteriografia
- Biopsia

No caso de resultados anormais nas análises de screening reumatológico ou se a doença aparecer confinada aos membros superiores deve proceder-se a uma avaliação reumatológica mais detalhada. (6)

Tratamento

Tratamento Geral e Conservador

A medida mais importante continua a ser a descontinuação do consumo tabágico, (2)(6)(7)(9)(19)(24) incluindo fumo passivo, (3)(9) tabaco não fumado e pensos de nicotina. (1) Os doentes devem ser assegurados da remissão da doença e não necessidade de amputação caso o consigam. (1) Apesar disto estima-se que mais de 50% dos pacientes não abandone o consumo. (2) A associação entre a actividade da doença e o consumo tabágico é tão forte que é recomendada a medição da nicotina e cotinina urinárias caso o doente ateste o abandono do tabaco e continue com doença activa. (1) No caso da descontinuação tabágica ocorrer já quando segmentos arteriais significativos estão ocluídos o paciente pode continuar a referir claudicação intermitente ou fenómeno de Raynaud. (1) O uso de rimonabant, um antagonista selectivo dos receptores CB1 dos canabinóides poderá abrir novas portas, ao facilitar a cessação tabágica. (32)

Deverá transmitir-se ao doente um conjunto de medidas práticas importantes para prevenção e tratamento tais como evitar o trauma nos pés, ter uma boa higiene dos mesmos incluindo inspecção e secagem meticulosa, praticar marcha 20min três vezes por semana, e evitar vasoconstrição nos membros inferiores banindo roupa justa e cruzar as pernas. (28)

As lesões infectadas devem tratar-se com antibiótico e desbridamento, (6)(7) enquanto as não infectadas devem tratar-se com limpeza local e controlo da dor. (6)

A compressão pneumática intermitente mostrou melhorar o fluxo na perna em pacientes com claudicação intermitente e isquemia crítica dos membros, podendo ser usada como terapia adjuvante na TAO. (2)

O tratamento da dor requer com frequência hospitalização, (6)(7)(29) e esta deverá ser levada a cabo sempre que se verifique uma situação de isquemia crítica. (3) Alguns autores preconizam o uso de *Bridging Treatment* com a finalidade de aliviar a dor intratável nas crises agudas consistindo em anestesia epidural, perfusão de prostaglandinas e fibrinolíticos. (3)(8) Também a administração de antiagregantes e heparinização pode ter benefícios teóricos, apesar de ainda não confirmada. (6)(7) De facto não existe evidência para uso de terapêutica antiagregante ou para redução dos lipídios em pacientes com TAO. (9) Contudo existem casos

descritos de úlceras isquémicas tratadas com sucesso com cilostazol quando outras estratégias de revascularização não eram possíveis. (2)

Um estudo muito divulgado comparou iloprost intravenoso (um análogo das prostaglandinas) ao ácido acetilsalicílico, concluindo que aos 28 dias este é superior no alívio da dor em repouso e cura das úlceras. Aos 6 meses as respostas continuavam mais favoráveis e apenas 6% dos pacientes a tomar iloprost foram amputados comparativamente com 21% dos doentes no grupo da aspirina. (30) Um outro estudo envolvendo 319 doentes em 6 países Europeus não obteve resultados tão animadores comparando duas concentrações (100ug e 200ug) de iloprost oral a um placebo. A cura das lesões não diferiu de forma significativa entre os grupos, mas o alívio da dor em repouso a ponto de dispensar o uso de analgésicos foi significativamente mais elevada no grupo com iloprost em baixa dose (63%) que no grupo do placebo (49%). A dose mais elevada de iloprost não mostrou alterações significativas em relação ao placebo. (31) O iloprost intravenoso poderá ser útil em doentes com isquemia crítica dos membros na fase de início da descontinuação tabágica. (1)

No caso da presença de vasoespasmos intensos podem usar-se bloqueadores dos canais de cálcio como a nifedipina, nicardipina, e amlodipina, (1)(24) não havendo contudo prova da sua eficácia. (24)

Os antagonistas da endotelina-1 (esta um vasoconstritor potente), como o bosentan, poderão tornar-se úteis caso se confirmem níveis aumentados de endotelina-1 em doentes com exacerbações clínicas de doença de Buerger. (2)

Tratamento de Intervenção e Cirúrgico

Existem alguns casos descritos de tratamento de intervenção na TAO, pensando-se que se a oclusão trombótica for detectada suficientemente cedo a trombólise poderá ser efectiva. (9) Contudo os benefícios ainda são incertos. (1)(6)

O número de procedimentos reconstrutivos arteriais, amputações e simpaticectomias tem vindo a diminuir. (19)

A simpaticectomia cirúrgica pode ser uma opção quando estão presentes gangrena ou ulcerações. (29) Em particular quando estas últimas são persistentes e incuráveis apesar do abandono do tabaco, (6)(7) ou ainda quando o componente vasoespástico é muito importante. (7) Estão descritos casos em que foi realizada por laparoscopia tanto nas extremidades superiores como nas inferiores. (2) Todavia o seu papel na prevenção de amputações e tratamento da dor não é claro, (2)(22) podendo ser utilizada como último recurso na tentativa de melhorar a condição do membro antes da amputação. O fenómeno de Raynaud nos pés

pode ser aliviado por simpaticectomia, mas os benefícios para as mãos parecem de curta duração e sem influência no prognóstico da doença. Nas mãos a desnervação simpática é atingida com menor morbidade recorrendo à ablação do segundo gânglio torácico. Em 2004 um estudo com 161 doentes com TAO sujeitos a simpatectomia encontrou melhorias clínicas em 52.3% dos pacientes, estabilidade clínica em 27.8%, e agravamento clínico em 19.8%. (9) O uso desta técnica tem vindo a diminuir, sendo substituída por tratamento médico e farmacológico com prostaglandinas, e também em parte devido à fiabilidade da simpaticectomia farmacológica. (9) Ainda assim cerca de 20% dos doentes com TAO se submete a este procedimento no curso da sua doença. (6)

Na TAO foram descritas alterações na função simpatoadrenérgica, com catecolaminas plasmáticas basais baixas e também alterações na resposta adrenérgica sistémica ao fumo do tabaco. Uma explicação possível para os resultados favoráveis da simpaticectomia poderá ser o facto de esta promover a vasodilatação ao aumentar as concentrações de adrenalina, e consequentemente aumentar a razão de concentrações adrenalina/noradrenalina. Tal explica-se visto que a adrenalina tem um efeito constritor menos intenso que a noradrenalina. Estes efeitos da simpaticectomia são revertidos pelo tabaco, o que poderá explicar em parte a controvérsia face aos efeitos benéficos da simpaticectomia. (22)

Cada vez se torna mais frequente a implantação de estimuladores da espinal medula em pacientes com doença de Buerger.(2) Além da redução da dor em repouso atingida nalguns pacientes, poderá ainda melhorar as úlceras e prevenir a amputação. (9) Um estudo envolvendo 29 doentes encontrou melhoramento da perfusão regional, especialmente em 13 pacientes com lesões tróficas, e uma taxa de sobrevivência de membro de 93.1%. (33) Contudo é um procedimento caro, sem evidência de efectividade em estudos prospectivos, com mecanismos explicativos ainda não esclarecidos, (7) e portanto deve ser considerado apenas quando todas as medidas mais conservadoras falharam. (6)

A revascularização cirúrgica é frequentemente inviável devido à distribuição difusa e distal da doença, que implica a não existência de um vaso distal disponível para cirurgia de *bypass*. (1)(2)(7) Menos de 10% dos doentes têm uma artéria distal apropriada a esta intervenção. (6) O leito venoso pobre por flebites prévias também desfavorece o seu uso (6)(7) até porque o material mais utilizado é a veia safena autóloga, seguido com menor frequência por materiais protésicos como o poliuretano. (7) Mesmo nos países em que esta técnica é mais utilizada, como nos países asiáticos, Rússia e Turquia o seu uso é limitado a cerca de 10% dos pacientes. (9) Num estudo em que 19 pacientes foram sujeitos a revascularização a taxa cumulativa de patência secundária foi de 57.9% para enxertos de

bypass com um follow-up médio de 5.4 anos. Realizaram-se 7 amputações major e 36 amputações minor com uma taxa de sobrevivência de membro de 95.6%. Outros dados apontam para taxas de patência aos 12, 24, e 36 meses de 59.2%, 48% e 33.3%, respectivamente. (2) Os *bypasses* efectuados mais proximalmente parecem ter geralmente taxas de patência mais elevadas. (9) Alguns autores defendem que apesar da patência a longo prazo para enxertos de *bypass* não ser boa, a patência a curto prazo é suficiente para permitir a cura das ulcerações na TAO. (2) Há autores que preferem reservar esta técnica para doentes com claudicação intermitente concomitante (6)(7) dado que nestes casos a simpatectomia não está indicada por não melhorar significativamente a circulação do músculo. (7)

O auto-transplante de omento para o membro inferior é outra técnica utilizada em pequenas séries com resultados promissores. (9) Pensa-se que os resultados benéficos decorrem não tanto do suprimento extra de sangue, mas do aumento da circulação colateral em parte devido a uma fracção lipídica presente no omento que promove a neovascularização. (34)

A amputação deverá ser a última opção a tomar, após esgotadas todas as outras alternativas, (3) devendo preservar a maior quantidade de membro possível. (7) Mesmo na presença de gangrena digital seca a amputação deve ser protelada até a lesão estar totalmente demarcada e o paciente ter abandonado o tabaco por um período significativo de tempo. (6)

Terapêuticas Angiogénicas e Imunossupressoras

A angiogénese terapêutica consiste na utilização de factores de crescimento (proteínas recombinantes), terapêutica genética ou terapêutica celular para aumentar o desenvolvimento de vasos colaterais nos tecidos isquémicos com o intuito de melhorar a perfusão celular.(35)

A terapêutica genética utiliza frequentemente plasmídeos ou um vector viral (adenovírus ou retrovírus) para introdução da sequência de DNA no tecido isquémico do paciente.(35) Isner *et al.* trataram 7 membros de 6 doentes com TAO com injeções intramusculares de phVEGF₁₆₅ obtendo cura de úlceras em 3 de 5 membros e alívio da dor em repouso nos restantes 2 pacientes que continuaram com claudicação. O aumento da perfusão distal foi documentado por aumento de 0.1 no índice tornozelo-braço em 3 doentes, fluxo aumentado na RMN nos 7 membros, e novos vasos colaterais na angiografia de contraste nos 7 membros. Apesar destes resultados 2 doentes com gangrena necessitaram de amputação abaixo do joelho. (36) Outro estudo com 9 doentes, 7 dos quais com TAO utilizou um plasmídeo codificando o gene do VEGF resultando em alívio da dor em 6 de 7 pacientes, melhoramento das úlceras em 4 de 6 pacientes e melhoria significativa do índice tornozelo-

braço. Na angiografia 6 dos 9 pacientes tinham aumento dos vasos colaterais em redor dos sítios de injeção. (37) As conclusões que se retiram do uso desta técnica são ainda preliminares.

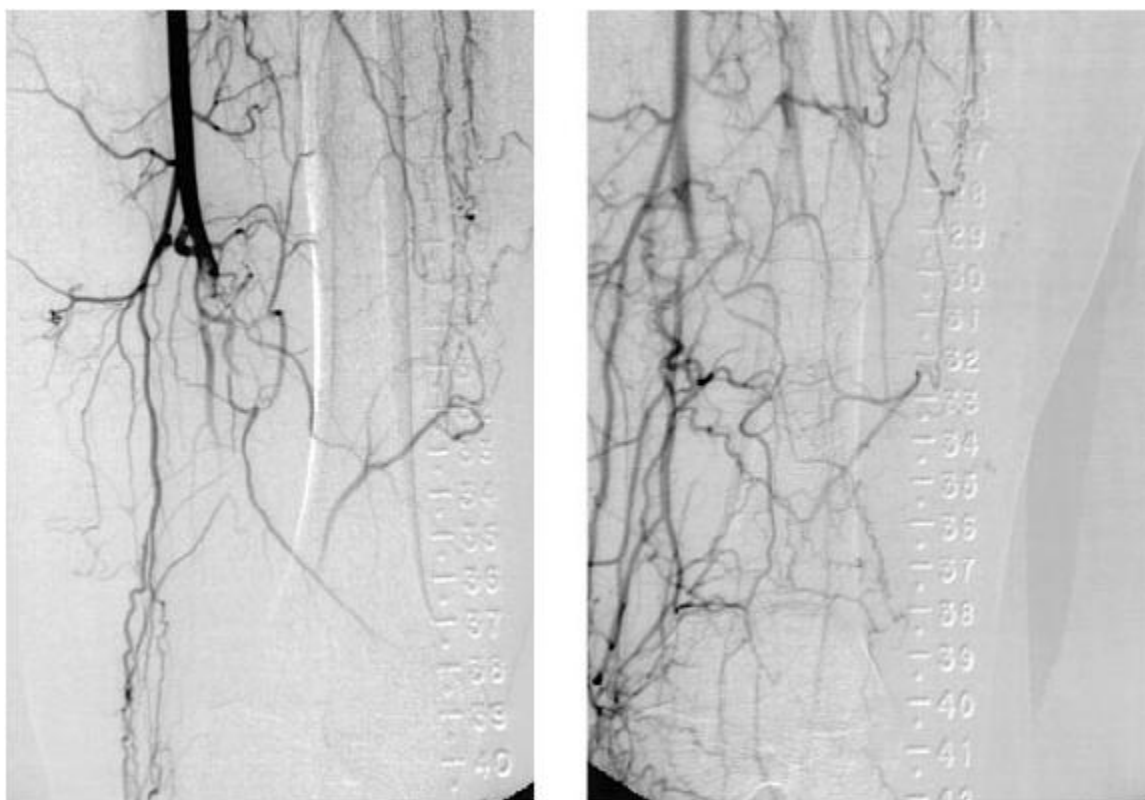


Fig. 4 – À esquerda: Angiografia típica de Doença de Buerger com doença ao nível poplíteo e tibial, com vasos femorais normais. À direita: Angiografia do mesmo doente após 8 semanas de terapêutica genética, com aumento marcado de vasos colaterais. Reprinted from *J Vasc Surg*, 28(6), Isner JM *et al.*, Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results, 964-73, Copyright (1998), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER].

A terapêutica celular pode recorrer a duas fontes de células, por aspiração da medula óssea ou aférese do sangue após estimulação com G-CSF. Neste caso a fenestração da tíbia poderá ser útil ao facilitar a saída das células progenitoras da medula e a sua chegada aos locais de isquemia. De acordo com uma metanálise recente o uso de células melhora o índice tornozelo-braço, a distância percorrida sem dor, dor em repouso e a cura das úlceras. A monoterapia com G-CSF pelo contrário, não parece obter benefícios significativos nesses índices. Contudo deve ter-se em atenção a escassez de estudos que usam esta técnica. As células mobilizadas do sangue periférico conseguiram reduções significativas na escala da dor comparativamente às células da medula óssea, enquanto estas foram significativamente mais eficazes que as primeiras na cura das úlceras. Comparando as vias de administração, aquela intramuscular parece obter melhores resultados que a via intraarterial. Os pacientes com TAO obtiveram melhores resultados com estas terapêuticas que aqueles com doença arterial

obstrutiva periférica aterosclerótica. Todavia devem ter-se em conta a ausência de ensaios controlados em doentes com TAO, a idade mais avançada e os factores de risco cardiovascular dos outros doentes que influenciam por si só o funcionamento das células progenitoras da medula.(38)

Um outro método para estimulação da angiogénese é a inserção de um fio de Kirschner no canal medular da tíbia. Um estudo com 6 doentes seguidos durante 19 meses denotou melhoria das manifestações clínicas incluindo dor em repouso, claudicação e úlceras do pé. (39)

Apesar da inexistência de indicações para o uso de fármacos imunossupressores, (24) existem resultados animadores no uso de corticóides orais(7) e ciclofosfamida. (7)(9) Além das melhorias clínicas há evidência de diminuição do influxo de linfócitos e células plasmáticas no trombo e na parede do vaso após o tratamento. (9)

Devido ao papel dos linfócitos e inflamação induzida pelo TNF- α na TAO, novas opções terapêuticas como anti-TNF- α ou anti-CD20 podem aparecer. O rituximab, um anticorpo quimérico monoclonal anti-CD20 ainda não foi testado na TAO apesar da sua eficácia comprovada em várias doenças autoimunes. (9)

Prognóstico

O decorrer típico da TAO caracteriza-se por exacerbações e remissões no início da doença e posteriormente torna-se quiescente por volta dos 60 anos. Parece existir maior taxa de exacerbações no inverno.(7)

O prognóstico da doença de Buerger é significativamente pior que aquele da aterosclerose ou das várias formas de arterite imune necrotizante no que diz respeito à perda de membros. As percentagens de amputação de dedos ou parte distal do pé situam-se nos 19%, bem como 19% dos doentes são sujeitos a amputação major do membro inferior e 6.3% necessitam de amputações de dedos da mão. As taxas de amputação parecem superiores nas séries Norte Americanas e Europeias comparativamente com as séries Orientais e Japonesas, o que pode dever-se à apresentação mais tardia, à doença mais avançada ou à falta de inclusão de doentes pouco sintomáticos.(6)

A progressão para amputação está altamente relacionada com o consumo de tabaco, sendo a progressão da doença marcadamente benigna em quase todos os pacientes que conseguem abster-se com sucesso do mesmo. (6) O risco de amputação desaparece após uma média de 8 anos da cessação tabágica. (2)(7)(9) De facto um estudo aponta para que 94% dos

pacientes que cessam o consumo de tabaco permaneçam livres de amputações, enquanto 43% dos doentes que não conseguem atingir a cessação tabágica são alvo de pelo menos uma amputação. Para além disso nenhum paciente sem gangrena na altura da descontinuação do consumo tabágico necessitou de amputação. (1)(2) O risco de morte parece idêntico entre doentes que continuam ou cessam o consumo tabágico. (40)

A esperança de vida destes doentes está estimada em 97% aos 5 anos , 94% aos 10 anos, (6) 83.8% aos 25 anos. (2)(7)(9) O prognóstico a longo prazo considera-se usualmente não afectado nestes pacientes, (6) mas um estudo americano encontrou uma taxa de sobrevivência significativamente inferior a uma amostra correspondente da população. (40)

É frequente a perda dos empregos após o diagnóstico de TAO, especialmente quando envolvem trabalhos manuais.(9)

Conclusão

A TAO continua a ser uma doença pouco investigada por ser rara, afectar principalmente pessoas de classes económicas baixas, ter uma grande diversidade de critérios de diagnóstico e escassos estudos internacionais que envolvam um grande número de pacientes. O facto de ser mais frequente no Oriente pode limitar o nosso acesso a alguma informação de relevo, nomeadamente nas técnicas de transferência do omento.

Assim, apesar do indiscutível papel do tabaco na iniciação, progressão, agravamento e prognóstico desta doença, pouco se evoluiu neste campo, existindo actualmente investigações interessantes na área, por exemplo a associação entre bactérias orais e anticorpos anticardiopina na doença de Buerger, ainda sem comprovação.

Há necessidade de novas terapêuticas, uma vez que apesar dos resultados positivos obtidos, a regressão total da doença é ainda uma miragem. O rimonabant, facilitando a cessação tabágica, e novas terapêuticas promotoras da neovascularização ou anticorpos monoclonais como o rituximab poderão abrir algumas portas nesse sentido.

BIBLIOGRAFIA

1. **Olin JW, Shih A.** Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med.* 343(12):864-9, 2000.
2. **Olin JW, Shih A.** Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol.* 18(1):18-24, 2006.
3. **Roncon-Albuquerque R., Almeida-Dias A., Pina-Cabral J.M., Serrão D.** A Doença de Buerger um século depois. *Arq Med.* 8(4):238-45, 1994.
4. **L, Buerger.** Landmark publication from the American Journal of the Medical Sciences, 'Thromboangiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene'. 1908. *Am J Med Sci.* 337(4):274-84, 2009.
5. **S, WESSLER.** Thromboangiitis obliterans: fact or fancy. *Circulation.* 23:165-7, 1961.
6. **Sr., Mills JL.** Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg.* 16(3):179-89, 2003.
7. **Goiriz-Valdés R, Fernández-Herrera J.** Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Actas Dermosifiliogr.* 96(9):553-62, 2005.
8. **R, Roncon-Albuquerque.** Contribuição para o estudo da Doença de Buerger. 2008. Texto de Apoio à Lição de Síntese.
9. **K, Kröger.** Buerger's disease: What has the last decade taught us? *Eur J Intern Med.* 17(4):227-34, 2006.
10. **Sasaki S, Sakuma M, Yasuda K.** Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Japan. *Int J Cardiol.* 75 Suppl 1:S175-81, 2000.
11. **R Adar, MZ Papa, Z Halpern, M Mozes, S Shoshan, B Sofer, H Zinger, M Dayan, and E Mozes.** Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med.* 308:1113-1116, 1983.
12. **Makita S, Nakamura M, Murakami H, Komoda K, Kawazoe K, Hiramori K.** Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation.* 94(9 Suppl):II211-5, 1996.
13. **Joras M, Poredos P, Fras Z.** Endothelial dysfunction in Buerger's disease and its relation to markers of inflammation. *Eur J Clin Invest.* 36(6):376-82, 2006.
14. **Lee T, Seo JW, Sumpio BE, Kim SJ.** Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 25(5):451-7, 2003.
15. **Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Nishikimi N, Nimura Y.** Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg.* 29(3):451-8, 1999.

16. **Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, Turowski A, Schmidt H, Schneider W, Haller H, Luft FC.** Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci.* 315(1):17-23, 1998.
17. **Halacheva KS, Manolova IM, Petkov DP, Andreev AP.** Study of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Scand J Immunol.* 48(5):544-50, 1998. *cit. in K, Kröger.* Buerger's disease: What has the last decade taught us? *Eur J Intern Med.* 17(4):227-34, 2006.
18. **Pereira de Godoy JM, Braile DM.** Buerger's disease and anticardiolipin antibodies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 10(10):792-4, 2009.
19. **LR, Espinoza.** Buerger's disease: thromboangiitis obliterans 100 years after the initial description. *Am J Med Sci.* 337(4):285-6, 2009.
20. **Iwai T, Inoue Y, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M, Ishikawa I.** Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg.* 42(1):107-15, 2005.
21. **Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, Ushida Y, Wang D, Takeuchi Y, Kobayashi H, Umeda M, Inoue Y, Iwai T, Ishikawa I, Izumi Y.** Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease. *J Clin Periodontol.* 36(10):830-5, 2009.
22. **Roncon-Albuquerque R, Serrão P, Vale-Pereira R, Costa-Lima J, Roncon-Albuquerque R Jr.** Plasma catecholamines in Buerger's disease: effects of cigarette smoking and surgical sympathectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 24(4):338-43, 2002.
23. **Peyrot I, Garsaud AM, Saint-Cyr I, Quitman O, Sanchez B, Quist D.** Cannabis arteritis: a new case report and a review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 21(3):388-91, 2007.
24. **JN, Fiessinger.** Juvenile arteritis revisited. Buerger's disease-Takayasu's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 32(5-6):295-8, 2002.
25. **Hassoun Z, Lacrosse M, De Ronde T.** Intestinal involvement in Buerger's disease. *J Clin Gastroenterol.* 32(1):85-9, 2001.
26. **S, Shionoya.** Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol.* 66 Suppl 1:S243-5; discussion S247, 1998.
27. **Papa MZ, Rabi I, Adar R.** A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 11(3):335-9, 1996.
28. **Frost-Rude JA, Nunnelee JD, Spaner S.** Buerger's disease. *J Vasc Nurs.* 18(4):128-30, 2000.
29. **Roncon-Albuquerque R, Sampaio S, Vidoedo J, Cerqueira A.** Buerger's Disease: current approach. *Angiol Cir Vascul.* 3(1):31-34, 2007.
30. **Fiessinger JN, Schäfer M.** Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet.* 335(8689):555-7, 1990.

31. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 15(4):300-7, 1998.
32. **Steinberg MB, Foulds J.** Rimonabant for treating tobacco dependence. *Vasc Health Risk Manag.* 3(3):307-11, 2007.
33. **Donas KP, Schulte S, Ktenidis K, Horsch S.** The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease. *J Vasc Surg.* 41(5):830-6, 2005.
34. **Talwar S, Choudhary SK.** Omentopexy for limb salvage in Buerger's disease: indications, technique and results. *J Postgrad Med.* 47(2):137-42, 2001.
35. **Lara-Hernández R, Lozano-Vilardell P, Cordobés-Gual J.** Novel therapies of non-revascularizing peripheral arterial occlusive disease: therapeutic angiogenesis. *Med Clin (Barc).* 131(17):665-9, 2008.
36. **Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Manor O, Razvi S, Symes JF.** Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg.* 28(6):964-73; discussion 73-5, 1998.
37. **Kim HJ, Jang SY, Park JI, Byun J, Kim DI, Do YS, Kim JM, Kim S, Kim BM, Kim WB, Kim DK.** Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease. *Exp Mol Med.* 36(4):336-44, 2004.
38. **Fadini GP, Agostini C, Avogaro A.** Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease Meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis.* Epub ahead of print, 2009.
39. **Inan M, Alat I, Kutlu R, Harma A, Germen B.** Successful treatment of Buerger's Disease with intramedullary K-wire: the results of the first 11 extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 29(3):277-80, 2005.
40. **Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, McBane RD, Stanson AW, Ballman KV.** Long-term survival and amputation risk in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *J Am Coll Cardiol.* 44(12):2410-1, 2004.