Capilaroscopia

risco de desenvolvimento de úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica

AMB
Associação Médica Brasileira

Capilaroscopia - risco de desenvolvimento de úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia

Participantes: Simoes RS, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, Freire EAM, Kaisermman M, Lonzetti L, Miossi R, Müller CS, Fontenelle S, Sekiyama J, Kayser C, Bernardo WM.

Elaboração final: 10 de setembro de 2016.

Sumário

Capilaroscopia - risco de desenvolvimento de úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica 2
Método de coleta de evidências: 4
Dúvida Clínica: 4
Grau de recomendação e força de evidência: 5
Objetivo: 5
Conflito de interesse: 5
INTRODUÇÃO 6
RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS: 7
RECOMENDAÇÃO: 8
REFERÊNCIAS 9
ANEXO I 13
Dúvida Clínica 13
Pergunta Estruturada 13
Estratégia de Busca de Evidência 14
Trabalhos Recuperados 15
Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados 16
5.1 Segundo os desenhos de estudo 16
5.2 Idioma 16
5.3 Segundo a publicação 17
Método de avaliação crítica 17
Exposição dos resultados 19
Recomendações 20

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidencias baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.[1,2]

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.[1,2]

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente ou população com **esclerose sistêmica**, I de intervenção com exame de **capilaroscopia**, C de comparação, e O de desfecho de **úlcera digital**. A partir da pergunta estruturada identificamos ou descritores que constituíram a base da busca da evidência nas diversas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, foram recuperados 66 trabalhos, e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 15 foram selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

Em indivíduos com esclerose sistêmica, as alterações à capilaroscopia estão associadas a risco de desenvolvimento de úlceras digitais?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Esta diretriz destina-se a médicos e estudantes de medicina e tem por objetivo apresentar alterações no exame capilaroscópico que estão associadas ao risco de desenvolvimento de úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

INTRODUÇÃO

A **Esclerose Sistêmica (ES)** é doença autoimune multissistêmica caracterizada clinicamente pelo comprometimento vascular difuso envolvendo inúmeros órgãos particularmente o trato gastrointestinal, pulmões, coração, rins e pele. O Fenômeno de Raynaud é uma das manifestações mais frequentes podendo resultar no desenvolvimento de úlceras digitais (UDs), por vezes associadas a importante limitação funcional. Podem se manifestar com presença de úlceras isquêmicas, na maioria das vezes recorrentes podendo progredir até a amputação dos dedos por gangrena e infecção secundária. As UDs apresentam etiologia multifatorial localizando-se nos dedos das mãos, pés, ocorrer ao longo da superfície extensora da articulação,, sob as unhas e na maioria dos casos, na ponta dos dedos. Constituem complicação comum acometendo 30 a 50% dos pacientes com ES[3,4].

Embora a compreensão sobre os aspectos envolvidos na fisiopatologia das UDs tenha sido aprimorada nos últimos anos, ainda é desafio a identificação de pacientes com risco de desenvolver episódios de úlceras digitais. Estudos têm associado a presença de biomarcadores e disfunção endotelial, bem como achados verificados a capilaroscopia periungueal (CPU), como potenciais parâmetros de predição de novos episódios de UDs [5]. As áreas avasculares observadas na capilaroscopia podem estar relacionadas com desequilíbrio de fatores angiogênicos, como verificado em estudos que sistematicamente têm relatado níveis significativamente menores de VEGF em pacientes com esclerose sistêmica e úlcera digital ativa [6,7].

RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS:

Estudo analisando o dano microvascular como marcador clínico da microangiopatia periférica de pacientes com esclerose sistêmica e Fenômeno de Raynaud verificou que **indivíduos com UD apresentavam predominantemente alterações de padrão tardio no exame capilaroscópico** (caracterizado por presença de neoangiogênese e extensas áreas avasculares e poucos capilares dilatados ou gigantes) em detrimento ao observado para pacientes que não apresentavam úlcera digital nos quais as alterações capilaroscópicas eram relacionadas ao padrão ativo (capilares gigantes, micro-hemorragias e discretas áreas avasculares) [8](**B**). Em corroboração a estes achados, estudo prospectivo observacional analisando 77 pacientes com média etária de 52,9 anos (±12,6) e diagnóstico de esclerose sistêmica, verificou à videocapilaroscopia com magnificação de 200 vezes, que o **surgimento de úlcera digital no período de seguimento de três anos esteve relacionado às alterações de padrão tardio observado na capilaroscopia** destacando-se presença de desorganização capilar, micro-hemorragias e áreas avasculares [9](**B**). Estes autores identificaram por meio da regressão logística que este padrão capilaroscópico apresentou-se como melhor preditor independente tanto para manifestação do primeiro episódio quanto recorrência da úlcera digital nesta população [9](**B**).

Reforçando tais resultados, estudo analisando 103 pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica submetidos a videocapilaroscopia, também reportou forte associação entre alterações de padrão tardio e úlcera digital [10](**B**).

Por outro lado, estudo observacional que incluiu 36 pacientes com esclerose sistêmica, desenhado com o intuito de avaliar o padrão capilaroscópico e sua associação com as úlceras digitais, verificou que em **todos os pacientes com úlceras digitais, o padrão SD ativo foi observado em detrimento a apenas 47% dos indivíduos sem UDs** [11](**C**).

Em virtude das alterações microvasculares evidenciadas à CPU em pacientes com esclerose sistêmica, alguns autores têm proposto a utilização de escores quantitativos de risco alvitrando avaliação prognóstica [12](**A**) [13,14](**B**). Um destes escores, conhecido como **CSURI - *Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index***, é calculado pela fórmula D_xM/N^2 onde D é o diâmetro máximo do capilar gigante; M faz referência ao número de capilares gigantes e N o número de capilares na fileira distal [13,15,16](**B**). Este escore apresentou em estudo multicêntrico e dentro do período de três meses após realização de CPU por videocapilaroscopia, valores de sensibilidade e especificidade de 92,9% e 81,4% respectivamente com área sob a curva ROC de 0,884 para o desenvolvimento de UDs [15](**B**). Como limitação deste escore, verifica-se a presença obrigatória dos megacapilares, o que leva a exclusão das alterações presentes no padrão tardio.

RECOMENDAÇÃO:

Em pacientes com esclerose sistêmica, alterações anatômicas microvasculares podem ser evidenciadas pelo exame capilaroscópico. A observação de alterações estruturais, tais como presença de áreas de desvascularização capilar e desestruturação da arquitetura do leito capilar, que caracterizam a lesão microvascular tardia à capilaroscopia periungueal, apresenta-se como forte fator preditivo para a ocorrência de úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e Fenômeno de Raynaud.

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidencias. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.

2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidencias. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.

3. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Kaloudi O, Nacci F, Sacu O, Candelieri A, Pignone A, Rasero L, Conforti D, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. Rheumatology (Oxford). 2010;49(7):1374-82. PubMed PMID: 20400463.

4. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. Medicine (Baltimore). 2002;81(2):139-53. Review. PubMed PMID: 11889413.

5. Silva I, Almeida C, Teixeira A, Oliveira J, Vasconcelos C. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1743-51. PubMed PMID: 26920752.

6. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, Michel BA, Gay RE, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, Plate KH, Gassmann M, Gay S. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. Circ Res. 2004;95(1):109-16. PubMed PMID: 15178641.

7. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, Youssef SS, Aly IM, Moustafa AA, Assaf NY, El Dakrony AH. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. Int J Rheum Dis. 2013;16(4):448-54. PubMed PMID: 23992267.

8. Silva I, Loureiro T, Teixeira A, Almeida I, Mansilha A, Vasconcelos C, Almeida R. Digital ulcers in systemic sclerosis: role of flow-mediated dilatation and capillaroscopy as risk assessment tools. Eur J Dermatol. 2015;25(5):444-51. PubMed PMID: 26693634

9. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Águas A, Vasconcelos C. Endothelial Dysfunction and Nailfold Videocapillaroscopy Pattern as Predictors of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: a Cohort Study and Review of the Literature. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;49(2):240-52. PubMed PMID: 26142066.

10. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, Bambara LM, Carletto A, Biasi D. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. Rheumatology (Oxford). 2007;46(10):1566-9. PubMed PMID: 17693443.

11. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis -- are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? Discov Med. 2011;12(66):413-8. PubMed PMID: 22127112.

12. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. Autoimmun Rev. 2015;14(2):140-52. PubMed PMID: 25449678.

13. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D, Ferri C. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. Arthritis Rheum. 2009;61(5):688-94. PubMed PMID: 19405007.

14. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. Ann Rheum Dis. 2008;67(6):885-7. PubMed PMID: 18037628.

15. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, Iudici M, Principato A, Mazzuca S, Del Medico P, De Angelis R, D'Amico R, Vicini R, Colaci M, Ferri C. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):67-70. PubMed PMID: 21917823.

16. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, Giuggioli D, La Sala R, Elkhaldi N, Antonelli A, Ferri C. Correlation of a quantitative videocapillaroscopic score with the development of digital skin ulcers in scleroderma patients. Reumatismo. 2008;60(3):199-205. PubMed PMID: 18854881

17. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. Ann Rheum Dis. 2008;67(6):885-7. PubMed PMID: 18037628.

18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.

19. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

20. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

21. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponi□vel em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

Dúvida Clínica

Em indivíduos com esclerose sistêmica, as alterações à capilaroscopia estão associadas a risco de desenvolvimento de úlceras digitais?

Pergunta Estruturada

P: Esclerose sistêmica
I: Capilaroscopia
C: ----------
O: Úlcera digital

Estratégia de Busca de Evidência

#1 – ("microscopic angioscopy"[MeSH Terms] OR ("microscopic"[All Fields])

#2 – ("angioscopy"[All Fields] OR "microscopic angioscopy"[All Fields] OR "capillaroscopy"[All Fields] OR "microscopic angioscopy"[MeSH Terms] OR "microscopic"[All Fields])

#3 – ("angioscopy"[All Fields] OR "microscopic angioscopy"[All Fields] OR "nailfold"[All Fields])

#4 – ("capillaroscopy"[All Fields]) OR "nailfold capillaroscopy"[All Fields])

#5 – ("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR "scleroderma"[All Fields])

#6 – ("systemic"[All Fields] OR "systemic scleroderma"[All Fields] OR "systemic"[All Fields])

#7 – ("sclerosis"[All Fields] OR "systemic sclerosis"[All Fields] OR "sclerosis"[MeSH Terms] OR "sclerosis"[All Fields] OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR "scleroderma"[All Fields])

#8 – ("systemic"[All Fields] OR "systemic scleroderma"[All Fields] OR "scleroderma"[All Fields] OR "scleroderma, localized"[MeSH Terms] OR "scleroderma"[All Fields])

#9 – ("localized"[All Fields] OR "localized scleroderma"[All Fields])

#10 – digital[All Fields]

#11 – ("ulcer"[MeSH Terms] OR "ulcer"[All Fields] OR "ulcers"[All Fields] OR "ulcer"[MeSH Terms] OR "ulcer"[All Fields])

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7 AND #8 AND #9 AND #10 AND #11 = 66

(("microscopic angioscopy"[MeSH Terms] OR ("microscopic"[All Fields]) AND ("angioscopy"[All Fields] OR "microscopic angioscopy"[All Fields] OR "capillaroscopy"[All Fields] OR "microscopic angioscopy"[MeSH Terms] OR "microscopic"[All Fields])

AND ("angioscopy"[All Fields] OR "microscopic angioscopy"[All Fields] OR "nailfold"[All Fields]) AND ("capillaroscopy"[All Fields]) OR "nailfold capillaroscopy"[All Fields]) AND ("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR "scleroderma"[All Fields]) AND ("systemic"[All Fields] OR "systemic scleroderma"[All Fields] OR "systemic"[All Fields]) AND ("sclerosis"[All Fields] OR "systemic sclerosis"[All Fields] OR "sclerosis"[MeSH Terms] OR "sclerosis"[All Fields] OR "scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR "scleroderma"[All Fields]) AND ("systemic"[All Fields] OR "systemic scleroderma"[All Fields] OR "scleroderma"[All Fields] OR "scleroderma, localized"[MeSH Terms] OR "scleroderma"[All Fields]) AND AND ("localized"[All Fields] OR "localized scleroderma"[All Fields]) AND digital[All Fields] AND ("ulcer"[MeSH Terms] OR "ulcer"[All Fields] OR "ulcers"[All Fields] OR "ulcer"[MeSH Terms] OR "ulcer"[All Fields]))

Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

Foram 15[3-17] trabalhos recuperados até a última data de busca com a estratégia de busca final.

Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Foram incluídos na avaliação estudos observacionais. Revisões narrativas foram consideradas para leitura com o objetivo de recuperar referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Somente artigos cujo texto completo encontravam-se disponíveis foram incluídos na diretriz.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, italiana, francesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD[18], considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE[19] (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE[20], considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	**Cálculo da amostra** Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	**Pacientes** Recrutados, randomizados, diferenças

	prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	**Seguimento dos pacientes** Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	**Análise** Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	**Resultado** Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 1 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representati-vidade dos expostos e seleção dos não expostos **(máx. 2**	**Definição da exposição** **(máx. 1 ponto)**	**Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo** **(máx. 1 ponto)**	**Comparabili-dade na base do desenho ou da análise** **(máx. 2 pontos)**	**Avaliação do desfecho** **(máx. 1 ponto)**	**Tempo apropriado de seguimento** **(máx. 2 pontos)**	**Escore e nível da evidência**

pontos)						

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 3 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford[21], e da utilização do sistema GRADE[19].