



CAPILAROSCOPIA - PROGNÓSTICO NA ESCLEROSE SISTÊMICA (ES)

Sumário	
Descrição de método de coleta de evidências:	4
Dúvida Clínica:.....	5
Grau de recomendação e força de evidência:.....	5
Objetivo:	5
Conflito de interesse:.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
Recomendação:	12
REFERÊNCIAS.....	13
ANEXO I	19

CAPILAROSCOPIA - PROGNÓSTICO NA ESCLEROSE SISTÊMICA (ES)

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia

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

Elaboração Final: 28 de julho de 2016

Descrição de método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências 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.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Esclerose sistêmica**, **I** de indicador **Capilaroscopia** e **O** de desfecho **Prognóstico**.

Através da elaboração de pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline - Pubmed. Foram recuperados 348 estudos, sendo que, destes, 50 tiveram seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 13 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

Qual a correlação entre os achados capilaroscópicos e prognóstico em pacientes com esclerose sistêmica?

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 avaliar a correlação entre os achados capilaroscópicos e prognóstico em pacientes com esclerose sistêmica.

Conflito de interesse:

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

INTRODUÇÃO

O padrão capilaroscópico associado à esclerose sistêmica (ES), conhecido como padrão “SD”, é caracterizado pela distorção da arquitetura capilar com a ocorrência de dilatação capilar, microhemorragias e áreas desvascularizadas¹. Estas alterações são descritas em fases precoces da doença, muitas vezes quando o fenômeno de Raynaud é a única manifestação presente.

RESULTADOS

A tentativa precursora para o estabelecimento de correlação entre os achados verificados à capilaroscopia periungueal e alterações clínicas em pacientes com ES iniciou-se na década de 70 a partir de estudo de Maricq et al.⁴(C). Neste ensaio, onde pacientes com esclerose sistêmica (n=28), Fenômeno de Raynaud (n=13) e dermatomiosite (n=3) foram analisados por meio do exame

capilaroscópico, foi possível estabelecer correlação positiva entre o grau e extensão do comprometimento microvascular e o envolvimento de inúmeros sistemas⁴(C). Embora sujeito a críticas devido ao número pequeno de pacientes avaliados, os resultados deste estudo sugerem que o número de órgãos envolvidos encontra-se associado a alterações capilaroscópicas mais severas. Outro estudo, também observacional, conduzido em pacientes com Fenômeno de Raynaud isolado e esclerose sistêmica, analisou a associação entre presença de anticorpos antinucleares, padrão capilaroscópico e achados clínicos. Neste estudo, foi possível verificar que os pacientes com esclerose sistêmica e que apresentavam padrão capilaroscópico considerado como “ativo” foram os que tiveram maior comprometimento de órgãos alvos, em especial rins, músculos e pele⁵(C). Estes pacientes também apresentavam maior risco para desenvolvimento da hipertensão e anemia. Por outro lado, indivíduos que

apresentavam o padrão capilaroscópico considerado "lento", com predomínio de alças dilatadas e poucas áreas avasculares, tinham menor frequência de comprometimento visceral ⁵(**C**). Em corroboração aos achados descritos anteriormente, em estudo observacional que incluiu 112 pacientes dos quais 45 apresentavam ES, foi observado que quanto mais graves eram as anormalidades constatadas na capilaroscopia periungueal, maior acometimento sistêmico era notado ⁶(**C**).

Estudo observacional prospectivo analisando de maneira independente duas coortes de pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica, verificou que o comprometimento de órgãos esteve fortemente associado ao padrão observado à capilaroscopia ⁷(**B**). Todavia, resultados conflitantes foram verificados, no qual os pesquisadores não identificaram correlação entre o comprometimento sistêmico e alterações verificadas ao exame de capilaroscopia ⁸(**B**). Tal contradição se deve

em parte a análise das alterações capilaroscópicas e do comprometimento sistêmico, muitas vezes baseado em métodos pouco sensíveis.

Desta forma, pode-se verificar que o exame de capilaroscopia, indicado para pacientes com ES, pode ser utilizado na avaliação da gravidade e predição do desenvolvimento de complicações sistêmicas. Como exemplo, temos o desenvolvimento das úlceras digitais (UDs), manifestação clínica frequente da microangiopatia em pacientes com ES. A progressiva perda de capilares, evidenciada ao exame de capilaroscopia, pode representar a primeira evidência de esclerose sistêmica severa e como consequência, aumento no risco do surgimento das UD⁹(B). Estudo conduzido em 2007 demonstrou que pacientes que apresentavam o padrão “tardio” ao exame capilaroscópico (exame realizado através da videocapilaroscopia periungueal) demonstraram risco elevado de doença ativa (OR=3,50 com IC95%: 1,31 a 9,39) e de desenvolvimento de úlceras

digitais (OR=5,74 com IC95%: 2,08 a 15,89) ¹⁰(**B**). Outro estudo observacional, analisando 130 indivíduos com diagnóstico de ES após 20 meses de seguimento, verificou que nos pacientes que apresentavam a forma cutânea difusa da doença, o indício de áreas avasculares ao exame capilaroscópico representava o maior fator de risco para o desenvolvimento de úlceras digitais ¹¹(**B**).

Outros estudos também têm demonstrado que a severidade da perda de capilares, evidenciada ao exame de capilaroscopia, em indivíduos com ES difere entre pacientes que apresentam ou não hipertensão pulmonar ^{12,13}(**B**). Estudo mostrou que indivíduos com ES com alterações capilaroscópicas severas apresentaram maior prevalência de áreas de opacidades em vidro-fosco à tomografia computadorizada de alta resolução ¹⁴(**B**). Por fim, estudo com pacientes com ES encontrou maior risco de óbito em pacientes com maior grau de desvascularização à capilaroscopia periungueal ¹⁵(**B**).

Recomendação:

A capilaroscopia periungueal apresenta papel importante no diagnóstico da esclerose sistêmica uma vez que o dano e disfunção microvascular representam marcadores precoces desta doença. Apesar de controverso, evidências têm demonstrado correlação positiva entre as anormalidades detectadas à capilaroscopia e o comprometimento de órgãos alvos.

REFERÊNCIAS

1. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16(1):75-91. Review. PubMed PMID: 2406812.
2. von Bierbrauer A, Barth P, Willert J, Baerwald C, Mennel HD, Schmidt JA. Electron microscopy and capillaroscopically guided nailfold biopsy in connective tissue diseases: detection of ultrastructural changes of the microcirculatory vessels. *Br J Rheumatol.* 1998;37(12):1272-8. PubMed PMID: 9973148.
3. Thompson RP, Harper FE, Maize JC, Ainsworth SK, LeRoy EC, Maricq HR. Nailfold biopsy in scleroderma and related disorders. Correlation of histologic, capillaroscopic, and clinical data. *Arthritis Rheum.* 1984;27(1):97-103. PubMed PMID: 6691862.

4. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med.* 1976;61(6):862-70. PubMed PMID: 1008072.
5. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med.* 1984;77(5):812-22. PubMed PMID: 6333815.
6. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Sénécal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. *Angiology.* 1992;43(3 Pt 1):203-10. PubMed PMID: 1575368.
7. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, Sulli A, Piette Y, De Keyser F, Cutolo M. Nailfold capillaroscopy for prediction of

novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2023-8. PubMed PMID: 24128778.

8. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1985;28(5):496-501. PubMed PMID: 4004959.
9. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Marí-Alfonso B, Colunga-Arguelles D, Callejas Rubio JL, Rubio-Rivas M, Freire-Dapena M, Guillén-Del Castillo A, Iniesta-Arandia N, Castillo-Palma MJ, Egurbide-Arberas M, Trapiella-Martínez L, Vargas-Hitos JA, Todolí-Parra JA, Rodríguez-Carballeira M, Marin-Ballvé A, Pla-Salas X, Rios-Blanco JJ, Fonollosa-Pla V; RESCLE Investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in

- the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2016. pii: S0049-0172(16)30041-5. PubMed PMID: 27312381.
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. Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, Mannocci A, Bosello SL, Peluso G, Pinnelli M, D'Antona G, La Torre G, Ferraccioli G. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):426-35. PubMed PMID: 19231640.
 12. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM, Serné EH. Nailfold capillary density is associated with the

- presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):191-5. PubMed PMID: 18375538.
13. Ohtsuka T, Hasegawa A, Nakano A, Yamakage A, Yamaguchi M, Miyachi Y. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Int J Dermatol*. 1997;36(2):116-22. PubMed PMID: 9109008.
 14. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, et al.. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31(2):286-94.
 15. Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC, Camargo CZ, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):103-8.

16. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL:
http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.Htm

ANEXO I

1. Pergunta Estruturada

P – Esclerose sistêmica
I – Capilaroscopia
C –
O –

2. Estratégia de Busca de Evidência

2.1. PubMed-Medline

(((("microscopic angiopathy"[MeSH Terms] OR ("microscopic"[All Fields] AND "angiopathy"[All Fields]) OR "microscopic angiopathy"[All Fields] OR "capillaropathy"[All Fields]) OR (("microscopic angiopathy"[MeSH Terms] OR ("microscopic"[All Fields] AND "angiopathy"[All Fields]) OR "microscopic angiopathy"[All Fields] OR "capillaropathy"[All Fields]) AND nailfold[All Fields])) OR (peri[All Fields] AND ungual[All Fields] AND ("microscopic angiopathy"[MeSH Terms] OR ("microscopic"[All Fields] AND "angiopathy"[All Fields]) OR "microscopic angiopathy"[All Fields] OR "capillaropathy"[All Fields]))) OR ("microscopic angiopathy"[MeSH Terms] OR ("microscopic"[All Fields] AND "angiopathy"[All Fields]) OR "microscopic angiopathy"[All Fields]) AND (((("sclerosis"[MeSH Terms] OR "sclerosis"[All Fields]) OR ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) OR ("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 ("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 "localized"[All Fields]) OR "localized scleroderma"[All Fields])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])

3. Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

3.1. Idioma

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

3.2. Segundo a publicação

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

3.3. Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos estudos selecionados foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)¹⁵.

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.

3.4. Recuperação dos trabalhos

Recuperou-se 348 trabalhos. Desses foram selecionados pelo título 50 estudos e depois pelo resumo 13, tendo sido acessado os textos completos destes últimos.