**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

ÁLVARO HENRIQUE NETO

**Avaliação do impacto do transplante autólogo de células-tronco
hematopoiéticas sobre a vasculopatia em pacientes com esclerose sistêmica**

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto

2021

ÁLVARO HENRIQUE NETO

**Avaliação do impacto do transplante autólogo de células-tronco
hematopoiéticas sobre a vasculopatia em pacientes com esclerose sistêmica**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Profa. Dra. Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

Ribeirão Preto

2021

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Henrique Neto, Álvaro

Avaliação do impacto do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas sobre a vasculopatia em pacientes com esclerose sistêmica / Álvaro Henrique Neto; orientadora, Maria Carolina de Oliveira Rodrigues. – Ribeirão Preto, 2021.

95 páginas

Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo, 2021.

1. Esclerose sistêmica; 2. Transplante de células-tronco hematopoiéticas; 3. Vasculopatia; 4. Marcadores de lesão endotelial

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: HENRIQUE NETO, Álvaro

Título: Avaliação do impacto do transplante autólogo de células-tronco
hematopoiéticas sobre a vasculopatia em pacientes com esclerose sistêmica.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de doutor.

Área de concentração: Clínica Médica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIAS

À minha família (pai, mãe e irmãos), pelo apoio incondicional em todos os momentos.

À minha esposa **Joseane** e meus filhos (**Joaquim e Francisco**), por serem minha fonte motivadora para a progressão contínua nos estudos e trabalho.

À minha professora **Maria Carolina de Oliveira Rodrigues**, por acreditar e apoiar nossa pesquisa em todas as etapas, e ser exemplo de vida pessoal e profissional.

O presente estudo foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

AGRADECIMENTOS

Aos professores - Renê, Sérgio, Fabíola, Paulo Louzada, Petean, Luppino, Rodrigo de Oliveira, Lucienir – pela acolhida e ensinamentos que levarei por toda vida.

Aos amigos dos tempos de residência – Caio, Lívia, Renata, Flávio, Carlos, Raquel, Monica, Lygia, Barbara, Thaise – pelo companheirismo e amizade nessa caminhada de crescimento profissional.

Às amigas da pós graduação – Suleimy Mazin, Marianna Vasconcelos e Caroline Fontanari – pela ajuda e presteza com que pude contar durante todos os momentos desta pesquisa.

RESUMO

HENRIQUE NETO, Alvaro. Avaliação do impacto do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas sobre a vasculopatia em pacientes com esclerose sistêmica. 2021. 95 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica autoimune caracterizada por uma associação de processos fisiopatológicos, como disfunção vascular, inflamação e fibrose progressiva da pele e de órgãos internos. A lesão microvascular na ES é um processo complexo, com diversos aspectos disfuncionais simultâneos que interagem entre si. A injúria inicial de células endoteliais desencadeia diversas alterações que culminarão em fibrose, fazendo com que a ES possa ser definida como “doença microvascular fibrosante”. Nas últimas décadas, o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) vem ganhando espaço no tratamento dos pacientes com ES, com resultados relevantes quanto à melhora da pele e do acometimento pulmonar. Contudo, existem poucos estudos sobre o impacto desta opção terapêutica sobre a vasculopatia associada à doença. Assim, este estudo tem como objetivo geral avaliar se o TCTH afeta a microvasculatura de pacientes com ES. Para esse fim, propusemos um estudo longitudinal e retrospectivo, com 35 pacientes com diagnóstico de ES submetidos ao TCTH e seguidos pelo período de 36 meses. Durante o seguimento, os pacientes foram semestralmente submetidos a capilaroscopia, tomografia computadorizada de tórax, espirometria com avaliação de difusão de monóxido de carbono (DLCO), ecocardiograma, pontuação do escore modificado de Rodnan e coleta de exames laboratoriais que incluíram marcadores de lesão e ativação endotelial (IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, pentraxina 3, E-selectina, trombomodulina, P-selectina, CXCL4, VCAM1, ICAM1, endotelina 1, IL18). Como resultados clínicos, encontramos melhora progressiva e sustentada do quadro cutâneo e estabilização do quadro pulmonar. Na avaliação de capilaroscopia periungueal, houve melhora do padrão de arquitetura e distribuição capilar. Os marcadores séricos associados ao endotélio mantiveram-se estáveis durante o período de acompanhamento. Concluimos que o TCTH melhora alguns aspectos da vasculopatia presente na ES, o que reforça a ideia de que esta terapia é uma alternativa viável de tratamento para pacientes selecionados e em momento oportuno da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose sistêmica, transplante de células tronco hematopoiéticas, vasculopatia, marcadores de lesão endotelial

ABSTRACT

HENRIQUE NETO, Alvaro. Impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation on the vasculopathy of patients with systemic sclerosis. 2021. 95 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by an association of pathophysiological processes, including vascular dysfunction, inflammation and progressive fibrosis of the skin and internal organs. The microvascular lesion in SSc is a complex process with simultaneous dysfunctional aspects that interact with each other. The initial injury to the endothelium triggers several alterations that culminate in fibrosis, defining SSc as a “fibrotic microvascular disease”. In the last decades, autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been chosen as treatment for SSc patients, with significant results in the improvement of skin and lung involvement. However, few studies have evaluated the impact of this therapeutic option on SSc-associated vasculopathy. Thus, this study aims to assess whether HSCT affects the microvasculature of patients with SSc. To that end, we proposed a longitudinal and retrospective study, with 35 SSc patients undergoing HSCT, followed for a period of 36 months. During follow-up, patients underwent semiannual periungueal capillaroscopy evaluations, high-resolution pulmonary computed tomography, spirometry with DLCO assessment, echocardiogram, modified Rodnan’s score and collection of blood samples for laboratory tests that included markers of injury and activation of the endothelium (IL6, Von Willebrand factor, CXCL8, EGF, VEGFA, pentraxin 3, E-selectin, thrombomodulin, P-selectin, CXCL4, VCAM1, ICAM1, endothelin 1, IL18). As results, we found progressive and sustained improvement of the skin condition and stabilization of the pulmonary involvement. The capillaroscopy evaluations showed improvement in the pattern of microvascular architecture and distribution. The endothelial markers remained stable in the serum during the follow-up period. We conclude that HSCT is able to at least partially improve the vasculopathy present in SSc, which reinforces the idea that procedure is a viable treatment alternative for selected patients and at an opportune time in disease course.

KEYWORDS: Systemic sclerosis, hematopoietic stem cell transplantation, vasculopathy, markers of endothelial injury

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASSIST	<i>American Scleroderma Stem cell versus Immune Suppression Trial</i>
ASTIS	<i>Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma Trial</i>
ATG	Globulina antitimocítica
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CD	Cluster de diferenciação
CTGF	Fator de crescimento tecidual conjuntivo
CTLA4	Antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos
CVF	Capacidade vital forçada
CXCL	Ligante de quimiocinas (motivo C-X-C)
DLCO	Difusão de monóxido de carbono
DPI	Doença pulmonar intersticial
EGF	Fator de crescimento epidérmico
ES	Esclerose sistêmica
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSTAR	<i>European Scleroderma Trials and Research Group</i>
FAN	Fator anti-núcleo
G-CSF	Fator estimulador de colônia granulocítico
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus T-linfotrófico humano
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina
JAM	Molécula de adesão juncional
MIF	Fator inibitório de migração macrofágica
OSM	Oncostatina
PAH	hipertensão arterial pulmonar
PCR	Proteína C reativa
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PECAM	Molécula de adesão celular endotelial de plaquetas
RNA	Ácido ribonucléico
SCOT	<i>The Scleroderma Cyclophosphamide or Transplantation</i>
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TGF	Fator transformador de crescimento
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
Th	<i>T helper</i>
VCAM	Molécula de adesão vascular
VEDOSS	<i>Very early diagnosis of systemic sclerosis</i>
VEGF	Fator de crescimento do endotelial vascular
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das variáveis qualitativas em relação aos dados clínicos para os pacientes do grupo transplante.	31
Tabela 2 -	Dados quantitativos dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.	33
Tabela 3 -	Sexo e da idade dos grupos controle e transplante.	34
Tabela 4 -	Marcadores de lesão/ ativação endotelial analisados pré transplante	35
Tabela 5 -	Comparações entre os tempos em relação a variável escore de Rodnan.	44
Tabela 6 -	Comparações entre os tempos em relação as variáveis de capilaroscopia	47
Tabela 7 -	Estimativas do coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Variáveis qualitativas em relação aos dados clínicos para os pacientes do grupo transplante	32
Figura 2 -	Marcadores de lesão e ativação endotelial analisados pré transplante	37
Figura 3 -	Comparações entre os tempos para as variáveis clínicas e laboratoriais	39
Figura 4 -	Comparações entre os tempos para os marcadores de lesão endotelial	41
Figura 5 -	Comparações entre os tempos para as variáveis de capilaroscopia	46
Figura 6 -	Correlação entre as variáveis em estudo	49
Figura 7 -	Comparação entre os grupos remissão e recaída, em relação à resposta pulmonar e cutânea	50
Figura 8 -	Comparação entre os grupos remissão e recaída, com relação aos marcadores de lesão e ativação endotelial	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Escore de Rodnan nos diversos tempos	45
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 ESCLEROSE SISTÊMICA	15
1.1.1 Definição e fisiopatologia	15
1.1.2 Diagnóstico e classificação	19
1.1.3 Tratamento convencional	20
1.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	21
1.2.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas e microvasculatura	23
2 OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVO GERAL	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3 PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	26
3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES	26
3.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E COLETA DE DADOS	27
3.3.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas	27
3.3.2 Avaliações clínicas	28
3.3.3 Marcadores séricos/ plasmáticos de endotélio	28
3.3.4 Avaliações capilaroscópicas	29
3.3.5 Reativações pós transplante	29
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4 RESULTADOS	31
5 DISCUSSÃO	55
6 CONCLUSÕES	61
7 REFERÊNCIAS	62
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESCLEROSE SISTÊMICA

1.1.1 Definição e fisiopatologia

Esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica autoimune caracterizada por distintos processos fisiopatológicos, como disfunção vascular, inflamação e progressiva fibrose da pele e de órgãos internos (ANTIC et al, 2013). A causa ainda permanece desconhecida, sendo associada à presença de fatores ambientais e à susceptibilidade genética (ALLANORE, 2016). É uma doença rara, com uma prevalência mundial estimada de 150 a 300 casos por milhão de pessoas, sendo mais prevalente entre as mulheres entre 35 e 45 anos (BARNES; MAYES, 2012). Dados nacionais de um estudo com quase mil pacientes demonstram uma sobrevida de 90% dos pacientes em 5 anos e 84% em 10 anos, além de identificar o envolvimento pulmonar como maior causa de morte relacionada à doença (SAMPAIO-BARROS et al, 2012).

A ES se inicia com um processo de vasculopatia difusa, que se segue por uma ativação do sistema imune desregulada, e culmina com fibrose tecidual (MILANETTI et al, 2011). No endotélio, a ativação inicial promove a expressão de moléculas como a molécula de adesão intercelular (ICAM) e a molécula de adesão vascular (VCAM), além de selectinas que promovem o recrutamento de células inflamatórias (RABQUER et al, 2009). Esse envolvimento da microvasculatura parece estar na base dos primeiros eventos da doença (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013).

A ativação fibroblástica que leva à fibrose clássica da doença, se sucede à ativação endotelial, com lesão microvascular, e os processos inflamatório e imunológico exacerbados (ALLANORE, 2016). Os achados clínicos provenientes do acometimento vascular se apresentam na pele (fenômeno de Raynaud, úlceras digitais, telangectasias, alterações típicas da capilaroscopia) e em órgãos internos (hipertensão pulmonar, crise renal esclerodérmica, além de alterações cardiológicas e gastrointestinais diversas) (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013).

Novos achados têm mostrado o papel central que o fator de crescimento endotelial (VEGF) exerce na ES (ELHAL et al, 2015). O VEGF pode atuar como uma ligação molecular entre vasculopatia e fibrose, como foi demonstrado por estudos em camundongos, onde o efeito profibrótico de VEGF, dose-dependente, foi

acompanhado de uma vasculopatia com aumento da espessura da parede do vaso, o que é uma característica clássica da ES (MAURER et al, 2014). Outro estudo associou níveis elevados de VEGF com alterações graves na capilaroscopia (AVOUAC et al, 2013).

Outro fator envolvido nas alterações vasculares é o tônus vascular (ALLANORE, 2016). A maior produção de endotelina e fator de crescimento tecidual conjuntivo (CTGF), e redução de monóxido de nitrogênio e prostaciclina, geram alterações nas funções antitrombóticas fisiológicas do endotélio, no tônus e na permeabilidade vascular, estimulando a produção de componentes da matriz extracelular e a proliferação da musculatura lisa (LIU et al, 2014).

O processo de lesão da microvasculatura leva a rarefação capilar local, e espessamento da parede do vaso por proliferação intimal e aumento da musculatura lisa (LIU et al, 2013). Essas alterações irão ocasionar oclusão do lúmen dos vasos e hipóxia tecidual crônica (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013). Além disso, as células endoteliais em apoptose ativam o sistema complemento e a cascata da coagulação, gerando microtromboses e maior lesão tecidual (GREENO; BACH; MOLDOW, 1996).

A associação do processo inflamatório à lesão endotelial já foi descrita através de biópsias em estágios iniciais da doença, indicando uma relação causal. As alterações encontradas nas biópsias de pele e subcutâneo dos pacientes com ES mostram alterações histológicas do processo de vasculopatia, tais como a vacuolização e eventual destruição das células endoteliais, acompanhadas de reduplicação da lâmina basal (FLEISCHMAJER R, PERLISH JS, 1980). A ativação da inflamação ocorre pela maior expressão das moléculas de adesão VCAM e ICAM, no endotélio lesado, gerando uma maior concentração de células inflamatórias que, por sua vez, produzem fator transformador de crescimento (TGF) beta, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), interleucina (IL)1, IL6 e outros mediadores pró-fibróticos (TROJANOWSKA, 2010).

O sistema de reparo do dano vascular ocorre através da angiogênese (a partir de vasos já existentes) e vasculogênese (formação de novos vasos). Contudo, na ES existe um desequilíbrio entre os fatores angiogênicos e angiostáticos, com a balança pendendo para a inibição do reparo e consequente progressão da doença. Clinicamente, as alterações vasculares podem ser observadas nos pacientes através de capilaroscopias periungueais, nas quais observa-se um processo de perda e distorção da arquitetura capilar, além dos achados de úlceras digitais, hipertensão

pulmonar e doença renal esclerodérmica (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013).

O sistema imunológico, seja através da resposta imune inata através dos receptores “toll like”, seja através da resposta imune adaptativa através da produção de anticorpos (antitopoisomerase I, proteínas centroméricas, RNA polimerase I e III, proteínas nucleolares como U3 e fibrilarina) ou por citotoxicidade, atua de forma defeituosa, sendo parte fundamental na compreensão da fisiopatologia da ES (SLOBODIN; RIMAR, 2016). A interação entre as respostas inata e adaptativa ocorre através da interação entre as células (contato-dependente), assim como por mediadores solúveis que atuam tanto no início quanto na amplificação da doença (CHIZZOLINI, BOIN, 2015).

Os linfócitos T CD4, conhecidos como T helper (Th), apresentam subpopulações cujos perfis serão definidos a partir do microambiente nos quais estão inseridas e gerando respostas imunes diversas. Na esclerose sistêmica, a atuação mais evidente é feita pelas células Th2 e Th17, as quais atuam tanto na indução de resposta inflamatória, quanto no reparo tecidual exagerado, com estímulo à síntese e proliferação de colágeno (HUANG et al, 2015; LIU et al, 2014).

Em estudos mais recentes, mostrou-se relevante o papel dos linfócitos T reguladores, na elucidação da patogênese e perpetuação da doença (ARRUDA, 2016; BUCKNER, 2010; KLEER et al, 2006). A função desta subpopulação de linfócitos é suprimir a ativação de células T efectoras e células apresentadoras de antígeno (BUCKNER, 2010). Isso acontece através da produção de citocinas anti-inflamatórias (TGF beta e IL10) e adenosinas metabólicas, inibição da interação celular (expressão de CTLA4) e liberação de granzimas (A e B) e perforinas (CHIZZOLINI, BOIN, 2015).

Nos pacientes com ES, existe a formação de linfócitos T reguladores disfuncionais, o que ocorre por mutações no *gene foxp3*, levando a uma série de condições autoinflamatórias e autoimunes (NIE et al, 2015). Nas fases iniciais ou em vigência de atividade de doença, o número total de linfócitos T reguladores está aumentado, enquanto que nas fases avançadas, o número está reduzido (SLOBODIN et al, 2016). Esses dados demonstram a tentativa de controle do processo inflamatório, que, no entanto, é ineficaz, visto que a ativação ocorre de maneira inapropriada, e conseqüentemente, desencadeia lesão vascular e fibrose (LAFYATIS, 2014).

A fibrose, sinal marcante da patologia, apresenta-se como estágio final deste processo de lesão vascular e resposta imune desregulada. O dano endotelial leva a

secreção de fatores como TGF beta e fator de crescimento de tecido conjuntivo (CTGF) (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013). Acredita-se que as células endoteliais apoptóticas atraíam macrófagos, que fagocitam estas células e estimulam a secreção de TGF beta, o que promove a diferenciação dos miofibroblastos (LAUBER et al, 2003). Os produtos da apoptose também geram um estímulo para a expressão de fator de crescimento de tecido conectivo (CTGF), o que induz fibrose (LAPLANTE et al, 2010).

O papel central dos miofibroblastos, uma subpopulação de células mesenquimais, na geração de fibrose na ES vem sendo fonte de pesquisa, especialmente quanto à identificação das suas supostas origens (MANETI et al 2017). Diferentes fontes já foram identificadas, como: ativação de fibroblastos residentes teciduais, recrutamento de precursores da medula óssea circulantes, transformação de adipócitos, e transdiferenciação de células epiteliais em mesenquimais (HINZ et al, 2012). Atualmente, descobriu-se que células do endotélio vascular também podem se transdiferenciar em células mesenquimais, e consequentemente, em miofibroblastos (PIERA-VELAZQUEZ; LI; JIMENEZ, 2011; JIMENEZ, PIERA-VELAZQUEZ, 2016). Essa transformação, denominada transição endotelial-mesenquimal, mostra-se relevante na etiopatogênese, tanto nas alterações pulmonares (doença intersticial pulmonar e hipertensão pulmonar) (MENDOZA et al, 2016), quanto na fibrose cutânea (MANETI et al 2017).

A redução da gordura subcutânea, embora pouco citada, é também uma marca registrada da doença (FLEISCHMAJER; DAMIANO; NEDWICH, 1971). A redução do tecido adiposo na doença, em especial, da fração denominada de tecido dérmico branco adiposo, ressalta a ligação entre a adipogênese e a fibrose (VARGA, MARANGONI, 2017). A fibrose cutânea resulta, em sua maioria, pela ação de miofibroblastos de origem adipocitária, demonstrada através da presença de progenitores intradérmicos positivos para adiponectina (MARANGONI et al, 2015).

Toda a sucessão de eventos descritos (vasculopatia, isquemia tecidual, fatores de crescimento e hipóxia) são gatilhos para fibrose, que ocorre também dentro dos vasos, nos quais ocorre a migração e ativação dos miofibroblastos, resultando em maior rigidez e disfunção vascular, fazendo com que a ES possa ser definida como “doença microvascular fibrosante” (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013).

1.1.2 Diagnóstico e classificação

Classifica-se a ES em forma cutâneo limitada e forma difusa. O paciente é diagnosticado com a forma cutâneo limitada quando preenche os critérios de ES e o acometimento do espessamento cutâneo se dá distal aos cotovelos, joelhos e clavículas; e com a forma difusa, quando apresenta, além do preenchimento dos critérios, espessamento cutâneo de braços, tronco, dorso, abdome e coxas (LEROY; MEDSGER, 2001). Essa classificação tem importância prognóstica, já que cada forma tem, preferencialmente, uma evolução diferente.

O diagnóstico da ES baseia-se nos critérios classificatórios estabelecidos pelo “American College of Rheumatology” (ACR) e pela “European League Against Rheumatism” (EULAR). Estes critérios, inicialmente de 1980 (SUBCOMMITTEE FOR SCLERODERMA CRITERIA OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE, 1980), foram atualizados em 2013 (VAN DEN HOOGEN et al, 2013), na procura de um diagnóstico mais precoce e acurado naqueles pacientes com suspeita da doença (POPE; JOHNSON, 2015).

Como critérios incluídos, temos: espessamento cutâneo de dedos e da pele proximal à região das metacarpofalangeanas, espessamento cutâneo dos dedos isoladamente, úlceras digitais, cicatrizes estelares, telangectasias, alterações da capilaroscopia, hipertensão arterial pulmonar, doença intersticial pulmonar, fenômeno de Raynaud e auto anticorpos relacionados à ES (anti centrômero, anti topoisomerase 1 ou anti Scl 70, e anti RNA polimerase III). Cada alteração recebe uma determinada pontuação e para estabelecimento do diagnóstico é necessária uma pontuação total igual ou superior a 9 (VAN DEN HOOGEN et al, 2013).

Em 2011, foram propostos critérios para o diagnóstico precoce de ES pelo Grupo Europeu de Pesquisa e Ensaios Clínicos sobre Esclerodermia (do inglês European Scleroderma Trials and Research Group, EUSTAR), com os critérios VEDOSS (“very early diagnosis of systemic sclerosis”) contendo: edema de dedos, fenômeno de Raynaud, anticorpos antinucleares, anticorpos específicos para ES e alterações na capilaroscopia (AVOUAC, 2011). A precocidade no diagnóstico se mostra cada vez mais importante, visto que existe a chamada “janela de oportunidade” para intervenções terapêuticas, período no qual o paciente ainda não apresentou as lesões fibróticas irreversíveis (ELHAL et al, 2015).

O avanço no diagnóstico da doença se mostrou importante, através dos novos critérios de 2013, que incluíram manifestações de vasculopatia da doença, na medida em que além de aumentar a sensibilidade e especificidade, proporcionou a identificação mais precoce dos pacientes com a doença limitada ou, em estágios iniciais ou moderados. Esta mudança servirá de paradigma para evolução no campo de futuras pesquisas (JOHNSON, 2015).

1.1.3 Tratamento convencional

O tratamento convencional da ES é direcionado para o acometimento órgão-específico. Tal propedêutica é uma tarefa complexa devido ao fato de se tratar de uma doença com grande heterogeneidade de apresentação, não somente ao diagnóstico como também durante o curso da doença (ELHAL et al, 2015).

A crise renal esclerodérmica é uma alteração muito temida e o tratamento central consiste no uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Contudo o uso preventivo de tal classe de medicamentos não se mostrou indicado (HUDSON et al, 2014).

O tratamento do acometimento pulmonar pode ocorrer de forma variável, com as estratégias terapêuticas se direcionando à hipertensão arterial pulmonar (PAH) e à doença pulmonar intersticial (DPI). A PAH é tratada com análogos de prostaciclina ou de seus receptores (iloprost, epoprostenol e selexipag), antagonistas do receptor de endotelina (bosentana e ambrisentana), inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil), e estimulador de guanilato ciclase solúvel (riociguat) (GALIË, 2013; KOWAL-BIELECKA et al, 2017; GAINE et al, 2017). O tratamento da DPI tem como principal droga a ciclofosfamida (KOWAL-BIELECKA et al, 2009; KOWAL-BIELECKA et al, 2017). O uso de micofenolato de mofetil mostrou-se promissor em estudo recente, principalmente quanto à estabilização da função e hipertensão pulmonar (BAQIR et al, 2017), no contexto de menor incidência de efeitos colaterais quando comparado à ciclofosfamida (TASHKIN et al, 2016).

O tratamento do acometimento cutâneo varia com a clínica apresentada, sendo o metotrexate a droga mais utilizada. A ciclofosfamida pode ser uma alternativa, contudo não há muitos estudos com grande caústica que reforcem o uso desse medicamento. Quanto ao tratamento do trato gastrointestinal, consiste basicamente no uso de inibidores da bomba de prótons e pró-cinéticos, e antibióticos para controlar a hiperproliferação bacteriana (KOWAL-BIELECKA et al, 2017).

A doença vascular periférica tem o tratamento focado no relaxamento das células da musculatura lisa vascular, agindo nas vias da endotelina, prostaciclina e óxido nítrico (ELHAI et al, 2015). Nesse sentido, estratégias específicas são realizadas com bloqueadores de canal de cálcio, antagonistas do receptor de endotelina (bosentana), análogos de prostaciclina (Iloprost), e inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil) (ENNIS et al, 2014; KORN et al, 2004; ROSTIT et al, 2013).

Outras drogas estão sendo estudadas, como o micofenolato de mofetil e rituximabe para o tratamento de acometimento cutâneo, e de tocilizumabe e abatacept para o acometimento articular, com resultados promissores (ELHAI et al, 2015). Mais recentemente, drogas com efeito anti-fibrótico (pirfenidona e nintedanib) também têm sido investigadas em estudos clínicos, principalmente para doença intersticial pulmonar (DISTLER et al, 2019; ACHARYA et al, 2020). O nintedanib, associado ou não ao micofenolato de mofetil, retarda o declínio da função pulmonar em pacientes com doença pulmonar intersticial secundária a esclerose sistêmica (DISTLER et al, 2019).

1.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) vem sendo estudado como tratamento para a esclerose sistêmica há poucas décadas (TYNDALL et al, 1997). Muito se tem avançado, tanto na escolha dos pacientes elegíveis para o procedimento, quanto nas medidas para redução da morbimortalidade inerente ao tratamento (FARGE et al, 2017; SPIERINGS et al, 2018; SNOWDEN et al, 2017).

A seleção dos pacientes mostra-se essencial para o sucesso do tratamento, sendo comprovada melhor eficácia do procedimento quando este é realizado durante a fase inflamatória da doença (SNOWDEN et al, 2017). Uma criteriosa avaliação pré TCTH se faz necessária, para determinar o padrão de acometimento da doença (difusa ou limitada), tempo de início da doença (desde o diagnóstico), a graduação da gravidade do acometimento órgão específico, além dos exames complementares: eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax, prova de função pulmonar, clearance de creatinina, títulos de anti Scl70 ou anti-topoisomerase 1 e anti centrômero (FARGE et al, 2004).

A avaliação cardiopulmonar tem especial atenção, visto que nestes aparelhos se encontram as principais causas de morbimortalidade dos pacientes com ES (DESAI et al, 2011; ELHAI et al, 2012). Devido ao risco de cardiotoxicidade das drogas

que serão utilizadas no TCTH, febre associada ao transplante, infecções neutropênicas e o uso excessivo de fluidos salinos durante o TCTH, faz-se essencial uma avaliação criteriosa para reduzir o risco e tornar o transplante uma terapia viável na relação risco-benefício (BURT et al, 2011; BURT et al, 2013). Nesse sentido, a avaliação inicial se expandiu, incluindo ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada de tórax, dosagem de BNP, eletrocardiograma de 24 horas (Holter) se história de palpitações ou alteração eletrocardiográfica, função hepática, fator anti-núcleo (FAN), hemograma e endoscopia digestiva alta em caso de anemia ou história de ectasia vascular antral gástrica (GAVE) (FARGE et al, 2017).

O TCTH consiste em quatro etapas: a) mobilização de células-tronco da medula óssea para o sangue periférico usando quimioterapia, geralmente baixas doses de ciclofosfamida e de filgrastima (G-CSF); b) aférese de células-tronco com ou sem seleção de CD34; c) fase de condicionamento, com a utilização de drogas imunoablativas em altas doses, como ciclofosfamida, globulina anti timocitária, fludarabina ou outras quimioterapias, com ou sem o uso de anticorpos monoclonais; d) infusão das células-tronco coletadas previamente (SYKES et al, 2005; SNOWDEN et al, 2018).

O objetivo do transplante é eliminar por completo, de forma não seletiva, a ação autorreativa dos linfócitos T e B através do uso de altas dose de imunossupressores durante o condicionamento e reintroduzir um novo sistema com maior tolerância, através da reinfusão das células tronco (MURARO et al, 2005; LI; SYKES, 2012). Essa ideia se traduz num reinício imunológico (do inglês, resetting imunológico), no qual se erradica um sistema imune existente, sendo substituído por um novo repertório imunológico com uma regulação imune adequada (MURARO et al, 2006). O sistema imunológico é mudado devido à depleção de células T e B autorreativas, seguido pela renovação e exportação do repertório de células T imaturas derivadas de timo pela via “de novo”, e expansão das células T reguladoras, além de aumento das células B naive e B reguladoras, promovendo uma reprogramação do sistema remanescente de um perfil pró-inflamatório para um mais auto-tolerante (ARRUDA, 2016).

Esse conceito se traduz em desfechos clínicos favoráveis, como demonstrados em estudos recentes (BURT et al, 2003; RODRIGUES et al, 2013). Estudos prospectivos, comparativos e randomizados como o ASSIST, ASTIS e SCOT, corroboram o benefício do TCTH na ES, promovendo a melhora do quadro pulmonar (DPI), do espessamento cutâneo e da sobrevida destes pacientes, superando a terapia convencional com pulsos de ciclofosfamida (BURT et al, 2011; VAN LAAR et

al, 2014; SULLIVAN et al, 2018). Uma metanálise recente demonstrou que o TCTH é superior às terapias convencionais, em especial quando se comparou o risco de morte por qualquer causa na ES, além de melhora da pele, pulmão e da qualidade de vida (SHOUVAL, 2018).

1.2.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas e microvasculatura

A lesão microvascular na ES é um processo complexo com diversos aspectos disfuncionais que ocorrem simultaneamente, interagindo entre si, a partir de células endoteliais disfuncionais, desencadeando alterações como: ativação e apoptose das células endoteliais, angiogênese e vasculogênese defeituosas, transdiferenciação de células endoteliais em mesenquimais, alteração do tônus vascular, desregulação imune, defeitos na cascata de coagulação, desregulação mastocitária e de citocinas adipocitárias, e fibrose (MOSTMANS et al, 2017).

Marcadores séricos podem ser identificados associados a cada alteração, destacando-se: na ativação das células endoteliais – E selectina, P selectina (GRUSCHWITZ et al, 1992), molécula de adesão vascular (VCAM), molécula de adesão intercelular (ICAM) (CERINIC et al, 2003), molécula de adesão juncional (JAM) (MANETTI et al, 2013) e molécula de adesão celular endotelial de plaquetas (PECAM) (RICCIERI et al, 2011); defeitos da angiogênese – foram descritos 39 marcadores em estudos prévios nessa etapa (MOSTMANS et al, 2017), sendo importante ressaltar o fator de crescimento do endotelial vascular (VEGF) (RICCIERI et al, 2011), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), metaloproteinases e seus inibidores (HUMMERS et al, 2009), ligante de quimiocinas (motivo C-X-C) - CXCL4 (VAN BON et al, 2014), CXCL8 (FURUSE et al, 2003); defeitos na vasculogênese – VEGF (RICCIERI et al, 2011), pentraxina 3 (IWATA et al, 2009), fator de crescimento epidérmico (EGF) (MANETTI et al, 2013); alteração do tônus vascular – endotelina 1 (VANCHEESWARAN et al, 1994); defeitos na cascata de coagulação e sistema complemento – trombomodulina, antígeno do fator VIII, fibrinogênio, inibidor do ativador de plasminogênio, ativador tecidual de plasminogênio, fator de Von Willebrand (HERRICK et al, 1996); desregulação imune – IL1, IL2, IL4, IL6, IFN-gama, TNF-alfa (NEEDLEMAN et al, 1992), IL8, IL33 (VETTORI et al, 2014), IL10, IL13 (HASEGAWA et al, 1997), IL15 (SUZUKI et al, 2001), IL17 (XING et al, 2013), IL18 (LIN et al, 2019), fator inibitório de migração

macrofágica (MIF) (CORALLO et al, 2015), oncostatina M (OSM) (HASEGAWA, et al 1998).

No contexto do TCTH, alguns marcadores já foram estudados, como a E-selectina, P-selectina, PDGF e VEGF, os quais se encontram aumentados na doença (IVERSEN et al 2013; DISTLER et al, 2011). Em estudo publicado em 2016, esses marcadores foram acompanhados em pacientes com ES submetidos a TCTH, tendo como resultados: pouca alteração nos níveis das selectinas; redução dos níveis de PDGF nos primeiros 6 meses pós TCTH seguida de um aumento na continuidade do seguimento; redução de VEGF após 2 anos do TCTH (MICHEL et al, 2016).

Quanto aos resultados clínicos relacionados à vasculopatia da ES, demonstrou-se melhora significativa do fenômeno de Raynaud (frequência de eventos e intensidade) e de úlceras digitais, após o TCTH (NAIR et al, 2018). No seguimento de capilaroscopia nos pacientes pós TCTH, esse benefício também foi demonstrado, com a reversibilidade do processo de lesão e perda capilar (FLEMING et al, 2008; MINIATI et al, 2009). O estímulo à angiogênese foi comprovado por biópsia cutânea dos pacientes no pós transplante, com perda da expressão de VE caderina, surgimento de mRNA para interferon alfa e para o regulador da sinalização da proteína G5 (RGS5) (FLEMING et al, 2008).

Nesse sentido, faz-se necessário o aprofundamento de pesquisas para se somar ao estudo dos efeitos do TCTH na ES, como terapia inovadora e com resultados promissores, especialmente no impacto microvascular, o qual exerce um papel central na fisiopatologia da doença. Embora o papel do TCTH sobre os aspectos fibróticos da ES estejam bastante definidos, seus efeitos sobre os aspectos vasculares são ainda pouco conhecidos. Assim, esta avaliação, servirá para entender melhor o alcance do TCTH sobre a complexa patogênese da doença. Os resultados deste estudo poderão contribuir para alterações nos protocolos de transplante, quer seja na seleção de pacientes, quer seja na alteração de pontos específicos do procedimento. Pesquisas, como esta, podem colaborar para aprofundamento do conhecimento sobre a doença e os possíveis desdobramentos terapêuticos, guiados por objetivos específicos e individualizados para cada paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar se o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas afeta os aspectos microvasculares de pacientes com esclerose sistêmica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar o perfil clínico e demográfico de pacientes com ES submetidos ao TCTH;
- Avaliar resposta clínica dos pacientes ao TCTH, específica quanto ao acometimento cutâneo e pulmonar;
- Analisar os resultados de capilaroscopias de leito ungueal realizadas no grupo de pacientes transplantados, antes e após o TCTH;
- Avaliar os marcadores séricos de lesão e ativação endotelial em pacientes com ES nos diferentes períodos pós-transplante e compará-los a um grupo controle de voluntários saudáveis;
- Correlacionar os resultados de marcadores séricos de lesão e ativação microvascular com achados cutâneos, pulmonares e de capilaroscopia;
- Comparar o perfil de marcadores de lesão e ativação microvascular nos grupos de pacientes com doença clinicamente controlada ou ativa pós-TCTH.

3 PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo longitudinal e retrospectivo, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Foram avaliados pacientes acompanhados pelo serviço de reumatologia, com o diagnóstico de esclerose sistêmica e submetidos ao TCTH, no período de novembro de 2009 a maio de 2016. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE: 71204717.6.0000.5440). Foram incluídos dados clínicos, resgatados a partir de prontuários médicos, dados de capilaroscopias, e amostras de soro e plasma, previamente armazenados em baixas temperaturas.

3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram incluídos neste estudo, 35 pacientes, os quais tinham o diagnóstico de esclerose sistêmica segundo os critérios ACR de 1980 e ACR/ EULAR de 2013, que apresentavam-se elegíveis e foram submetidas ao TCTH. Como indicações para o tratamento, o paciente deveria ter evidências de progressão de doença no período de 6 meses de seguimento, mesmo em tratamento com imunossuppressores convencionais. Especificamente, as indicações deveriam incluir piora do quadro cutâneo, com aumento no escore de Rodnan em mais do que 25% e/ou piora do quadro pulmonar intersticial, com redução da capacidade vital forçada (CVF) e/ou da difusão de monóxido de carbono (DLCO) maior do que 10%.

Como critérios de exclusão para o procedimento, podemos elencar: fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40%, capacidade vital forçada menor do que 45%, difusão de monóxido de carbono menor do que 40%, pressão sistólica de artéria pulmonar maior do que 40 mmHg, creatinina maior do que 2 mg/dl, TGO ou TGP maior do que 3 vezes o limite normal, bilirrubinas totais maior do que 2 mg/dl (excluindo doença de Gilbert), HIV ou HTLV 1 e 2 positivo, diabetes mellitus ou hipertensão arterial não controlados, história de neoplasia prévia, teste de gravidez positivo, distúrbio psiquiátrico ou deficiência cognitiva que comprometa a adesão ao

tratamento ou o entendimento do termo de consentimento, plaquetas menores do que 100.000 ou glóbulos brancos menores do que 1000/mm³.

3.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E COLETA DE DADOS

3.3.1 Transplante de células tronco hematopoiéticas

O TCTH foi realizado seguindo as etapas: mobilização de células tronco da medula óssea para o sangue periférico através da infusão de ciclofosfamida na dose de 2g/m² e filgrastima (fator estimulador de colônia de granulócitos, G-CSF); aférese das células tronco, sem seleção de células CD34+, sendo então, criopreservadas; condicionamento com imunoablação através do uso de ciclofosfamida 200 mg/kg e globulina anti timocitária (ATG) 4,5 mg/kg; infusão das células tronco previamente captadas e criopreservadas. Após essas etapas, ocorre um período de aplasia medular de aproximadamente 7 dias (destruição do sistema imuno-hematológico prévio), seguido por recuperação das contagens de hemácias, leucócitos e plaquetas, formados a partir das células infundidas. O procedimento pode ser exemplificado pela figura abaixo:

Fonte: ARRUDA, Lucas Coelho Marliere. Estudo dos mecanismos imunológicos do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com esclerose sistêmica. 2017. 93 p. Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

3.3.2 Avaliações clínicas

Os pacientes foram avaliados nos períodos pré transplante, e nos meses 6, 12, 18, 24, 30 e 36 pós-transplante. Em cada avaliação, os pacientes foram submetidos a exame clínico, coleta de exames laboratoriais, realização de tomografia computadorizada de tórax, espirometria com avaliação de DLCO e ecocardiograma. No exame clínico, além do exame médico completo, foi avaliado escore de Rodnan modificado (CLEMENTS et al, 2000), realizada capilaroscopia periungueal (prévia ao transplante e aos 6 e 12 meses após o transplante), e anotadas possíveis alterações vasculares como fenômeno de Raynaud, úlceras digitais e telangectasias (no pré-transplante). Nos exames laboratoriais, foram incluídos: hemograma, ureia, creatinina, PCR, VHS, FAN, anti-Scl70. Em cada consulta, amostras de sangue foram colhidas e processadas imediatamente em laboratório, para separação de plasma e soro, a seguir criopreservadas em baixas temperaturas (-80 °C).

Amostras de sangue foram colhidas também de um grupo controle, composto por 10 indivíduos saudáveis, com separação e criopreservação de soro e plasma.

3.3.3 Marcadores séricos/ plasmáticos de endotélio

Os marcadores de lesão e ativação endotelial foram dosados a partir das amostras de soro e plasma, provenientes de pacientes e controles saudáveis, previamente colhidas e armazenadas. Foram avaliados os seguintes marcadores: IL6, IL18, fator de von Willebrand, CXCL4, CXCL8, E selectina, P selectina, trombomodulina, endotelina 1, pentraxina 3, VEGFA, EGF, VCAM1, ICAM1.

As análises foram realizadas por meio do ensaio de Luminex (Magnetic Luminex Assay, R&D System Inc., Minnesota, EUA). As proteínas de cada curva padrão (7 curvas padrão) foram reconstituídas em 250 µL de calibrador diluent RD6-52 e incubadas por 15 minutos sob agitação leve. Após a incubação, foram adicionados 100 µL de cada curva padrão e 300 µL de calibrador diluent RD6-52 (volume final de 1000 µL), estabelecendo o ponto inicial da curva, a partir do qual foi realizada uma diluição seriada (1:3). As micropartículas de captura foram diluídas em diluent RD2-1 (500 µL de micropartícula e 5000 µL de diluente), os anticorpos biotinilados também foram diluídos em diluent RD2-1 (500 µL de anticorpos e 5000 µL

de diluente) e a estreptavidina-PE em wash buffer (220 µL de estreptavidina e 5035 µL de tampão). As amostras foram diluídas 2 vezes em calibrador diluent RD6-52 (30 µL de amostra e 30 µL de tampão). Um total 50 µL das micropartículas, 50 µL da curva padrão ou 50 µL de cada amostra foram pipetados por poço e a placa foi incubada por 2 horas em 800 rpm, na temperatura ambiente e protegida da luz em uma placa de 96 poços. Após a incubação, a placa foi colocada em um magneto (permitindo que as micropartículas magnéticas ficassem presas) para a realização de 3 lavagens com 100 µL de wash buffer. A placa foi retirada do magneto, 50 µL de anticorpos biotinilados foram adicionados em cada poço e novamente a placa foi incubada por 1 hora a 800 rpm, a temperatura ambiente e protegida da luz. A placa foi lavada 3 vezes com 100 µL de wash buffer, 50 µL de estreptavidina-PE foram adicionados em cada poço e a placa foi incubada por 30 minutos à 800 rpm, temperatura ambiente e protegida da luz. A placa foi lavada 3 vezes com 100 µL de wash buffer, 100 µL wash buffer foram adicionados em cada poço, a placa foi incubada por 2 minutos à 850 rpm e colocada no aparelho (Bio-Plex 200) para a leitura.

3.3.4 Avaliações capilaroscópicas

O exame de capilaroscopia foi realizado através da análise do leito ungueal dos pacientes com esclerose sistêmica selecionados para o TCTH. A avaliação foi feita através de um estereomicroscópio (Olympus, EUA), em ambiente climatizado (20-22 graus Celsius), sendo colocada uma gota de óleo de imersão sobre as áreas a serem avaliadas (foram avaliados 8 dedos, sendo excluídos os polegares). O exame permite uma avaliação global do leito ungueal, com registro de parâmetros qualitativos e quantitativos, como o número de alças, número de capilares dilatados, desvascularização, presença de micro-hemorragias e de capilares disformes (enovelados, tortuosos, em arbusto). O exame foi feito pela Dra. Daniela Moraes, reumatologista, com treinamento para realização e interpretação dos resultados.

3.3.5 Reativações pós transplante

A avaliação de recaídas dos pacientes durante o seguimento pós transplante foi definida pela presença de pelo menos um dos seguintes critérios: aumento de 25%

do escore de Rodnan a partir da melhor pontuação atingida pelo paciente; declínio da capacidade vital forçada em 10%; instalação de crise esclerodérmica renal; início de nutrição parenteral; reinício de medicação imunossupressora.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise exploratória de dados através de medidas de posição central, medidas de dispersão e gráficos box-plot para as variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas estão apresentadas considerando as frequências absolutas e relativas.

As comparações entre os grupos transplante e controle, para as variáveis sexo e idade, foram realizadas considerando o teste exato de Fisher e o teste t Student. O teste de Wilcoxon para amostras independentes foi utilizado para comparar os grupos em relação as laboratoriais no período pré-tratamento.

Para verificar o efeito do tempo em relação as variáveis laboratoriais e clínicas foram realizados modelos de regressão linear de efeitos mistos, onde as medidas repetidas de cada paciente foram consideradas como efeito aleatório e o tempo como efeito fixo. As comparações entre os tempos foram desempenhadas utilizando os contrastes ortogonais. O ajuste do modelo foi verificado através da análise de resíduos.

A variável recaída (sim ou não) foi considerada como covariável neste modelo de regressão linear de efeitos mistos, sendo que as medidas repetidas dos pacientes ao longo do tempo foram consideradas como efeitos aleatórios. As comparações entre os tempos foram desempenhadas utilizando os contrastes ortogonais. O ajuste do modelo foi verificado através da análise de resíduos.

Para verificar a correlação entre as variáveis em estudo, estimou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Varia de -1 até 1, sendo que valores próximos de 0 indicam que não existe uma relação entre duas variáveis quantitativas. Valores próximos de 1 ou -1 indicam forte correlação.

As análises foram realizadas utilizando os programas SAS versão 9.4 e o programa R versão 3.5.3

4 RESULTADOS

Os 35 pacientes selecionados para o estudo foram avaliados quanto às suas características qualitativas: cor da pele, achados de vasculopatia presentes ao exame clínico prévios ao transplante (telangectasias, úlceras digitais, cicatrizes estelares, fenômeno de Raynaud), histórico de uso de imunossupressores (antes e após 2 anos de seguimento), achados típicos da doença à manometria esofágica e à tomografia computadorizada de tórax, esta última com presença de doença pulmonar intersticial. Tais achados são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1. Distribuição das variáveis qualitativas em relação aos dados clínicos para os pacientes do grupo transplante.

	Transplante	
	N	%
Cor da pele		
B	30	85
Pa	4	11
Pr	1	2
Achados de Vasculopatia		
NÃO	2	5
SIM	33	94
Uso de Imunossupressor prévio		
NÃO	2	5
SIM	33	94
Uso de imunossupressor após 2 anos		
NÃO	30	88
SIM	4	11
TC - Achados típicos prévios		
NÃO	6	17
SIM	29	82
Manometria - Achados típicos prévios		
SIM	28	100

B: branca; Pa: parda; Pr: preta; TC: tomografia computadorizada de tórax

Figura 1. Variáveis qualitativas em relação aos dados clínicos para os pacientes do grupo transplante

B: branca; Pr: preta; Pa: parda; TC: tomografia computadorizada de tórax

A maioria dos pacientes se identificava como cor de pele branca (85,71%), e apresentava achados de vasculopatia prévios ao procedimento (94,29%). Com relação aos imunossupressores, notou-se uma redução no uso destes de 94,29% para 11,76% entre os períodos “pré transplante” e “2 anos pós transplante”. Apresentavam à tomografia de tórax, alterações típicas da doença 82,86% dos pacientes, e todos os pacientes (100%) que realizaram manometria esofágica, apresentaram alterações típicas da doença.

A distribuição dos dados clínicos quantitativos prévios dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea contém as variáveis: tempo entre diagnóstico e tratamento (em anos), medidas de função pulmonar (CVF, DLCO), capacidade pulmonar total (TLC), função renal (ureia, creatinina, proteinúria de 24 horas), fator anti-núcleo (FAN), anti escleroderma (anti Scl70), hemograma (hemoglobina, glóbulos brancos e plaquetas), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), e achados ao ecocardiograma como a fração de ejeção (FE), pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP), e a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE). A descrição dos dados se faz com média, mediana, desvio padrão, valores de primeiro e terceiro quartis (Q1 e Q3), e valores mínimos e máximos. Conforme demonstrado pela Tabela 2.

Tabela 2 - Dados quantitativos dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
Tempo desde diagnóstico	35	2,99±3,01	2	1	4	0,5	14
CVF	34	73,47±19,47	72	59	89	36	119
DLCO	34	75,68±20,7	72	60	90	47	122
TLC	25	81,48±19,62	80	68	88	46	133
CR	35	0,69±0,18	0,7	0,56	0,8	0,23	1,23
UR	35	26,91±7,48	27	21	33	16	42
PROT 24h	25	138,11±144,61	128	79	172	0,5	740
FAN	35	671,43±253,88	800	800	800	0	800
ANTI SCL70	35	135,43±89,61	200	3,8	200	0	200
HB	35	12,42±1,55	12,7	11,4	13,3	9,3	15,5
GB	35	7625,71±3140,1	7100	5600	9400	1300	15400
PLQ	35	287342,9±87874,56	284000	228000	345000	128000	469000
VHS	35	21,49±14,6	20	11	29	4	63
PCR	34	1,2±1,5	0,51	0,25	1,44	0,04	5,84
PSAP	6	28±2,97	27	26	30	25	33
TAPSE	17	21,82±2,79	21	21	23	17	27
FE	35	69,46±4,75	69	66	72	62	83

N: número de indivíduos; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão de monóxido de carbono; TLC: capacidade pulmonar total; CR: creatinina; UR: uréia; PROT 24h: proteinúria 24 horas; FAN: fator anti-núcleo; ANTI SCL70: anti escleroderma; HB: hemoglobina; GB: glóbulos brancos; PLQ: plaquetas; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE: excursão sistólica tricúspide no plano anular; FE: fração de ejeção

A comparação entre as características (sexo e idade) dos grupos controle e transplante é demonstrada na Tabela 3. Foi utilizado o teste exato de Fisher na análise de sexo, com $p > 0,05$, denotando que não houve diferença, quanto a esta variável, entre os grupos. Na análise de idade, foi empregado o teste t de Student, com $p < 0,05$, mostrando diferença entre os grupos, neste quesito.

Tabela 3 - Sexo e idade dos grupos controle e transplante.

	Grupo		P-valor
	Controle	Transplante	
Sexo			0,5826
F	9 (90,00)	29 (82,86)	
M	1 (10,00)	6 (17,14)	
Idade	28,80 (4,94)	35,91 (9,76)	0,0038

F: feminino, M: masculino

Achados de lesão e ativação endotelial analisados pré transplante (IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, pentraxina 3, E-selectina, trombosmodulina, P-selectina, CXCL4, VCAM1, ICAM1, endotelina 1, IL18) nos grupos controle e transplante. Análise descritiva com média, mediana, desvio padrão, valores de primeiro e terceiro quartis, e valores mínimos e máximos. Utilizado o método de Wilcoxon para amostras independentes para comparação entre os grupos, apresentando uma diferença nas variáveis: IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, E-selectina, P-selectina, VCAM1, e endotelina 1. Não houve diferença nas variáveis: pentraxina 3, trombosmodulina, CXCL4, ICAM1 e IL18 ($p>0,05$). Esses achados são demonstrados pela Tabela 4 e na Figura 2.

Tabela 4 - Marcadores de lesão/ ativação endotelial analisados pré transplante

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo	P-valor*
Controle	IL6	10	17,64±2,38	17,21	16,2	18,62	14,1	22,22	0,00073
Transplante	IL6	22	35,67±40,98	24,6	20,96	30,54	14,66	212,5	
Controle	vWFA2	10	414,64±60,82	403,85	386,86	443,82	325,84	545,34	0,00054
Transplante	vWFA2	22	569,37±132,86	531,49	509,14	625,6	386,86	994,46	
Controle	CXCL8	10	22,11±4,02	21,33	19,12	26	15,66	28,36	0,00046
Transplante	CXCL8	22	272,7±1093,09	32,56	24,62	47,48	22,38	5166	
Controle	EGF	10	129,41±70,29	157,7	53,92	192,04	22,58	198,76	0,009786
Transplante	EGF	22	237,89±108,62	236,53	153,64	310,56	21,16	485,26	
Controle	VEGFA	10	79,99±24,55	81,62	65,2	88,8	47,88	134,08	0,003875
Transplante	VEGFA	22	142,29±71,22	117,92	88,8	185,78	65,2	344,66	
Controle	Pentraxin3	10	935,89±791,57	850,93	330,82	1524,54	50,86	2552	0,07855
Transplante	Pentraxin3	22	2379,51±3040,53	1719,45	783,06	2640	71	14696	
Controle	Eselectin	10	18315,8±7981,06	18159	11616	20820	8826	34846	0,001852
Transplante	Eselectin	22	38396,91±19086,27	34846	26476	50834	9782	86270	

Grupo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo	P-valor*
Controle	Thrombomodulin	10	3839,6±1805,95	3679	2498	4516	2068	8308	0,08387
Transplante	Thrombomodulin	22	4683,27±1516,84	4444	3232	5794	2542	7890	
Controle	Pselectin	10	30420±8188,91	30003	21650	36392	20212	44140	0,00015
Transplante	Pselectin	22	62116,73±20999,28	61878	49760	75444	20918	105946	
Controle	CXCL4	10	6244249,6±7035560,4	4102165	1958796	8152302	665366	24303608	0,5349
Transplante	CXCL4	22	6359961,9±4878114,5	4593329	3279720	9405942	1709758	22653340	
Controle	VCAM1	10	497521,4±235479,44	446529	332058	501342	310024	1123366	0,00079
Transplante	VCAM1	22	1027997,6±553704,75	914240	706700	1162602	294462	2474296	
Controle	ICAM1	10	320298,6±247013,06	239230	213776	373460	80356	951796	0,2722
Transplante	ICAM1	22	436734,55±340370,19	329908	217476	530974	84604	1356932	
Controle	Endothelin1	10	18,86±1,81	19,01	18,5	19,96	15,58	21,52	0,00033
Transplante	Endothelin1	22	22,89±2,72	23,24	20,62	24,28	17,6	28,72	
Controle	IL18	10	204,69±83,15	205,52	173,08	270,44	58,66	321,08	0,4276
Transplante	IL18	22	248,54±124,27	235,77	179,12	294,68	44,98	627,14	

IL= interleucina; vWFA2 = fator de von Willebrand; CXCL = ligante de quimiocinas (motivo C-X-C); EGF= fator de crescimento epidérmico; VEGFA= fator de crescimento do endotelial vascular; VCAM= molécula de adesão vascular; ICAM= molécula de adesão intercelular

Figura 2 - Marcadores de lesão e ativação endotelial analisados pré transplante

IL= interleucina; vWFA2 = fator de von Willebrand; CXCL = ligante de quimiocinas (motivo C-X-C); EGF= fator de crescimento epidérmico; VEGFA= fator de crescimento do endotelial vascular; VCAM= molécula de adesão vascular; ICAM= molécula de adesão intercelular

Quanto aos dados clínicos do grupo transplante avaliados nos tempos - pré transplante, e nos meses pós transplante (6, 12, 18, 24 e 36) - as variáveis descritas são: provas de atividade inflamatória (VHS, PCR), hemograma (hemoglobina, glóbulos brancos e plaquetas), função renal (ureia, creatinina), auto anticorpos (FAN e anti Scl70), medidas de espirometria (CVF, DLCO, TLC), e achados ao ecocardiograma (PSAP, TAPSE, FE). Anexo 1.

Esses dados foram comparados nos diversos tempos, como demonstrados no Anexo 2 e na Figura 3. Com relação às provas de atividade inflamatória (VHS e PCR), evidenciou-se uma queda nos valores nos primeiros 6 meses após transplante, e mantendo com níveis estáveis após. Quanto ao hemograma, foram evidenciadas alterações pontuais, como o aumento de hemoglobina entre o pré transplante quando comparado aos tempos 12, 24 e 36 meses pós, e a queda de glóbulos brancos e plaquetas entre a dosagem pré e 6 meses pós, com estabilização nos demais tempos. No acompanhamento da função renal, a ureia não variou no tempo e a creatinina apresentou elevação no tempo de 6 meses pós transplante, com estabilização após. Quanto aos auto-anticorpos (FAN e anti Scl 70), notou-se queda nos valores no tempo de 6 meses pós transplante em ambos, e o FAN com nova queda entre os tempos de 6 meses e 12 meses. Após esses períodos de queda nos valores, os níveis se mantiveram estáveis. Na avaliação da função pulmonar (CVF, DLCO e TLC), os valores se mantiveram estáveis. Alterações pontuais foram evidenciadas no seguimento de ecocardiograma, como a queda do TAPSE na comparação entre os tempos pré e 24 meses pós, e a queda da FE quando se comparou o pré transplante com os tempos 18, 24 e 36 meses pós.

Figura 3 - Comparações entre os tempos para as variáveis clínicas e laboratoriais

AntTrat: antes do tratamento; M:meses; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; HB: hemoglobina; GB: glóbulos brancos; PLQ: plaquetas; CR: creatinina; UR: uréia; FAN: fator anti-núcleo; ANTI SCL: anti escleroderma; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão de monóxido de carbono; TLC: capacidade pulmonar total; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE: excursão sistólica tricúspide no plano anular; FE: fração de ejeção.

Quanto aos dados dos marcadores de lesão endotelial (IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, pentraxina 3, E-selectina, trombomodulina, P-selectina, CXCL4, VCAM1, ICAM1, endotelina 1, IL18), foram descritos nos tempos: pré transplante e nos meses 6,12,18, 24, 30 e 36 meses pós transplante. A descrição se faz com média, mediana, desvio padrão, valores de primeiro e terceiro quartis (Q1 e Q3), e valores mínimos e máximos, como representado no Anexo 3. E a comparação nos diferentes tempos representada no Anexo 4 e na Figura 4.

Figura 4. Comparações entre os tempos para os marcadores de lesão endotelial

Anttrat= antes do tratamento; M=meses; IL= interleucina; vWFA2 = fator de von Willebrand; CXCL= ligante de quimiocinas (motivo C-X-C); EGF= fator de crescimento epidérmico; VEGFA= fator de crescimento do endotelial vascular; VCAM= molécula de adesão vascular; ICAM= molécula de adesão intercelular

Quando os níveis são comparados nos pré e pós transplante, observa-se que, de forma geral não há diferença entre os períodos, exceto em alguns pontos específicos da avaliação. Com relação a IL6, CXCL8, EGF, VEGFA, P-selectina, CXCL4, VCAM1, endotelina 1 não houve alterações estatisticamente significantes, durante o período analisado. Alterações pontuais foram encontradas em algumas substâncias, como: a queda do fator de Von Willebrand entre os tempos pré e 12 meses pós, e o aumento entre os tempos 12 e 36 meses pós; queda de pentraxina 3 quando comparados os tempos pré e 30 meses; aumento de E-selectina entre os tempos 6 e 24 meses pós; aumento de trombosmodulina quando comparados os tempos pré e 6 meses pós e, a queda entre os tempos 6 e 18 meses; aumento de ICAM entre os tempos 24 e 30 meses pós; e aumento de IL18 quando comparados os tempos 6 e 24 meses pós, 6 e 36 meses pós, e 12 e 14 meses pós.

Com relação, aos achados de espessamento cutâneo, encontramos uma melhora nos valores de escore de Rodnan no seguimento dos pacientes. A melhora foi observada em todos os períodos com relação ao tempo pré transplante ($p < 0,0001$). Os resultados positivos se mantiveram nos meses subsequentes quando comparamos os tempos “6 meses” com “30 meses” e “36 meses”, e o tempo “12 meses” com os mesmos “30 meses” e “36 meses”. (Tabela 5 e Gráfico 1).

Tabela_5. Comparações entre os tempos em relação a variável escore de Rodnan.

Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
		LI	LS	
AntTrat - 6M	6,214	4,636	7,793	0,001
AntTrat - 12M	6,143	4,564	7,721	0,001
AntTrat - 18M	7,480	5,833	9,126	0,001
AntTrat - 24M	7,586	5,937	9,236	0,001
AntTrat - 30M	8,646	7,000	10,293	0,001
AntTrat - 36M	9,075	7,429	10,722	0,001
6M - 12M	-0,071	-1,650	1,507	0,929
6M - 18M	1,266	-0,381	2,912	0,131
6M - 24M	1,372	-0,278	3,022	0,103
6M - 30M	2,432	0,786	4,079	0,004
6M - 36M	2,861	1,214	4,507	0,001
12M - 18M	1,337	-0,310	2,983	0,111
12M - 24M	1,443	-0,206	3,093	0,086
12M - 30M	2,504	0,857	4,150	0,003
12M - 36M	2,932	1,286	4,579	0,001
18M - 24M	0,107	-1,577	1,790	0,901
18M - 30M	1,167	-0,514	2,847	0,173
18M - 36M	1,595	-0,085	3,276	0,063
24M - 30M	1,060	-0,624	2,744	0,216
24M - 36M	1,489	-0,195	3,172	0,083
30M - 36M	0,429	-1,252	2,109	0,616

AntTrat = antes do tratamento; M= meses; IC= intervalo de confiança; LI= limite inferior; LS= limite superior

Gráfico 1. Escore de Rodnan nos diversos tempos

AntTrat = antes do tratamento; M= meses; N: número de pacientes

Na avaliação de capilaroscopia dos pacientes submetidos ao tratamento, foi evidenciada melhora do padrão de acometimento como demonstrado pelo Anexo 5, Tabela 6 e Figura 5. Evidenciamos a diminuição de deleção e aumento no número de alças e enovelados, quando comparados os tempos pré e 12 meses pós transplante, o que demonstra a redução nas áreas de desertificação e aumento da rede capilar local. Encontramos também, uma redução número de megacapilares na comparação neste mesmo período (pré e 12 meses pós), o que traduz uma melhora na arquitetura capilar.

Figura 5. Comparações entre os tempos para as variáveis de capilaroscopia

Pré = antes do tratamento; M= meses; tempocat= tempo transcorrido.

Tabela 6. Comparações entre os tempos em relação as variáveis de capilaroscopia.

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
			LI	LS	
Deleção	pre - 6M	0,470	-0,171	1,111	0,141
	pre - 12M	0,560	-0,081	1,201	0,083
	6M - 12M	0,090	-0,551	0,731	0,772
Alças	pre - 6M	-1,790	-2,942	-0,638	0,004
	pre - 12M	-2,250	-3,402	-1,098	0,001
	6M - 12M	-0,460	-1,612	0,692	0,413
Enovelados	pre - 6M	-0,100	-0,258	0,058	0,200
	pre - 12M	-0,140	-0,298	0,018	0,079
	6M - 12M	-0,040	-0,198	0,118	0,601
Megacapilares	pre - 6M	0,520	0,186	0,854	0,004
	pre - 12M	0,500	0,166	0,834	0,006
	6M - 12M	-0,020	-0,354	0,314	0,901
Hemorragias	pre - 6M	-0,620	-1,572	0,332	0,188
	pre - 12M	-0,020	-0,972	0,932	0,965
	6M - 12M	0,600	-0,352	1,552	0,202
Arbustos	pre - 6M	-0,160	-0,375	0,055	0,136
	pre - 12M	-0,150	-0,365	0,065	0,161
	6M - 12M	0,010	-0,205	0,225	0,923
Ectasiados	pre - 6M	-0,650	-1,955	0,655	0,309
	pre - 12M	0,300	-1,005	1,605	0,635
	6M - 12M	0,950	-0,355	2,255	0,144

Pré = antes do tratamento; M= meses.

Realizada a correlação entre os achados clínicos (Rodnan, CVF, DLCO, achados da capilaroscopia) com os marcadores de lesão e ativação endotelial (IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, pentraxina 3, E-selectina, trombomodulina, P-selectina, CXCL4, VCAM1, ICAM1, endotelina 1, IL18), através do coeficiente de Spearman. Na análise deste coeficiente, quanto mais o valor se aproxima de 1 ou -1, mais forte será a correlação entre as variáveis analisadas, sendo maior que 0,5 considerada moderada e maior que 0,8, forte. Valores menores que 0,3 (mais próximos de 0) não indicam correlação. Nesse contexto, a Tabela 7 e a Figura 6, demonstram os achados. Na Tabela 7, encontram-se em negrito os resultados acima de 0,3 (correlações moderadas e fortes). Na Figura 6, observamos que quanto mais escuro a cor, maior será a correlação. Para os achados de capilaroscopia (deleção, alças, enovelados, megacapilares, hemorragia, arbusto e ectasiado), as

correlações mais relevantes (moderadas) evidenciadas foram: inversamente proporcional entre “alças” e “CXCL4”, na qual quanto maior o valor de alças, menor o valor de CXCL4; “ectasiado” e “ICAM1” também inversamente proporcionais; e diretamente proporcional entre “ectasiado” e “endotelina”, “E-selectina” e “megacapilares”, “E-selectina” e “hemorragia”, e “E-selectina” e “ectasiado”, ou seja, quanto mais o valor de de uma variável, maior também será o valor da outra. Para o escore de Rodnan, foram encontradas: correlações moderadas e fortes, diretamente proporcionais com o fator de von Willebrand, CXCL8, CXCL4, P-selectina, E-selectina e endotelina; correlação moderada inversamente proporcional, com VCAM. Nos achados pulmonares (CVF e DLCO): correlações moderadas e fortes, diretamente proporcionais entre “CVF” e “P-selectina”, “CVF” e “ICAM1”, “CVF” e “EGF”, “DLCO” e “P-selectina”, “DLCO” e “E-selectina”, e “DLCO” e “ICAM1”; correlações moderadas, inversamente proporcionais entre “CVF” e “CXCL4”, “CVF” e “VCAM”, “CVF” e “IL18”.

Tabela 7. Estimativas do coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis

	IL_6	vWFA2	CXCL8	EGF	VEGFA	Pentraxina	E_Selectina	Trombomodulina	P_selectina	CXCL4	VCAM	ICAM1	Endotelina_1	IL18
<u>Delecao</u>	-0,103	0,032	0,351	0,025	-0,245	-0,235	-0,014	-0,097	0,147	0,329	-0,472	0,219	0,041	-0,343
<u>Alcas</u>	0,043	-0,138	-0,347	-0,202	0,146	0,201	-0,088	0,301	-0,347	-0,531	0,391	-0,067	-0,146	0,135
Enovelados	0,194	0,069	0,145	-0,009	0,326	0,400	-0,141	0,361	-0,174	-0,074	0,105	-0,030	0,012	-0,132
<u>Megacapilares</u>	-0,107	0,273	0,093	-0,131	-0,332	-0,152	0,731	-0,283	0,390	0,101	0,131	-0,062	0,314	0,197
Hemorragia	0,286	0,334	0,196	-0,010	-0,144	0,244	0,513	0,092	0,350	-0,016	0,040	-0,411	0,467	0,116
Arbusto	0,198	0,109	0,129	0,457	0,306	0,019	-0,277	0,106	-0,061	0,217	-0,127	0,046	0,181	-0,265
<u>Ectasiado</u>	0,459	0,569	0,296	0,115	-0,099	0,356	0,770	-0,225	0,444	-0,006	-0,012	-0,579	0,580	0,389
Rodnan	0,402	0,541	0,761	0,524	0,012	-0,030	0,147	-0,206	0,800	0,577	-0,549	-0,201	0,500	-0,068
CVF	-0,400	0,051	0,051	0,667	0,100	-0,600	-0,103	0,100	0,700	-0,600	-0,500	0,900	0,100	-0,700
DLCO	-0,200	-0,154	0,051	0,975	0,200	-0,200	-0,051	0,200	0,900	-0,200	-0,200	0,800	0,000	-0,100

Valores em negrito: coeficientes significativos (maiores que 0,3). Indicativo de alguma correlação entre as variáveis, a qual pode ser: leve (0,3-0,5), moderada (0,51-0,8) ou forte (0,81-1,0); IL= interleucina; vWFA2 = fator de von Willebrand; CXCL = ligante de quimiocinas (motivo C-X-C); EGF= fator de crescimento epidérmico; VEGFA= fator de crescimento do endotelial vascular; VCAM= molécula de adesão vascular; ICAM= molécula de adesão intercelular; CVF= capacidade vital forçada; DLCO= difusão de monóxido de carbono.

Figura 6. Correlação entre as variáveis em estudo

IL= interleucina; vWFA2 = fator de von Willebrand; CXCL = ligante de quimiocinas (motivo C-X-C); EGF= fator de crescimento epidérmico; VEGFA= fator de crescimento do endotelial vascular; VCAM= molécula de adesão vascular; ICAM= molécula de adesão intercelular; CVF= capacidade vital forçada; DLCO= difusão de monóxido de carbono.

No seguimento dos pacientes pós transplante, conforme os critérios estabelecidos, 7 (20%) pacientes apresentaram reativação/progressão da doença. Desses, dois indivíduos apresentaram piora pulmonar (5,7%), tendo um utilizado micofenolato de mofetil e o outro rituximabe. Os outros 5 pacientes apresentaram piora cutânea, retomando uso de metotrexate em algum momento do acompanhamento (14,3%). Nestes 5 pacientes, a indicação do transplante não havia sido cutânea. Durante o período avaliado, no grupo de pacientes transplantados,

houve 1 óbito. Este óbito ocorreu 13 meses após o procedimento, por progressão da doença, em decorrência de complicações infecciosas (pneumonia e infecção urinária) e crise renal esclerodérmica.

O conjunto de pacientes transplantados foi, a seguir, dividido em 2 subgrupos, de acordo com a resposta clínica ao transplante: grupo remissão e grupo recaída. Os subgrupos foram comparados quanto ao envolvimento pulmonar (CVF, DLCO, TLC), cutâneo (escore de Rodnan) e marcadores de lesão endotelial (IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, E-selectina, P-selectina, VCAM1, endotelina 1, pentraxina 3, trombosmodulina, CXCL4, ICAM1 e IL18). Em nenhuma das variáveis houve diferença estatística, podendo-se concluir que não houve diferença entre os subgrupos em relação aos aspectos avaliados. Esta conclusão pode ser demonstrada pela Figura 7 e Figura 8.

Figura 7. Comparação entre os grupos remissão e recaída, em relação à resposta pulmonar e cutânea

Pré: antes do tratamento; M= meses; AUC: área sob a curva.

Figura 8 - Comparação entre os grupos remissão e recaída, com relação aos marcadores de lesão e ativação endotelial

Pré= antes do tratamento; AUC= área sob a curva; IL= interleucina; vWFA2 = fator de von Willebrand; CXCL = ligante de quimiocinas (motivo C-X-C); EGF= fator de crescimento epidérmico; VEGFA= fator de crescimento do endotelial vascular; VCAM= molécula de adesão vascular; ICAM= molécula de adesão intercelular; Pentrax3= pentraxina3.

5 DISCUSSÃO

A experiência com TCTH vem, há algumas décadas, sendo estudada por centros internacionais e nacionais. Em nossa instituição, essa investigação tem sido conduzida pela Unidade de Terapia Imunológica do Hospital das Clínicas FMRP-USP, com apoio do Centro de Terapia Celular, Hemocentro de Ribeirão Preto. Iniciado em outubro de 2000, o grupo de Ribeirão Preto, liderado pelo saudoso Professor Doutor Júlio Voltarelli, realizou seu primeiro transplante para doenças autoimunes em junho de 2001, com foco inicial em formas graves de lúpus eritematoso sistêmico (LES), ES e esclerose múltipla refratárias aos tratamentos convencionais, além de outras doenças autoimunes como o diabetes mellitus tipo 1. Desde então, o grupo vem produzindo e avançando, em colaboração com centros internacionais de pesquisa, focados no potencial terapêutico do TCTH.

O TCTH, utilizado como opção de tratamento para ES, vem há anos ganhando espaço na discussão sobre a doença. O impacto desta alternativa terapêutica foi demonstrado através de estudos relevantes como o ASSIST, ASTIS E SCOT, superando a terapia convencional, em especial quando analisado a melhora na qualidade de vida e sobrevida, além da fibrose cutânea e da doença pulmonar intersticial (BURT et al, 2011; VAN LAAR et al, 2014; SULLIVAN et al, 2018).

A fibrose cutânea, característica marcante da doença, é avaliada através do escore modificado de Rodnan, o qual é uma ferramenta rotineiramente utilizada nos estudos, sendo útil para quantificar e graduar o acometimento da pele, bem como indicar melhora ou progressão da doença (CLEMENTS et al, 2000). É muito bem documentada a melhora cutânea dos pacientes após o TCTH, como comprovada numa metanálise de 2018 (SHOUVAL et al, 2018). Nosso estudo corroborou estes resultados, sendo observada uma melhora sustentada e progressiva do escore de Rodnan dos pacientes com ES submetidos aos TCTH, acompanhados semestralmente até o período de 3 anos pós transplante.

Quanto à doença pulmonar intersticial, uma das principais indicações para o TCTH, o presente estudo mostrou estabilização dos parâmetros de função pulmonar no decorrer do seguimento, através da avaliação de CVF, TLC e DLCO. Os principais ensaios clínicos fase 2 e 3 (ASSIST, ASTIS e SCOT), compararam o TCTH com terapia convencional com doses endovenosas de ciclofosfamida. Os resultados

destes estudos indicaram uma superioridade do tratamento com transplante, sumarizados através de uma metanálise de 2018, na qual se conclui que houve melhora nos níveis de CVF após 1 a 2 anos do tratamento (EYRAUD et al, 2018).

Em nosso estudo, mostramos ainda que o uso de imunossupressores caiu de 94,29% para 11,76% quando analisados os períodos pré-transplante e 2 anos pós transplante. Esse achado foi encontrado de forma similar no estudo SCOT, no qual demonstrou superioridade do TCTH na redução de retorno ao uso de imunossupressores, quando comparado à terapia convencional com ciclofosfamida (SULLIVAN et al, 2018). Em estudo recente mostrou-se a relevância do tratamento, impactando positivamente na melhora da qualidade de vida e capacidade física dos pacientes (COSTA-PEREIRA et al, 2020). Os dados encontrados são úteis para fortalecer a indicação de TCTH, com melhora na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo de forma sustentada a quantidade de imunossupressores utilizados após o tratamento.

A mortalidade relacionada ao TCTH vem caindo na medida em que as pesquisas acerca do procedimento avançam e em que os centros vão adquirindo experiência no manejo dos pacientes esclerodérmicos transplantados (FARGE et al, 2004). Esse avanço na terapia justifica-se pela melhor seleção dos pacientes, os quais devem estar num momento que pode ser definido como “janela de oportunidade”. Esse período se refere ao espaço de tempo no qual o paciente se encontra com a doença em piora, contudo não tão avançada que o risco do procedimento supere o benefício. Para essa melhor seleção, utilizamos os critérios de exclusão, minimizando os riscos para o paciente (RODRIGUES, et al 2013). Um dos avanços mais importantes relacionados à seleção dos pacientes se deu quanto à melhor avaliação cardiológica dos candidatos ao transplante (FARGE et al, 2017). Nosso estudo comprovou a eficácia dessa estratégia, não tendo nenhum óbito relacionado ao procedimento, dentre os pacientes acompanhados. O único óbito ocorreu 13 meses após o TCTH, por progressão da doença.

A esclerose sistêmica se constitui em processos fisiopatológicos que envolvem um conjunto de fatores que interagem entre si, tendo a lesão vascular disseminada e a ativação imune um papel central, e que culmina com fibrose tecidual (VARGA; ABRAHAM, 2007). Nesse contexto, a vasculopatia se apresenta como evento primordial na doença, presente desde os primeiros momentos até as complicações

mais tardias (MATUCCI-CERINIC; KAHALEH; WIGLEY, 2013). Esse destaque quanto às evidências do envolvimento da vasculopatia na ES foi comprovado neste estudo, demonstrado seja pelas alterações vistas ao exame físico, como telangectasias, úlceras digitais e fenômeno de Raynaud, seja através de exames complementares como a capilaroscopia e dosagem de marcadores de lesão microvascular.

Achados típicos da doença vistos à capilaroscopia como megacapilares, hemorragias, áreas avasculares e neovascularização de vasos mal formados (LARCHER et al, 1998), demonstram o caráter de vasculopatia da ES (KAHALEH, 2004). A avaliação de evolução da capilaroscopia no contexto de TCTH, foi inicialmente realizada por um estudo norte americano de 2008, que mostrou melhora do padrão de acometimento dos pacientes (FLEMING et al, 2008) e depois por um estudo italiano de 2009 (MINIATI et al, 2009) que evidenciou superioridade do TCTH em relação ao tratamento convencional com ciclofosfamida quanto à reversibilidade das alterações vistas na capilaroscopia. Em consonância com os dados de literatura, nosso estudo encontrou uma melhora do padrão de acometimento dos pacientes. Esse achado denota o potencial de melhora e reversibilidade do dano microvascular que a terapia pode exercer.

Os achados de dano vascular puderam ser demonstrados em nosso estudo, quando comparamos os pacientes com ES, ainda na condição de candidatos ao transplante (fase pré-transplante), com o grupo controle de voluntários saudáveis. Observamos o aumento, na maioria dos marcadores de injúria endotelial (IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, E-selectina, P-selectina, VCAM1, e endotelina 1) no grupo de doentes, enquanto que pentraxina 3, trombosmodulina, CXCL4, ICAM1 e IL18, não foram diferentes entre os grupos. O achado de aumento na maioria dos marcadores estudados, reforça a característica de vasculopatia da ES e se alinha aos diversos estudos publicados nesse sentido, sumarizados numa metanálise de 2017 (MOSTMANS et al, 2017). Quanto aos componentes que não obtiveram diferença nesta comparação, necessitarão de mais estudos para esclarecimento sobre seu papel na fisiopatologia da ES.

Apesar da vasculopatia ser bem consolidada na ES, ainda faltam estudos que façam o acompanhamento dos marcadores de lesão microvascular, no seguimento dos pacientes submetidos a terapia com TCTH. Um estudo francês de 2016, fez a avaliação de algumas substâncias envolvidas na vasculopatia, como citocinas pró-

inflamatórias, moléculas pró-fibróticas, fatores angiogênicos e marcadores endoteliais, não encontrando uma reversibilidade desses achados no seguimento pós transplante (MICHEL et al, 2016). Nosso estudo contou com um número maior de pacientes e com um maior número de substâncias avaliadas. Porém, em consonância com o estudo francês, evidenciamos que os marcadores se mantiveram estáveis no decorrer do acompanhamento pós transplante. Ao contrário do que encontramos no seguimento da capilaroscopia dos pacientes, na qual se viu uma reversão de alguns aspectos do dano vascular, os achados laboratoriais apontam para uma estabilização dos metabólitos estudados, que apesar de demonstrarem uma não reversibilidade, podem indicar para uma interrupção de progressão de doença.

O fato de não termos encontrado a queda nos valores nos marcadores de lesão endotelial no pós transplante pode se dever a alguns fatores. O tempo entre o diagnóstico e tratamento (2,99 anos) pode ser um fator relevante, visto que os pacientes se encontram em uma fase da doença mais tardia e com um acometimento fibrótico já estabelecido. Essa questão traz, novamente um conceito importante à tona, que é o de “janela de oportunidade”, período no qual o paciente ainda não apresentou as lesões fibróticas irreversíveis, e que indica para uma necessidade de ser precoce na indicação do tratamento. É relevante o entendimento de que as alterações vasculares precedem as alterações fibróticas, e que a janela de oportunidade se baseia nos achados de fibrose. Isso quer dizer que talvez a “janela de oportunidade vascular” já tenha se fechado. É importante salientar que mesmo parando o dano, o distúrbio de reparo permanece e que os marcadores estudados, podem não representar nem a lesão em si, nem o reparo.

Podem existir outros marcadores a serem utilizados para avaliar a progressão de lesão vascular, contudo nosso estudo é o mais abrangente nesse sentido, com o maior número de variáveis analisadas, até o momento. A tendência de progressão de lesão vascular, assim como visualizamos na acentuação da fibrose cutânea e de lesão pulmonar, seria algo esperado aos pacientes com ES. O desenho do nosso estudo, por ser retrospectivo, não permitiu avaliar um grupo controle de pacientes com ES para termos essa constatação. Porém, o achado de não progressão também é relevante, visto que aponta para uma possível interrupção do processo de dano vascular.

Na avaliação de correlação entre as variáveis clínicas (pele, pulmão e capilaroscopia) e os marcadores de lesão endotelial, encontramos achados que podem se mostrar relevantes para pesquisas futuras, como a associação forte, diretamente proporcional do escore de Rodnan com a P-selectina e moderada com o fator de von Willebrand, CXCL8, CXCL4, E-selectina e endotelina. Podemos interpretar que quanto maior o escore de Rodnan e, consequente fibrose da pele, maior o valor desses marcadores mencionados, podendo estar relacionados na fisiopatologia deste acometimento. Também encontramos uma associação moderada, inversamente proporcional entre a CVF e CXCL4, VCAM e IL18, o que significa que quanto maior a CVF, menores são os valores desses marcadores e vice-versa. O que depreendemos deste achado, é que quanto pior estiver a função pulmonar (CVF baixo), maiores estarão os valores dessas variáveis, podendo também se relacionar à fibrose pulmonar. Quanto à capilaroscopia, encontramos uma correlação moderada, diretamente proporcional entre E-selectina com os achados de megacapilares, hemorragias e vasos ectasiados, o que pode indicar para um papel importante dessa proteína na fisiopatologia das alterações encontradas. Encontramos também, uma correlação inversamente proporcional, entre número de alças e CXCL4, e diretamente proporcional entre número de vasos ectasiados e endotelina, o que indica para um número maior de capilares na medida em que o marcador CXCL4 diminui, e uma melhora da arquitetura capilar (queda dos ectasiados) com a queda de endotelina, podendo estes fenômenos estarem relacionados à angiogênese e vasculogênese no pós transplante.

Comparamos os subgrupos *remissão* e *recaída* quanto à evolução das seguintes variáveis: TLC, DLCO, CVF, escore de Rodnan, IL6, fator de Von Willebrand, CXCL8, EGF, VEGFA, pentraxina 3, E-selectina, trombomodulina, P-selectina, CXCL4, VCAM1, ICAM1, endotelina 1 e IL18. Não foram evidenciadas diferenças nos parâmetros avaliados entre os grupos, no decorrer do acompanhamento. Pelo fato de as variáveis estudadas nesse contexto terem se comportado de forma semelhante entre os grupos de remissão e recaída, não foi possível realizar uma relação entre os indivíduos que recaem após o transplante e a resposta dos diversos aspectos que foram levantados. As razões pelas quais não encontramos diferenças entre os grupos, podem se relacionar ao fato de que a maioria dos pacientes que recaíram (cinco dos sete pacientes - 71,4%) foram incluídos no

grupo de recaída por retornarem ao uso de imunossupressores, em algum momento do seguimento, por um motivo diferente da indicação para o transplante. Estes pacientes utilizaram metotrexate devido a uma piora cutânea e não devido ao quadro pulmonar, o qual foi a indicação inicial para o transplante. É importante ressaltar que os grupos foram divididos de acordo com critérios que levam mais em consideração fibrose do que alterações vasculares. Assim, é possível que a divisão dos grupos não seja a mais adequada para mostrar alterações nas avaliações por marcadores vasculares. Nesse contexto, futuras pesquisas serão necessárias para encontrar fatores preditores de recaída dos pacientes, e talvez um aprimoramento nos critérios de inclusão para recaída seja necessário para otimizar os resultados. Com um número maior de pacientes, poderíamos subdividir os pacientes de acordo com a gravidade dos resultados de capilaroscopia e, assim, avaliar comparativamente se um grupo de beneficia mais do TCTH do que outro.

Nosso estudo, embora retrospectivo, com número limitado de pacientes e coleta de amostras incompleta em alguns pacientes, empregou um número representativo de marcadores de lesão e ativação endotelial, incluiu dados de capilaroscopia e todos os pacientes foram tratados seguindo o mesmo protocolo e pela mesma equipe, o que difere da maioria dos estudos publicados. Estes achados, podem servir como guia para novos alvos terapêuticos, voltados para desfechos clínicos da vasculopatia da doença.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados encontrados nesse estudo, podemos concluir que a terapia com TCTH foi capaz de melhorar a vasculopatia presente na esclerose sistêmica, como demonstrado através da reversibilidade dos achados da capilaroscopia, e uma estabilidade dos marcadores de lesão microvascular no seguimento pós-transplante, o que pode indicar uma interrupção de progressão de dano vascular. Este impacto do tratamento sobre a doença, reforça a ideia de que o TCTH é uma alternativa viável para tratamento de esclerose sistêmica, em pacientes selecionados e em momento oportuno da doença, o que produz melhores resultados e reduz mortalidade. Entretanto, para o futuro, abordagens mais voltadas para o controle da lesão vascular poderão melhorar ainda mais os desfechos clínicos do transplante.

7 REFERÊNCIAS

- ACHARYA, N., et al. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial. **Rheumatology international**, v. 40, n. 5, p.703-10, may. 2020. doi: 10.1007/s00296-020-04565-w. Epub 2020 Apr 1.
- ALLANORE Y Pathophysiology of systemic sclerosis. **Med Sci (Paris)**, v. 32, n. 2, p. 183-91, feb. 2016. doi: 10.1051/medsci/20163202012. Epub 2016 Mar 2.
- ANTIC, M.; DISTLER, J. H. W.; DISTLER, O. Treating skin and lung fibroses in systemic sclerosis: a future filled with promise? **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, n. 3, p.455-62, jun. 2013. doi: 10.1016/j.coph.2013.05.016. Epub 2013 Jun 6.
- ARRUDA, L. C. M. Resetting the immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. **Current Research in Translational Medicine**, v. 64, n. 2, p.107-13, apr-jun. 2016. doi: 10.1016/j.retram.2016.03.004. Epub 2016 Jun 1.
- AVOUAC, J., et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 70, n. 3, p. 476-81, mar. 2011. doi: 10.1136/ard.2010.136929. Epub 2010 Nov 15.
- AVOUAC, J., et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. **Arthritis Research & Therapy**, v.15, p.R55, 2013. <https://doi.org/10.1186/ar4217>.
- BAQIR, M., et al. Mycophenolate mofetil for scleroderma-related interstitial lung disease: A real world experience. **PLoS One**.v.12, n. 5: e0177107, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0177107.
- BARNES J, MAYES MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. **Curr Opin Rheumatol**. v.24, p.65-70, 2012.
- BUCKNER, J. H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. **Nature reviews Immunology**, v. 10, n. 12, p. 849-59, dec. 2010. doi: 10.1038/nri2.
- BURT, R. K., SHAH SJ, DILL K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. **Lancet**, v.378, n.9790, p.498-506, 2011. doi:10.1016/S0140-6736(11)60982-3
- BURT, R. K., et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. **Lancet**, v. 381, n. 9872, p.1116-24, Mar. 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62114-X. Epub 2013 Jan 28.

BURT, R. K., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores: is neoangiogenesis occurring?. **Bone Marrow Transplantation**, v. 32 Suppl. 1, p.S65-7, aug. 2003. doi: 10.1038/sj.bmt.1704055.

CERINIC, M. M., et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 32, n. 5, p. 285-95, apr. 2003. doi: 10.1053/sarh.2002.50011.

CHIZZOLINI, C., BOIN, F. The role of the acquired immune response in systemic sclerosis. **Seminars in immunopathology**, v. 37, n. 5, p. 519–528, sep. 2015. doi: 10.1007/s00281-015-0509-1. Epub 2015 Jul 8.

CLEMENTS, P. J., et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: High-Dose Versus Low-Dose Penicillamine Trial. **Arthritis and rheumatism**, v. 43, n. 11, p. 2445-54, nov. 2000. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2445::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q.

CORALLO, C., et al. Serum levels, tissue expression and cellular secretion of macrophage migration inhibitory factor in limited and diffuse systemic sclerosis. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 33, n. 4, suppl 91, p. S98-105, jul-ago. 2015. Epub 2015 May 25.

COSTA-PEREIRA, K. R., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Improves Functional Outcomes of Systemic Sclerosis Patients. **Journal of clinical rheumatology**, v.26, n.7 (Suppl 2): p. S131-S138, oct 2020. doi: 10.1097/RHU.0000000000001117.

DESAI, C. S., LEE, D. C., SHAH, S. J. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. **Current opinion in rheumatology**, v. 23, n. 6, p. 545-54, nov. 2011. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975.

DISTLER, J. H. W., et al. Dysbalance of angiogenic and angiostatic mediators in patients with mixed connective tissue disease. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 70, n. 7, p.1197-202, jul. 2011. doi: 10.1136/ard.2010.140657.

DISTLER, O., et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 26, p.2518-2528, jun. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20.

ELHAI, M., et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Rheumatology** (Oxford), v.51, n. 6, p. 1017-26, jun. 2012. doi:10.1093/rheumatology/ker269. Epub 2011 Sep 7.

ELHAI, M., et al. Systemic sclerosis: Recent insights. **Joint Bone Spine**, v. 82, n. 3, p.148-53, may. 2015. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.010. Epub 2014 Dec 31.

ENNIS, H.; ANDERSON, M. E.; WILKINSON, J.; HERRICK, A. L. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 30, n. 1, CD002069, jan. 2014. doi: 10.1002/14651858.CD002069.pub4.

EYRAUD, A., et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review of the literature. **The British journal of dermatology**, v.178, n. 3, p.650-658, mar. 2018. doi: 10.1111/bjd.15993. Epub 2018 Feb 1.

FARGE, D., et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 63, n. 8, p. 974-981, aug. 2004. doi:10.1136/ard.2003.011205.

FARGE, D. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 11, p.1495-1503, 2017. doi:10.1038/bmt.2017.56.

FLEISCHMAJER, R., DAMIANO, V., NEDWICH, A. Scleroderma and the subcutaneous tissue. **Science**, v. 171, n. 3975, p. 1019-21, mar. 1971. doi: 10.1126/science.171.3975.1019.

FLEISCHMAJER, R.; PERLISH, J. S. Capillary alterations in scleroderma. **J Am Acad Dermatol**, v.2, n. 2, p.161-70, feb. 1980. doi: 10.1016/s0190-9622(80)80396-3.

FLEMING, J. N., et al. Capillary Regeneration in Scleroderma: Stem Cell Therapy Reverses Phenotype?. **PLoS One**, v. 3, n. 1, p. 1452, jan. 2008. doi: 10.1371/journal.pone.0001452.

FURUSE, S., et al. Serum concentrations of the CXC chemokines interleukin 8 and growth-regulated oncogene-alpha are elevated in patients with systemic sclerosis. **The Journal of rheumatology**, v. 30, n. 7, p. 1524-8, 2003.

GAINE, S., et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. **The European respiratory journal**, v. 50, n. 2, 1602493, 2017. <https://doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>.

GALIË, N. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. **J Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 25 Suppl, p. 60-72, dec. 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.031.

GREENO, E. W.; BACH, R. R.; MOLDOW, C. F. Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. **Laboratory Investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 75, n. 2, p.281-9, aug. 1996.

GRUSCHWITZ, M., et al. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 27, n. 2, p. 169-77, 1992. doi: 10.1016/0190-9622(92)70165-c.

HASEGAWA, M., et al. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. **The Journal of rheumatology**, v. 24, n. 2, p. 328-32, 1997.

HASEGAWA, M. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. **The Journal of rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 308-13, 1998.

HERRICK, A. L., et al. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 55, n. 2, 122–127, 1996. <https://doi.org/10.1136/ard.55.2.122>.

HINZ, B., et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. **The American journal of pathology**, v. 180, n. 4, p. 1340-55, apr. 2012. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004.

HUANG, X. L., et al. Role of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13 in systemic sclerosis. **Inflamm Res**, v. 64, n. 3-4, p.151–159, apr. 2015. doi: 10.1007/s00011-015-0806-0. Epub 2015 Mar 1.

HUDSON, M., et al. International Scleroderma Renal Crisis Study Investigators. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 43, n. 5, p.666-72, apr. 2014. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.09.008. Epub 2013 Oct 7.

HUMMERS, L. K., et al. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. **The Journal of rheumatology**, v. 36, n. 3, p. 576-82, 2009. doi:10.3899/jrheum.080516

IVERSEN, L, et al. Circulating microparticles and plasma levels of soluble E- and P-selectins in patients with systemic sclerosis. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 42, p. 473–482, 2013. doi: 10.3109/03009742.2013.796403. Epub 2013 Sep 9.

IWATA Y, et al. Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis. **The Journal of rheumatology**, v. 36, n. 5, p. 976-83, may. 2009. doi: 10.3899/jrheum.080343. Epub 2009 Feb 27.

JIMENEZ, S. A., PIERA-VELAZQUEZ, S. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? **Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology**, v. 51, p.26-36, apr. 2016. doi: 10.1016/j.matbio.2016.01.012. Epub 2016 Jan 22.

KAHALEH, M. B. Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). **Clinical and experimental rheumatology**, v. ;22, n. 3, Suppl 33, p. S19-23, jan-feb 2004.

KLEER, et al. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+ CD25+ immune regulatory network. **Blood**, v. 107, n. 4, p.1696-702, feb. 2006. doi: 10.1182/blood-2005-07-2800. Epub 2005 Nov 1.

KORN, J. H., et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n.12, p.3985-93, dec. 2004. doi: 10.1002/art.20676.

KOWAL-BIELECKA, O., et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). **Annals of the rheumatic diseases**, v. 68, n. 5, p. 620-8, may. 2009. doi: 10.1136/ard.2008.096677. Epub 2009 Jan 15.

KOWAL-BIELECKA, O. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 8, p. 1327-1339, 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.

LAFYATIS, R. Transforming growth factor β —at the centre of systemic sclerosis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 12, p. 706–719, 2014. doi:10.1038/nrrheum.2014.137.

LAPLANTE, P., et al. Caspase-3-mediated secretion of connective tissue growth factor by apoptotic endothelial cells promotes fibrosis. **Cell Death Differ**, v. 17, n. 2, p.291-303, feb. 2010. doi: 10.1038/cdd.2009.124. Epub 2009 Sep 4.

LARCHER, F., et al. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. **Oncogene**, v. 17, p. 303-11, 1998. 10.1038/sj.onc.1201928.

LAUBER, K., et al. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal. **Cell**, v. 113, n. 6, p.717-30, jun. 2003. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00422-7.

LEROY, E. C.; MEDSGER Jr, T. A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. **The Journal of rheumatology**, 2001 Jul;28(7):1573-6.

LI, H. W., SYKES, M. Emerging concepts in haematopoietic. **Nature reviews. Immunology**, v. 12, n. 6, p. 403-16, may. 2012. doi: 10.1038/nri3226.

LIN, E. Analysis of serum interleukin(IL)-1 α , IL-1 β and IL-18 in patients with systemic sclerosis. **Clinical & translational immunology**, v. 8, n. 4, p.e1045, apr. 2019. doi: 10.1002/cti2.1045. eCollection 2019.

LIU, M., et al. Interleukin-17A promotes functional activation of systemic sclerosis patient-derived dermal vascular smooth muscle cells by extracellular-regulated protein kinases signalling pathway. **Arthritis Res Ther**, v. 16, n. 6, p.4223, dec. 2014. doi: 10.1186/s13075-014-0512-2.

LIU, S.; PARAPURAM, S. K.; LEASK, A. Fibrosis caused by loss of PTEN expression in mouse fibroblasts is crucially dependent on CCN2. **Arthritis Rheum**, v. 65, n. 11, p. 2940-4, nov. 2013. doi: 10.1002/art.38121.

MANETTI, M., et al. Differential expression of junctional adhesion molecules in different stages of systemic sclerosis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 65, n. 1, p. 247-57, jan. 2013. doi: 10.1002/art.37712.

MARANGONI, R. G., et al. Myofibroblasts in Murine Cutaneous Fibrosis Originate From Adiponectin-Positive Intradermal Progenitors. **Arthritis & Rheumatology**, v. 67, n. 4, p. 1062–1073, apr. 2015. doi:10.1002/art.38990.

MATUCCI-CERINIC, M.; KAHALEH, B.; WIGLEY, F. M. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. **Arthritis Rheum**, v. 65, p. 1953-62, 2013. DOI: 10.1002/art.37988.

MAURER, B., et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 10, p.1880-7, oct. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203535. Epub 2013 Aug 5.

MENDOZA, F. A., et al. Endothelial cells expressing endothelial and mesenchymal cell gene products in lung tissue from patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 1, p. 210-7, jan. 2016. doi: 10.1002/art.39421.

MICHEL, L., et al. Evolution of serum cytokine profile after hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. **Bone Marrow Transplant**, v. 51, n. 8, p.1146-9, aug. 2016. doi: 10.1038/bmt.2016.77. Epub 2016 Apr 4.

MILANETTI, F.; BUCHA, J.; TESTORI, A.; BURT, R. K. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. **Curr Stem Cell Res**, v. 6, p. 16–28, 2011. doi:10.2174/157488811794480663.

MINIATI, I., et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 1, p. 94–98, Jan. 2009. doi:10.1136/ard.2007.082495.

MOSTMANS, Y., et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. **Autoimmunity Reviews**, v. 16, n. 8, p.774-786, aug. 2017. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.024. Epub 2017 May 29.

MURARO, P. A., et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. **The Journal of experimental medicine**, v. 201, n. 5, p. 805-16, mar. 2005. doi: 10.1084/jem.20041679. Epub 2005 Feb 28.

MURARO, P. A.; DOUEK, D. C. Renewing the T cell repertoire to arrest autoimmune aggression. **Trends in Immunology**, v. 27, n. 2, p. 61–7, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.12.003>.

NAIR, V. et al. Stem cell transplant in systemic sclerosis: An Indian experience. **International Journal of Rheumatic Diseases**. 2018 Apr;21(4):859-865. doi: 10.1111/1756-185X.13262. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29392863.

NEEDLEMAN, B. W.; WIGLEY, F. M.; STAIR, R. W. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. **Arthritis and rheumatism**, v. 35, n. 1, p. 67-72, 1992. doi: 10.1002/art.1780350111.

NIE, J. et al. FOXP3(+) Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. **Front Immunol**, v.6, p.493, 2015. doi:10.3389/fimmu.2015.00493, 2015.

PIERA-VELAZQUEZ, S., LI, Z., JIMENEZ, S. A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. **The American journal of pathology**, v. 179, n. 3, p. 1074-1080, sep. 2011. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001.

POPE, J. E.; JOHNSON, S. R. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 41, n. 3, p. 383-98, aug. 2015. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.003. Epub 2015 May 27.

RABQUER, B. J., et al. The proadhesive phenotype of systemic sclerosis skin promotes myeloid cell adhesion via ICAM-1 and VCAM-1. **Rheumatology** (Oxford), v. 48, n. 7, p.734-40, 2009. doi: 10.1093/rheumatology/kep091. Epub 2009 May 13.

RICCIERI, V., et al. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. **Clinical and experimental rheumatology**, v.29, n.2 Suppl 65, p.S46-52, mar-apr. 2011. Epub 2011 May 13.

RODRIGUES, M. C. O., et al. Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on hematopoietic stem cell transplantation as a treatment for the autoimmune diseases systemic sclerosis and multiple sclerosis. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 2, p.134-143, 2013. doi: 10.5581/1516-8484.20130035.

ROUSTIT, M., et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 72, n. 10, p.1696-9, oct. 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202836. Epub 2013 Feb 20.

SAMPAIO-BARROS, P. D. Survival, Causes of Death, and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis: Analysis of 947 Brazilian Patients. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 10, p. 1971-1978, oct. 2012. doi: 10.3899/jrheum.111582. Epub 2012 Aug 15.

SHOUVAL, R., et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 5, p. 937-944, may. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.020>

SLOBODIN, G.; RIMAR, D. Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis: A Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 52, 2016. doi:10.1007/s12016-016-8563-6.

SNOWDEN, J. A. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell **transplantation in severe autoimmune diseases**. Blood Advances. 2017 Dec 20, v.1, n.27, p.:2742-2755. doi:10.1182/bloodadvances.2017010041. eCollection 2017 Dec 26.

SNOWDEN, J. A., et Al. Autologous **haematopoietic stem cell transplantation** (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist. **Clinical Medicine** (Lond), v. 18, n. 4, p.329-334, aug. 2018. doi:10.7861/clinmedicine.18-4-329.

SPIERINGS, J.; VAN RHIJN-BROUWER, F. C. C.; VAN LAAR, J. M. Hematopoietic stem-cell transplantation in systemic sclerosis: an update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 6, p. 541-547, nov. 2018. doi: 10.1097/BOR.0000000000000541.

SUBCOMMITTEE FOR SCLERODERMA CRITERIA OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). **Arthritis Rheum**, v. 23, n. 5, p.581-90, may. 1980. doi: 10.1002/art.1780230510.

SULLIVAN, K. M., et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n.1, p. 35-47, 2018. doi:10.1056/nejmoa1703327.

SUZUKI, J. Serum levels of interleukin 15 in patients with rheumatic diseases. **The Journal of rheumatology**, v. 28, n. 11, p. 2389-91, nov. 2001.

SYKES, M.; NIKOLIC, B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. **Nature**, v. 435, n. 7042 p.620-7, jun. 2005.
systemic sclerosis. **Journal Rheumatology**, v. 28, n. 7, p.1573–6, 2001.

TASHKIN, D. P.; et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. **Lancet Respir Med**, v. 4, n.9, p. 708-719, 2016. doi:10.1016/S2213-2600(16)30152-7

TROJANOWSKA, M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 6, n. 8, p. 453–60, 2010. doi: 10.1038/nrrheum.2010.102. Epub 2010 Jun 29.

VAN BON L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. **The New England journal of medicine**, v. 370, n. 16, p. 1563-4, apr. 2014. doi: 10.1056/NEJMc1402401.

VAN DEN HOOGEN, F.; et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis**, v. 72, p. 1747-55, 2013.

VAN LAAR JM, FARGE D, SONT JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. **JAMA**, v.311, n.24, p.2490-2498, 2014. doi:10.1001/jama.2014.6368.

VANCHEESWARAN R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? **The Journal of rheumatology**, v. 21, n. 10, p. 1838-44, 1994.

VARGA, J., ABRAHAM, D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 3, p. 557-67, mar. 2007. doi: 10.1172/JCI31139.

VARGA, J., MARANGONI, R. G. Dermal white adipose tissue implicated in SSc pathogenesis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 2, p. 71–72, 2017. doi:10.1038/nrrheum.2016.223.

VETTORI S, et al. Early systemic sclerosis: serum profiling of factors involved in endothelial, T-cell, and fibroblast interplay is marked by elevated interleukin-33 levels. **Journal of clinical immunology**, v. 34, n. 6, p. 663-8, aug. 2014. doi: 10.1007/s10875-014-0037-0. Epub 2014 Apr 24.

XING, X., et al. IL-17A induces endothelial inflammation in systemic sclerosis via the ERK signaling pathway. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e85032, dec. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0085032. eCollection 2013.

ANEXOS

ANEXO 1. Dados do grupo transplante ao longo do tempo.

Tempo	Variável	N	Média	Desvio Pad.	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
AntTrat	VHS	35	21,49	14,5	20	11	29	4	63
	PCR	34	1,2	1,5	0,51	0,25	1,44	0,04	5,84
	HB	35	12,42	1,55	12,7	11,4	13,3	9,3	15,5
	GB	35	7625,71	3140,1	7100	5600	9400	1300	15400
	PLQ	35	287342,86	87874,56	284000	228000	345000	128000	469000
	UR	35	26,91	7,48	27	21	33	16	42
	CR	35	0,69	0,18	0,7	0,56	0,8	0,23	1,23
	FAN	35	671,43	253,88	800	800	800	0	800
	ANTI_SCL	35	135,43	89,61	200	3,8	200	0	200
	CVF	34	73,47	19,47	72	59	89	36	119
	DLCO	34	75,68	20,7	72	60	90	47	122
	TLC	25	81,48	19,62	80	68	88	46	133
	PSAP	6	28	2,97	27	26	30	25	33
	TAPSE	17	21,82	2,79	21	21	23	17	27
	FE	35	69,46	4,75	69	66	72	62	83
6M	VHS	29	13,72	9,82	13	4	20	2	39
	PCR	32	0,67	0,77	0,43	0,23	0,68	0,05	3,1
	HB	35	12,72	1,33	12,6	11,7	13,6	9,8	15,4
	GB	35	5965,71	1485,41	5900	4900	7000	3000	9200
	PLQ	35	235971,43	55955,07	221000	201000	274000	77000	362000
	UR	35	27,46	9,26	25	21	33	11	50
	CR	35	0,74	0,23	0,73	0,6	0,92	0,13	1,17
	FAN	31	545,16	287,33	800	400	800	0	800
	ANTI_SCL	31	109,54	84,92	144,5	4,7	200	0	200
	CVF	29	76,24	18,94	74	66	87	32	116
	DLCO	23	70,7	20,33	67	57	84	42	115
	TLC	18	79,72	13,5	78	69	90	56	102
	PSAP	5	25,6	6,35	25	21	26	20	36
	TAPSE	17	20,47	3,81	21	19	23	10	26
	FE	34	67,62	4,75	67	65	70	56	79

Tempo	Variável	N	Média	Desvio Pad.	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
12M	VHS	28	8,25	6,18	6,5	3	11,5	2	27
	PCR	29	0,48	0,44	0,26	0,18	0,61	0,08	1,56
	HB	33	12,92	1,23	12,8	12,3	13,9	10,7	15,8
	GB	33	6321,21	1645,21	5900	5300	6800	2900	9800
	PLQ	33	237151,52	65007,27	221000	205000	268000	119000	442000
	UR	34	29,59	9,88	27	24	33	13	55
	CR	34	0,76	0,22	0,76	0,59	0,96	0,19	1,09
	FAN	30	450,67	293,5	400	200	800	0	800
	ANTI_SCL	29	119,28	80,56	117,4	31	200	0	200
	CVF	25	75,44	15,69	75	66	90	38	99
	DLCO	22	69,86	16,39	73	54	83	40	98
	TLC	17	84,06	14,76	85	73	97	60	109
	PSAP	4	26,5	1,73	27	25,5	27,5	24	28
	TAPSE	14	20,86	1,96	21	19	22	17	24
	FE	35	67,71	4	67	65	70	61	78
18M	VHS	31	11,1	10,47	7	3	15	2	42
	PCR	32	0,74	1,03	0,35	0,15	0,66	0,03	3,69
	HB	33	12,88	1,18	12,7	12,2	13,5	9,7	15,6
	GB	33	6433,33	1614,13	6100	5300	7600	3500	9900
	PLQ	33	240787,88	66958,83	238000	193000	274000	137000	444000
	UR	34	28,91	9,52	28	21	36	7	50
	CR	34	0,76	0,2	0,74	0,61	0,9	0,2	1,3
	FAN	29	524,83	305,36	640	400	800	0	800
	ANTI_SCL	30	102,85	81,67	95,3	22,5	200	0	200
	CVF	28	79,86	18,29	73	63	94	58	117
	DLCO	28	73,46	15,82	73	65	77	48	135
	TLC	20	85,55	25,03	84	71,5	96	59	173
	PSAP	6	28,5	4,18	27,5	26	30	24	36
	TAPSE	16	21,69	2,94	21,5	19	24,5	18	26
	FE	32	66,5	4,03	66	64,5	68,5	58	78

Tempo	Variável	N	Média	Desvio Pad.	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
24M	VHS	26	7,77	7,12	5	2	12	2	29
	PCR	25	0,41	0,46	0,24	0,16	0,47	0,02	1,9
	HB	28	13,28	1,21	13,2	12,5	14,05	9,8	15,8
	GB	28	6513,93	2091,72	6150	5150	8000	1900	10600
	PLQ	28	240821,43	53826,92	244000	201000	276500	148000	346000
	UR	28	28,18	8	27	21,5	35	17	49
	CR	28	0,81	0,22	0,8	0,68	0,96	0,23	1,23
	FAN	22	507,27	320,51	640	200	800	0	800
	ANTI_SCL	23	100,78	86,16	103,2	3,9	200	0	200
	CVF	21	76,05	19,71	70	63	96	43	116
	DLCO	22	72,82	21,9	69,5	56	83	40	119
	TLC	13	81,77	18,01	85	69	91	53	114
	PSAP	9	25,44	4,56	25	23	26	21	36
	TAPSE	17	19,24	2,7	19	19	20	10	22
	FE	28	65,39	8,95	66	63	70	27	78
36M	VHS	11	7,64	7,32	5	2	15	2	23
	PCR	10	0,49	0,77	0,29	0,1	0,42	0,05	2,63
	HB	14	13,66	1,33	13,45	13,1	14,3	10,9	16,2
	GB	14	6600	2156,21	5950	5200	7400	4000	11800
	PLQ	14	235500	59331,86	234500	187000	295000	136000	325000
	UR	14	28	9,18	26	21	31	19	51
	CR	14	0,82	0,26	0,85	0,72	0,96	0,23	1,36
	FAN	12	471,67	311,3	400	130	800	100	800
	ANTI_SCL	11	117,08	83,4	156,7	14,3	200	1,9	200
	CVF	12	78,5	19,57	72,5	64,5	98	51	108
	DLCO	9	77,44	24,58	74	64	85	49	129
	TLC	9	85,67	14,12	87	73	96	67	108
	PSAP	4	27,5	4,2	27,5	24	31	23	32
	TAPSE	7	19,86	2,67	20	17	22	17	24
	FE	12	66,58	6,68	67	64,5	69,5	50	79

ANEXO 2. Comparações entre os tempos para as variáveis clínicas e laboratoriais

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
			LI	LS	
VHS	AntTrat - 6M	7,351	2,927	11,775	0,001
	AntTrat - 12M	12,975	8,502	17,448	<,0001
	AntTrat - 18M	10,122	5,787	14,458	<,0001
	AntTrat - 24M	13,748	9,166	18,329	<,0001
	AntTrat - 36M	14,299	8,039	20,559	<,0001
	6M - 12M	5,624	0,946	10,303	0,019
	6M - 18M	2,772	-1,809	7,352	0,233
	6M - 24M	6,397	1,599	11,195	0,009
	6M - 36M	6,948	0,519	13,376	0,034
	12M - 18M	-2,853	-7,467	1,762	0,223
	12M - 24M	0,773	-4,058	5,603	0,752
	12M - 36M	1,324	-5,151	7,798	0,686
	18M - 24M	3,625	-1,059	8,309	0,128
	18M - 36M	4,176	-2,180	10,532	0,196
	24M - 36M	0,551	-5,932	7,034	0,867
	AntTrat - 6M	0,525	0,126	0,925	0,010
	AntTrat - 12M	0,767	0,355	1,179	0,000
	AntTrat - 18M	0,426	0,026	0,826	0,037
	AntTrat - 24M	0,707	0,275	1,140	0,002
	AntTrat - 36M	0,584	-0,022	1,191	0,059
PCR	6M - 12M	0,242	-0,178	0,661	0,256
	6M - 18M	-0,099	-0,507	0,308	0,630
	6M - 24M	0,182	-0,256	0,620	0,412
	6M - 36M	0,059	-0,551	0,669	0,848
	12M - 18M	-0,341	-0,759	0,077	0,109
	12M - 24M	-0,060	-0,509	0,389	0,793
	12M - 36M	-0,183	-0,798	0,433	0,558
	18M - 24M	0,281	-0,154	0,717	0,203
	18M - 36M	0,158	-0,451	0,768	0,608
	24M - 36M	-0,123	-0,751	0,505	0,699
	AntTrat - 6M	-0,300	-0,675	0,075	0,116
	AntTrat - 12M	-0,470	-0,851	-0,088	0,016
	AntTrat - 18M	-0,452	-0,834	-0,070	0,021
	AntTrat - 24M	-0,847	-1,250	-0,445	<,0001
HB	AntTrat - 36M	-0,869	-1,384	-0,353	0,001
	6M - 12M	-0,170	-0,551	0,212	0,381
	6M - 18M	-0,152	-0,534	0,230	0,432
	6M - 24M	-0,547	-0,950	-0,145	0,008
	6M - 36M	-0,569	-1,084	-0,053	0,031
	12M - 18M	0,017	-0,372	0,406	0,930
	12M - 24M	-0,378	-0,787	0,032	0,071
	12M - 36M	-0,399	-0,920	0,122	0,132
	18M - 24M	-0,395	-0,801	0,012	0,057
	18M - 36M	-0,416	-0,935	0,102	0,115
	24M - 36M	-0,022	-0,550	0,507	0,936

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
			LI	LS	
PLQ	AntTrat - 6M	51371,000	29826,000	72917,000	<,0001
	AntTrat - 12M	47309,000	25379,000	69240,000	<,0001
	AntTrat - 18M	43995,000	22043,000	65948,000	0,000
	AntTrat - 24M	43969,000	20841,000	67097,000	0,000
	AntTrat - 36M	52810,000	23229,000	82391,000	0,001
	6M - 12M	-4061,980	-25992,000	17868,000	0,715
	6M - 18M	-7376,060	-29328,000	14576,000	0,508
	6M - 24M	-7402,780	-30531,000	15725,000	0,528
	6M - 36M	1438,640	-28142,000	31020,000	0,924
	12M - 18M	-3314,080	-25656,000	19028,000	0,770
	12M - 24M	-3340,800	-26866,000	20185,000	0,779
	12M - 36M	5500,620	-24390,000	35392,000	0,717
	18M - 24M	-26,718	-23379,000	23326,000	0,998
	18M - 36M	8814,700	-20942,000	38571,000	0,559
	24M - 36M	8841,420	-21497,000	39180,000	0,565
UR	AntTrat - 6M	-0,543	-3,748	2,662	0,738
	AntTrat - 12M	-3,025	-6,257	0,208	0,067
	AntTrat - 18M	-1,894	-5,128	1,340	0,249
	AntTrat - 24M	-1,121	-4,556	2,315	0,520
	AntTrat - 36M	0,397	-3,989	4,783	0,858
	6M - 12M	-2,482	-5,714	0,751	0,131
	6M - 18M	-1,351	-4,585	1,883	0,410
	6M - 24M	-0,578	-4,013	2,858	0,740
	6M - 36M	0,940	-3,446	5,326	0,673
	12M - 18M	1,130	-2,131	4,392	0,494
	12M - 24M	1,904	-1,560	5,368	0,279
	12M - 36M	3,421	-0,979	7,822	0,127
	18M - 24M	0,774	-2,679	4,226	0,659
	18M - 36M	2,291	-2,108	6,690	0,305
	24M - 36M	1,518	-2,986	6,021	0,506
CR	AntTrat - 6M	-0,049	-0,095	-0,003	0,038
	AntTrat - 12M	-0,079	-0,125	-0,032	0,001
	AntTrat - 18M	-0,063	-0,110	-0,016	0,009
	AntTrat - 24M	-0,103	-0,153	-0,053	<,0001
	AntTrat - 36M	-0,072	-0,136	-0,008	0,027
	6M - 12M	-0,030	-0,076	0,017	0,208
	6M - 18M	-0,014	-0,061	0,033	0,556
	6M - 24M	-0,054	-0,104	-0,005	0,033
	6M - 36M	-0,023	-0,087	0,040	0,471
	12M - 18M	0,016	-0,031	0,063	0,506
	12M - 24M	-0,024	-0,075	0,026	0,338
	12M - 36M	0,007	-0,057	0,070	0,840
	18M - 24M	-0,040	-0,090	0,010	0,113
	18M - 36M	-0,009	-0,073	0,055	0,773
	24M - 36M	0,031	-0,034	0,096	0,350

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
			LI	LS	
FAN	AntTrat - 6M	111,010	5,517	216,500	0,039
	AntTrat - 12M	227,550	120,950	334,150	<,0001
	AntTrat - 18M	157,290	49,414	265,160	0,005
	AntTrat - 24M	157,840	39,540	276,130	0,009
	AntTrat - 36M	223,130	74,756	371,500	0,004
	6M - 12M	116,540	6,332	226,750	0,038
	6M - 18M	46,279	-65,104	157,660	0,412
	6M - 24M	46,827	-75,048	168,700	0,448
	6M - 36M	112,120	-38,635	262,870	0,144
	12M - 18M	-70,260	-182,920	42,400	0,219
	12M - 24M	-69,712	-192,370	52,950	0,263
	12M - 36M	-4,421	-155,720	146,880	0,954
	18M - 24M	0,548	-122,170	123,270	0,993
	18M - 36M	65,839	-85,283	216,960	0,390
	24M - 36M	65,291	-93,494	224,080	0,417
ANTI_SCL	AntTrat - 6M	23,542	5,586	41,498	0,011
	AntTrat - 12M	22,232	3,854	40,609	0,018
	AntTrat - 18M	38,547	20,400	56,695	<,0001
	AntTrat - 24M	27,788	7,901	47,675	0,007
	AntTrat - 36M	34,975	8,623	61,327	0,010
	6M - 12M	-1,310	-20,195	17,575	0,891
	6M - 18M	15,006	-3,883	33,894	0,118
	6M - 24M	4,246	-16,271	24,763	0,683
	6M - 36M	11,434	-15,317	38,184	0,399
	12M - 18M	16,316	-2,915	35,546	0,096
	12M - 24M	5,556	-15,188	26,301	0,597
	12M - 36M	12,744	-14,158	39,645	0,350
	18M - 24M	-10,759	-31,410	9,891	0,304
	18M - 36M	-3,572	-30,277	23,133	0,792
	24M - 36M	7,188	-20,760	35,135	0,612
CVF	AntTrat - 6M	-2,544	-7,174	2,086	0,279
	AntTrat - 12M	-3,265	-8,137	1,607	0,187
	AntTrat - 18M	-4,893	-9,581	-0,204	0,041
	AntTrat - 24M	-4,061	-9,212	1,090	0,121
	AntTrat - 36M	-3,477	-9,881	2,927	0,284
	6M - 12M	-0,721	-5,680	4,239	0,774
	6M - 18M	-2,348	-7,174	2,477	0,337
	6M - 24M	-1,517	-6,857	3,822	0,575
	6M - 36M	-0,933	-7,446	5,581	0,777
	12M - 18M	-1,628	-6,660	3,405	0,523
	12M - 24M	-0,797	-6,310	4,717	0,775
	12M - 36M	-0,212	-6,858	6,433	0,950
	18M - 24M	0,831	-4,519	6,181	0,759
	18M - 36M	1,415	-5,069	7,900	0,666
	24M - 36M	0,584	-6,234	7,402	0,866

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
			LI	LS	
DLCO	AntTrat - 6M	4,615	-0,825	10,054	0,096
	AntTrat - 12M	1,799	-3,727	7,324	0,520
	AntTrat - 18M	1,039	-4,033	6,111	0,685
	AntTrat - 24M	-0,592	-6,110	4,926	0,832
	AntTrat - 36M	1,089	-6,676	8,854	0,781
	6M - 12M	-2,816	-8,719	3,086	0,346
	6M - 18M	-3,575	-9,242	2,091	0,214
	6M - 24M	-5,206	-11,317	0,904	0,094
	6M - 36M	-3,526	-11,581	4,530	0,387
	12M - 18M	-0,759	-6,466	4,947	0,792
	12M - 24M	-2,390	-8,539	3,758	0,442
	12M - 36M	-0,709	-8,902	7,483	0,864
	18M - 24M	-1,631	-7,339	4,077	0,572
	18M - 36M	0,050	-7,847	7,947	0,990
	24M - 36M	1,681	-6,407	9,769	0,681
TLC	AntTrat - 6M	-2,077	-10,489	6,335	0,624
	AntTrat - 12M	-6,415	-14,911	2,081	0,137
	AntTrat - 18M	-5,068	-13,175	3,039	0,217
	AntTrat - 24M	-4,573	-13,884	4,738	0,331
	AntTrat - 36M	-0,510	-11,101	10,081	0,924
	6M - 12M	-4,338	-13,271	4,595	0,336
	6M - 18M	-2,991	-11,551	5,569	0,488
	6M - 24M	-2,496	-12,258	7,265	0,612
	6M - 36M	1,567	-9,604	12,738	0,780
	12M - 18M	1,347	-7,537	10,232	0,763
	12M - 24M	1,842	-8,101	11,784	0,713
	12M - 36M	5,905	-5,453	17,262	0,303
	18M - 24M	0,495	-8,948	9,937	0,917
	18M - 36M	4,558	-6,276	15,391	0,404
	24M - 36M	4,063	-7,875	16,002	0,499
PSAP	AntTrat - 6M	2,228	-2,697	7,153	0,352
	AntTrat - 12M	0,850	-4,172	5,872	0,724
	AntTrat - 18M	-0,610	-5,090	3,870	0,777
	AntTrat - 24M	1,908	-2,302	6,118	0,351
	AntTrat - 36M	0,916	-4,254	6,086	0,712
	6M - 12M	-1,378	-6,637	3,881	0,586
	6M - 18M	-2,838	-7,802	2,126	0,243
	6M - 24M	-0,320	-4,768	4,128	0,881
	6M - 36M	-1,312	-6,708	4,083	0,613
	12M - 18M	-1,460	-6,518	3,597	0,549
	12M - 24M	1,058	-3,736	5,852	0,646
	12M - 36M	0,066	-5,533	5,665	0,980
	18M - 24M	2,518	-1,801	6,836	0,234
	18M - 36M	1,526	-3,801	6,852	0,552
	24M - 36M	-0,992	-5,695	3,711	0,661

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P-valor
			LI	LS	
TAPSE	AntTrat - 6M	1,427	-0,371	3,225	0,117
	AntTrat - 12M	0,952	-0,920	2,824	0,312
	AntTrat - 18M	0,310	-1,508	2,127	0,734
	AntTrat - 24M	2,519	0,701	4,337	0,008
	AntTrat - 36M	2,193	-0,245	4,630	0,077
	6M - 12M	-0,475	-2,366	1,416	0,617
	6M - 18M	-1,118	-2,933	0,698	0,223
	6M - 24M	1,092	-0,720	2,905	0,232
	6M - 36M	0,766	-1,672	3,203	0,532
	12M - 18M	-0,643	-2,523	1,238	0,496
	12M - 24M	1,567	-0,341	3,475	0,106
	12M - 36M	1,240	-1,258	3,739	0,324
	18M - 24M	2,210	0,358	4,061	0,020
	18M - 36M	1,883	-0,573	4,339	0,130
	24M - 36M	-0,327	-2,721	2,068	0,786
FE	AntTrat - 6M	1,882	-0,405	4,168	0,106
	AntTrat - 12M	1,743	-0,525	4,010	0,131
	AntTrat - 18M	2,980	0,652	5,307	0,013
	AntTrat - 24M	4,030	1,605	6,454	0,001
	AntTrat - 36M	3,547	0,275	6,819	0,034
	6M - 12M	-0,139	-2,425	2,147	0,904
	6M - 18M	1,098	-1,249	3,445	0,357
	6M - 24M	2,148	-0,296	4,591	0,085
	6M - 36M	1,665	-1,617	4,947	0,318
	12M - 18M	1,237	-1,091	3,565	0,295
	12M - 24M	2,287	-0,138	4,711	0,064
	12M - 36M	1,804	-1,468	5,076	0,278
	18M - 24M	1,050	-1,422	3,522	0,402
	18M - 36M	0,567	-2,746	3,880	0,735
	24M - 36M	-0,483	-3,837	2,872	0,776

ANEXO 3. Marcadores de lesão e ativação endotelial ao longo do tempo.

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
AntTrat	IL6	22	35,67±40,98	24,6	20,96	30,54	14,66	212,5
	vWFA2	22	569,37±132,86	531,49	509,14	625,6	386,86	994,46
	CXCL8	22	272,7±1093,09	32,56	24,62	47,48	22,38	5166
	EGF	22	237,89±108,62	236,53	153,64	310,56	21,16	485,26
	VEGFA	22	142,29±71,22	117,92	88,8	185,78	65,2	344,66
	Pentraxin3	22	2379,51±3040,53	1719,45	783,06	2640	71	14696
	Eselectin	22	38396,91±19086,27	34846	26476	50834	9782	86270
	Thrombomodulin	22	4683,27±1516,84	4444	3232	5794	2542	7890
	Pselectin	22	62116,73±20999,28	61878	49760	75444	20918	105946
	CXCL4	22	6359961,9±4878114,5	4593329	3279720	9405942	1709758	22653340
	VCAM1	22	1027997,6±553704,75	914240	706700	1162602	294462	2474296
	ICAM1	22	436734,55±340370,19	329908	217476	530974	84604	1356932
	Endothelin1	22	22,89±2,72	23,24	20,62	24,28	17,6	28,72
	IL18	22	248,54±124,27	235,77	179,12	294,68	44,98	627,14

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
6M	IL6	17	22,7±3,86	23,5	19,38	25,28	16,52	29,02
	vWFA2	17	490,8±80,42	509,14	421,54	545,34	373,8	636,44
	CXCL8	17	56,07±94,73	30,38	25,54	40,68	20,3	419,96
	EGF	17	206,31±73,67	216,56	159	248,44	70,96	332,64
	VEGFA	17	141,76±61,17	120,96	109,12	167,6	77,42	316,32
	Pentraxin3	17	1501,58±973,72	1262,22	994,04	1938,7	12,46	4126
	Eselectin	17	31880,59±13528,52	29348	23886	44310	6940	50834
	Thrombomodulin	17	5904,35±2475,99	5408	4110	7118	2292	10934
	Pselectin	17	62129,18±20350,93	65430	51792	75444	27530	104468
	CXCL4	17	4616058,6±8342554,1	2662260	1894624	3754046	540178	36651324
	VCAM1	17	1212721,8±739593,6	914240	824766	1224042	648576	3284428
	ICAM1	17	515346,35±312236,24	432128	345698	609134	111344	1526008
	Endothelin1	17	21,25±3,03	21,52	20,42	21,52	16,06	29,78
	IL18	17	205,2±81,86	209,04	158,84	252,5	48,66	387,82

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
12M	IL6	22	22,82±4,68	22,65	19	26,62	15,88	32,16
	vWFA2	22	498,17±126,34	491,96	421,54	574,16	160,82	717,7
	CXCL8	22	32,03±10,64	31,99	24,62	37,34	17,64	65,78
	EGF	22	199,41±94,57	165,61	133,92	266,1	69,76	423
	VEGFA	22	144,66±68,82	117,5	93,5	195,6	80,12	290,3
	Pentraxin3	22	1336,51±788,15	1198,24	783,06	1577,8	216,4	3244
	Eselectin	22	37949,55±19581,18	34258	28358	49118	7694	101008
	Thrombomodulin	22	5460,09±2232,9	5551	3836	6204	1095,9	10934
	Pselectin	22	59858±13840,76	60638	49760	70390	35080	90092
	CXCL4	22	5995753,9±4965938,7	3894458	1790264	9112838	985564	20410736
	VCAM1	22	1079598,5±341196,6	1048820	796930	1245234	616020	1950690
	ICAM1	22	502592,45±383429,9	393906	241070	641324	117228	1587988
	Endothelin1	22	22,23±3,5	22,62	19,3	24,28	16,68	29,78
	IL18	22	252,61±78,06	246,09	212,66	294,68	74,64	429,88

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
18M	IL6	20	24,92±4,51	24,83	22,01	28,53	17,2	32,16
	vWFA2	20	543,5±86,52	545,42	504,81	604,58	373,8	681,68
	CXCL8	20	53,52±62,07	33,68	29,36	46,72	18,74	255,28
	EGF	20	205,51±82,25	218,44	146,01	246,33	53	362,44
	VEGFA	20	138,29±50,29	137,58	98,5	166,67	69,84	257,44
	Pentraxin3	20	1474,34±889	1220,08	710,62	2150	71	2928
	Eselectin	20	41765,9±18666,67	41370	27880	49147	15820	93410
	Thrombomodulin	20	4675,61±1831,96	4922	3492	5457	1772,2	9208
	Pselectin	20	60016,7±24869,93	59482	38595	75442	27530	118096
	CXCL4	20	5298813±3572561,7	6218922	1550667	8061209	716814	12741790
	VCAM1	20	1121569,7±534373,69	1030970	718936	1334885	585100	2333746
	ICAM1	20	447384,8±315609,58	342757	309302	410982	189570	1526008
	Endothelin1	20	22,19±2,84	22,18	20,04	24,52	17,92	26,76
	IL18	20	271,31±162,02	241,97	187,15	323,96	108,88	854,18

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
24M	IL6	17	24,16±6,22	23,5	20,96	24,82	15,88	40,9
	vWFA2	17	543,27±114,81	509,14	475,36	604,5	407,32	823,34
	CXCL8	17	35,24±17,21	28,86	26,46	37,98	21,54	88,06
	EGF	17	206,25±89,55	216,56	167,4	244,22	38,58	338,4
	VEGFA	17	154,32±75,87	124,12	98,44	189	82,92	305,64
	Pentraxin3	17	1475,18±1390,69	1284,08	815,02	1577,8	46,78	6230
	Eselectin	17	47851,29±22475,04	47460	34846	52610	18464	97156
	Thrombomodulin	17	5873,06±2133,96	5408	4040	7624	2722	9696
	Pselectin	17	66826,47±16023,77	70390	63008	75444	27530	94358
	CXCL4	17	4592069,1±4520018,4	3131062	2037434	5477766	867926	19592426
	VCAM1	17	1279976,1±599824,62	1104246	853572	1311040	637536	2570996
	ICAM1	17	614173,76±382835,91	540166	370268	675216	139182	1466840
	Endothelin1	17	22,14±2,55	22,62	19,46	23,24	17,3	27,7
	IL18	17	340,45±245,36	275,12	256,86	332,3	105,2	1246,14

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
30M	IL6	8	25,98±3,04	25,5	24,38	28,55	20,96	30,02
	vWFA2	8	629,58±285,16	559,58	472,7	617,23	428,84	1308,78
	CXCL8	8	32,06±7,05	32,82	25,77	36,83	22,82	42,82
	EGF	8	143,61±66,79	140,21	100,78	171,6	53	270,72
	VEGFA	8	136,79±64,06	126,38	94,18	147,62	77,42	280,5
	Pentraxin3	8	1060,1±725,94	848,32	539,61	1480,91	277,14	2466
	Eselectin	8	39693±13196,2	39439	28508	50834	21548	58434
	Thrombomodulin	8	5445,75±2670,02	4303	3260	7830	2916	9864
	Pselectin	8	51333,75±24403,97	42469	33700	72917	22406	90092
	CXCL4	8	6226533,8±6008670,8	4843355	1426387	9579224	362586	17751752
	VCAM1	8	1244704,5±473369,89	1051294	962556	1636427	626686	2030396
	ICAM1	8	597511,25±523477,97	384990	198240	966671	154280	1526008
	Endothelin1	8	22,39±4,43	22,64	20,24	26,14	13,84	27,22
	IL18	8	245,92±40,37	246,09	225,91	265,84	176,08	315,62

Tempo	Variável	N	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
36M	IL6	10	27,17±4,67	26,17	24,38	28,04	23,5	39,52
	vWFA2	10	557,52±56,6	569,27	526,92	594,2	451,5	625,6
	CXCL8	10	84,25±138,37	36,26	29,86	50,84	22,82	473,58
	EGF	10	206,98±90,79	198,76	145,92	266,1	43,38	344,26
	VEGFA	10	154,8±51,5	147,36	101,88	170,5	98,44	253,06
	Pentraxin3	10	1935,07±1414,67	1800,27	783,06	2302	337,22	4816
	Eselectin	10	40085,2±14377,07	38018	28358	50834	19438	67958
	Thrombomodulin	10	5833,6±1751,2	5510	4796	7366	3462	8308
	Pselectin	10	58608±25272,23	55059	39250	75444	23998	101742
	CXCL4	10	8331519,2±7049848,4	7460150	3210888	10438634	1613038	24646056
	VCAM1	10	1267798±610655,96	1014021	946174	1431414	796930	2872216
	ICAM1	10	566411,2±461665,25	387203	232934	735730	168108	1466840
	Endothelin1	10	22,63±2,33	22,18	20,62	25,06	19,66	25,46
	IL18	10	296,73±108,77	261,66	220,1	349,86	164,38	528,22

ANEXO 4. Comparações entre os tempos para os marcadores de lesão endotelial.

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
IL6	AntTrat - 6M	7,123	-3,564	17,811	0,188
	AntTrat - 12M	7,496	-2,365	17,357	0,134
	AntTrat - 18M	5,153	-5,008	15,314	0,316
	AntTrat - 24M	6,199	-4,524	16,921	0,253
	AntTrat - 30M	5,455	-8,711	19,622	0,446
	AntTrat - 36M	4,071	-8,922	17,064	0,535
	6M - 12M	0,373	-11,127	11,872	0,949
	6M - 18M	-1,970	-13,708	9,768	0,739
	6M - 24M	-0,925	-13,150	11,300	0,881
	6M - 30M	-1,668	-17,082	13,746	0,830
	6M - 36M	-3,052	-17,362	11,257	0,672
	12M - 18M	-2,343	-13,317	8,630	0,672
	12M - 24M	-1,298	-12,737	10,142	0,822
	12M - 30M	-2,041	-16,773	12,691	0,784
	12M - 36M	-3,425	-17,048	10,198	0,618
	18M - 24M	1,046	-10,692	12,783	0,860
	18M - 30M	0,302	-14,690	15,294	0,968
	18M - 36M	-1,082	-14,927	12,762	0,877
	24M - 30M	-0,743	-16,098	14,612	0,924
	24M - 36M	-2,128	-16,359	12,104	0,767
	30M - 36M	-1,384	-18,278	15,509	0,871
vWFA2	AntTrat - 6M	32,051	-23,411	87,513	0,254
	AntTrat - 12M	62,900	11,172	114,630	0,018
	AntTrat - 18M	14,160	-39,212	67,532	0,599
	AntTrat - 24M	16,916	-39,980	73,812	0,556
	AntTrat - 30M	-48,616	-123,510	26,277	0,200
	AntTrat - 36M	31,361	-38,405	101,130	0,374
	6M - 12M	30,849	-28,131	89,828	0,301
	6M - 18M	-17,891	-77,797	42,015	0,554
	6M - 24M	-15,135	-78,137	47,866	0,634
	6M - 30M	-80,667	-162,300	0,964	0,053
	6M - 36M	-0,691	-76,650	75,268	0,986
	12M - 18M	-48,740	-104,200	6,722	0,084
	12M - 24M	-45,984	-103,130	11,158	0,113
	12M - 30M	-111,520	-187,130	-35,905	0,004
	12M - 36M	-31,540	-102,350	39,272	0,378
	18M - 24M	2,756	-57,125	62,636	0,927
	18M - 30M	-62,776	-140,840	15,286	0,113
	18M - 36M	17,200	-54,621	89,022	0,635
	24M - 30M	-65,532	-145,570	14,506	0,107
	24M - 36M	14,445	-59,162	88,051	0,697
	30M - 36M	79,977	-6,566	166,520	0,070

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
CXCL8	AntTrat - 6M	138,320	-140,480	417,130	0,326
	AntTrat - 12M	162,360	-94,921	419,640	0,213
	AntTrat - 18M	140,860	-123,930	405,660	0,293
	AntTrat - 24M	159,150	-119,650	437,950	0,259
	AntTrat - 30M	162,330	-204,880	529,530	0,382
	AntTrat - 36M	110,140	-226,410	446,680	0,517
	6M - 12M	24,038	-275,940	324,020	0,874
	6M - 18M	2,542	-303,910	308,990	0,987
	6M - 24M	20,828	-297,800	339,460	0,897
	6M - 30M	24,006	-374,280	422,290	0,905
	6M - 36M	-28,186	-398,400	342,030	0,880
	12M - 18M	-21,496	-308,510	265,510	0,882
	12M - 24M	-3,210	-303,190	296,770	0,983
	12M - 30M	-0,032	-383,560	383,500	1,000
	12M - 36M	-52,224	-406,520	302,070	0,770
	18M - 24M	18,286	-288,160	324,740	0,906
	18M - 30M	21,464	-367,150	410,080	0,913
	18M - 36M	-30,728	-390,510	329,060	0,865
	24M - 30M	3,178	-395,110	401,470	0,987
	24M - 36M	-49,014	-419,230	321,200	0,793
	30M - 36M	-52,192	-492,840	388,450	0,814
EGF	AntTrat - 6M	7,026	-39,941	53,993	0,767
	AntTrat - 12M	17,901	-25,649	61,451	0,416
	AntTrat - 18M	5,977	-38,972	50,926	0,792
	AntTrat - 24M	13,282	-34,487	61,052	0,582
	AntTrat - 30M	56,735	-6,470	119,940	0,078
	AntTrat - 36M	-1,681	-60,116	56,754	0,955
	6M - 12M	10,875	-39,431	61,181	0,668
	6M - 18M	-1,049	-52,230	50,132	0,968
	6M - 24M	6,257	-47,386	59,899	0,817
	6M - 30M	49,709	-19,363	118,780	0,156
	6M - 36M	-8,707	-72,826	55,411	0,788
	12M - 18M	-11,924	-59,469	35,621	0,619
	12M - 24M	-4,619	-53,780	44,543	0,852
	12M - 30M	38,834	-25,739	103,410	0,235
	12M - 36M	-19,582	-79,727	40,562	0,519
	18M - 24M	7,305	-43,870	58,480	0,777
	18M - 30M	50,758	-15,668	117,180	0,132
	18M - 36M	-7,658	-68,756	53,439	0,804
	24M - 30M	43,452	-24,593	111,500	0,207
	24M - 36M	-14,964	-77,625	47,697	0,636
	30M - 36M	-58,416	-132,280	15,448	0,119

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
VEGFA	AntTrat - 6M	1,513	-16,007	19,034	0,864
	AntTrat - 12M	0,901	-15,570	17,373	0,914
	AntTrat - 18M	9,070	-7,909	26,049	0,291
	AntTrat - 24M	-2,958	-21,102	15,187	0,747
	AntTrat - 30M	16,414	-7,253	40,081	0,171
	AntTrat - 36M	-2,662	-24,917	19,593	0,813
	6M - 12M	-0,612	-19,025	17,800	0,947
	6M - 18M	7,556	-11,119	26,231	0,423
	6M - 24M	-4,471	-24,175	15,233	0,653
	6M - 30M	14,901	-10,725	40,526	0,251
	6M - 36M	-4,175	-28,104	19,754	0,729
	12M - 18M	8,169	-9,064	25,401	0,348
	12M - 24M	-3,859	-21,561	13,844	0,666
	12M - 30M	15,513	-8,042	39,068	0,194
	12M - 36M	-3,563	-25,752	18,627	0,750
	18M - 24M	-12,027	-30,685	6,631	0,203
	18M - 30M	7,344	-17,036	31,724	0,551
	18M - 36M	-11,731	-34,193	10,730	0,302
	24M - 30M	19,371	-5,654	44,396	0,127
	24M - 36M	0,296	-22,712	23,304	0,980
	30M - 36M	-19,076	-46,072	7,922	0,164
Pentraxin3	AntTrat - 6M	378,680	-509,150	1266,510	0,399
	AntTrat - 12M	687,780	-132,940	1508,510	0,099
	AntTrat - 18M	474,830	-372,040	1321,700	0,268
	AntTrat - 24M	612,400	-285,130	1509,930	0,178
	AntTrat - 30M	1203,470	14,555	2392,380	0,047
	AntTrat - 36M	282,060	-812,360	1376,480	0,609
	6M - 12M	309,100	-644,730	1262,930	0,521
	6M - 18M	96,145	-875,610	1067,900	0,844
	6M - 24M	233,710	-782,070	1249,500	0,648
	6M - 30M	824,780	-473,910	2123,480	0,210
	6M - 36M	-96,624	-1301,250	1108,000	0,874
	12M - 18M	-212,950	-1118,080	692,170	0,641
	12M - 24M	-75,384	-1014,280	863,510	0,873
	12M - 30M	515,690	-708,680	1740,050	0,404
	12M - 36M	-405,720	-1542,010	730,570	0,479
	18M - 24M	137,570	-834,190	1109,330	0,779
	18M - 30M	728,640	-526,120	1983,400	0,251
	18M - 36M	-192,770	-1347,850	962,310	0,741
	24M - 30M	591,070	-693,760	1875,900	0,363
	24M - 36M	-330,340	-1515,870	855,190	0,581
	30M - 36M	-921,410	-2322,410	479,600	0,194

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
Eselectin	AntTrat - 6M	3662,380	-1341,080	8665,840	0,149
	AntTrat - 12M	1861,730	-2843,260	6566,730	0,433
	AntTrat - 18M	-575,900	-5425,710	4273,900	0,814
	AntTrat - 24M	-4928,500	-10111,000	254,440	0,062
	AntTrat - 30M	-2262,650	-9021,220	4495,910	0,507
	AntTrat - 36M	-1152,090	-7509,110	5204,930	0,719
	6M - 12M	-1800,650	-7057,020	3455,720	0,497
	6M - 18M	-4238,290	-9569,380	1092,810	0,118
	6M - 24M	-8590,880	-14216,000	-2965,610	0,003
	6M - 30M	-5925,030	-13241,000	1391,380	0,111
	6M - 36M	-4814,470	-11647,000	2018,130	0,165
	12M - 18M	-2437,640	-7356,550	2481,280	0,327
	12M - 24M	-6790,230	-11843,000	-1737,400	0,009
	12M - 30M	-4124,380	-10848,000	2599,610	0,226
	12M - 36M	-3013,820	-9348,900	3321,250	0,347
	18M - 24M	-4352,590	-9678,740	973,550	0,108
	18M - 30M	-1686,750	-8646,690	5273,190	0,631
	18M - 36M	-576,190	-6988,690	5836,320	0,859
	24M - 30M	2665,850	-4478,360	9810,060	0,460
	24M - 36M	3776,410	-2791,900	10345,000	0,256
	30M - 36M	1110,560	-6596,280	8817,400	0,775
Thrombomodulin	AntTrat - 6M	-1008,260	-1728,070	-288,450	0,007
	AntTrat - 12M	-417,520	-1091,900	256,860	0,222
	AntTrat - 18M	-193,510	-888,970	501,950	0,581
	AntTrat - 24M	-467,300	-1209,810	275,210	0,214
	AntTrat - 30M	-614,090	-1586,630	358,460	0,213
	AntTrat - 36M	-622,350	-1533,220	288,520	0,178
	6M - 12M	590,740	-169,830	1351,300	0,126
	6M - 18M	814,750	42,924	1586,580	0,039
	6M - 24M	540,960	-272,350	1354,260	0,189
	6M - 30M	394,170	-662,250	1450,590	0,460
	6M - 36M	385,910	-599,050	1370,870	0,438
	12M - 18M	224,010	-489,140	937,160	0,534
	12M - 24M	-49,781	-783,210	683,640	0,893
	12M - 30M	-196,570	-1170,450	777,320	0,689
	12M - 36M	-204,830	-1120,060	710,400	0,657
	18M - 24M	-273,790	-1045,080	497,500	0,482
	18M - 30M	-420,580	-1427,660	586,500	0,408
	18M - 36M	-428,840	-1356,070	498,380	0,360
	24M - 30M	-146,790	-1180,030	886,450	0,778
	24M - 36M	-155,050	-1105,010	794,910	0,746
	30M - 36M	-8,263	-1123,770	1107,240	0,988

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
Pselectin	AntTrat - 6M	-4140,260	-12570,000	4289,280	0,331
	AntTrat - 12M	1230,050	-6650,890	9110,980	0,757
	AntTrat - 18M	-3303,460	-11433,000	4825,860	0,421
	AntTrat - 24M	-2885,960	-11560,000	5787,650	0,510
	AntTrat - 30M	2142,330	-9245,600	13530,000	0,709
	AntTrat - 36M	-4672,770	-15312,000	5966,370	0,385
	6M - 12M	5370,300	-3564,030	14305,000	0,235
	6M - 18M	836,790	-8233,320	9906,900	0,855
	6M - 24M	1254,300	-8294,930	10804,000	0,794
	6M - 30M	6282,580	-6108,650	18674,000	0,316
	6M - 36M	-532,520	-12075,000	11010,000	0,927
	12M - 18M	-4533,510	-12921,000	3854,450	0,285
	12M - 24M	-4116,000	-12749,000	4517,210	0,346
	12M - 30M	912,280	-10534,000	12359,000	0,874
	12M - 36M	-5902,820	-16643,000	4837,620	0,277
	18M - 24M	417,510	-8647,470	9482,490	0,927
	18M - 30M	5445,790	-6382,890	17274,000	0,362
	18M - 36M	-1369,310	-12256,000	9517,600	0,803
	24M - 30M	5028,280	-7104,120	17161,000	0,412
	24M - 36M	-1786,820	-12942,000	9368,570	0,751
	30M - 36M	-6815,100	-19922,000	6291,370	0,304
CXCL4	AntTrat - 6M	954887,000	-1891133,000	3800907,000	0,506
	AntTrat - 12M	366667,000	-2275131,000	3008466,000	0,783
	AntTrat - 18M	1169140,000	-1557504,000	3895783,000	0,396
	AntTrat - 24M	817676,000	-2082139,000	3717492,000	0,576
	AntTrat - 30M	261699,000	-3572124,000	4095521,000	0,892
	AntTrat - 36M	-	-5429888,000	1669469,000	0,295
	6M - 12M	1880210,000	-588219,000	2456420,000	0,702
	6M - 18M	-588219,000	-3632858,000	2456420,000	0,702
	6M - 18M	214253,000	-2882171,000	3310676,000	0,891
	6M - 24M	214253,000	-2882171,000	3310676,000	0,891
	6M - 24M	-137211,000	-3385001,000	3110580,000	0,933
	6M - 30M	-693188,000	-4881834,000	3495458,000	0,743
	6M - 36M	-	-6724925,000	1054732,000	0,151
	12M - 18M	2835096,000	-6724925,000	1054732,000	0,151
	12M - 18M	802472,000	-2071874,000	3676818,000	0,580
	12M - 24M	451009,000	-2518572,000	3420589,000	0,763
	12M - 30M	-104969,000	-4012378,000	3802440,000	0,958
	12M - 36M	-	-5890416,000	1396662,000	0,223
	18M - 24M	2246877,000	-5890416,000	1396662,000	0,223
	18M - 24M	-351463,000	-3447381,000	2744454,000	0,822
	18M - 30M	-907441,000	-4930571,000	3115689,000	0,655
	18M - 36M	-	-6749594,000	650896,000	0,105
	24M - 30M	3049349,000	-6749594,000	650896,000	0,105
	24M - 30M	-555977,000	-4677874,000	3565919,000	0,789
	24M - 36M	-	-6492136,000	1096364,000	0,161
	24M - 36M	2697886,000	-6492136,000	1096364,000	0,161
	30M - 36M	-	-6611735,000	2327918,000	0,343
	30M - 36M	2141908,000	-6611735,000	2327918,000	0,343

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
VCAM1	AntTrat - 6M	-154491,000	-377344,000	68362,000	0,172
	AntTrat - 12M	-66192,000	-274149,000	141764,000	0,528
	AntTrat - 18M	-173132,000	-387686,000	41422,000	0,112
	AntTrat - 24M	-218807,000	-447570,000	9956,850	0,061
	AntTrat - 30M	-259768,000	-560736,000	41200,000	0,090
	AntTrat - 36M	-241579,000	-522114,000	38957,000	0,090
	6M - 12M	88298,000	-148526,000	325123,000	0,460
	6M - 18M	-18641,000	-259159,000	221876,000	0,878
	6M - 24M	-64316,000	-317323,000	188691,000	0,614
	6M - 30M	-105277,000	-433213,000	222658,000	0,525
	6M - 36M	-87088,000	-392303,000	218127,000	0,572
	12M - 18M	-106940,000	-329560,000	115680,000	0,342
	12M - 24M	-152614,000	-381927,000	76698,000	0,189
	12M - 30M	-193576,000	-497144,000	109992,000	0,208
	12M - 36M	-175386,000	-459802,000	109029,000	0,223
	18M - 24M	-45675,000	-286083,000	194734,000	0,706
	18M - 30M	-86636,000	-400111,000	226839,000	0,584
	18M - 36M	-68447,000	-356881,000	219988,000	0,638
	24M - 30M	-40961,000	-362396,000	280473,000	0,800
	24M - 36M	-22772,000	-318363,000	272819,000	0,879
	30M - 36M	18189,000	-329293,000	365672,000	0,917
ICAM1	AntTrat - 6M	-51096,000	-104790,000	2598,300	0,062
	AntTrat - 12M	-7288,030	-58046,000	43470,000	0,776
	AntTrat - 18M	-3365,120	-55648,000	48917,000	0,898
	AntTrat - 24M	8319,550	-47614,000	64253,000	0,768
	AntTrat - 30M	-70933,000	-143383,000	1515,840	0,055
	AntTrat - 36M	-59679,000	-128226,000	8868,660	0,087
	6M - 12M	43808,000	-12100,000	99715,000	0,123
	6M - 18M	47731,000	-8933,370	104395,000	0,098
	6M - 24M	59415,000	-476,800	119307,000	0,052
	6M - 30M	-19838,000	-97829,000	58154,000	0,614
	6M - 36M	-8582,860	-81581,000	64415,000	0,816
	12M - 18M	3922,910	-48269,000	56115,000	0,882
	12M - 24M	15608,000	-37933,000	69148,000	0,563
	12M - 30M	-63645,000	-135065,000	7773,900	0,080
	12M - 36M	-52391,000	-119896,000	15115,000	0,126
	18M - 24M	11685,000	-44908,000	68277,000	0,682
	18M - 30M	-67568,000	-141571,000	6434,460	0,073
	18M - 36M	-56313,000	-124567,000	11940,000	0,105
	24M - 30M	-79253,000	-155262,000	-3243,660	0,041
	24M - 36M	-67998,000	-137892,000	1895,610	0,056
	30M - 36M	11255,000	-70681,000	93190,000	0,785

Variável	Comparações	Estimativa da Diferença entre as médias	IC 95%		P- valor
			LI	LS	
Endothelin1	AntTrat - 6M	0,709	-0,486	1,905	0,241
	AntTrat - 12M	0,963	-0,157	2,083	0,091
	AntTrat - 18M	0,895	-0,259	2,050	0,127
	AntTrat - 24M	0,751	-0,481	1,984	0,229
	AntTrat - 30M	0,628	-0,988	2,243	0,442
	AntTrat - 36M	0,916	-0,596	2,428	0,231
	6M - 12M	0,254	-1,011	1,518	0,691
	6M - 18M	0,186	-1,097	1,469	0,774
	6M - 24M	0,042	-1,310	1,394	0,951
	6M - 30M	-0,081	-1,837	1,674	0,927
	6M - 36M	0,207	-1,430	1,844	0,802
	12M - 18M	-0,068	-1,254	1,118	0,910
	12M - 24M	-0,212	-1,432	1,008	0,731
	12M - 30M	-0,335	-1,955	1,284	0,681
	12M - 36M	-0,047	-1,568	1,474	0,951
	18M - 24M	-0,144	-1,427	1,138	0,824
	18M - 30M	-0,268	-1,942	1,407	0,751
	18M - 36M	0,021	-1,520	1,562	0,979
	24M - 30M	-0,123	-1,841	1,594	0,887
	24M - 36M	0,165	-1,414	1,744	0,836
	30M - 36M	0,288	-1,566	2,143	0,758
IL18	AntTrat - 6M	57,806	-13,343	128,960	0,110
	AntTrat - 12M	4,282	-61,641	70,205	0,898
	AntTrat - 18M	-14,998	-83,038	53,043	0,662
	AntTrat - 24M	-72,078	-144,350	0,192	0,051
	AntTrat - 30M	-13,912	-109,580	81,752	0,773
	AntTrat - 36M	-50,898	-139,250	37,458	0,255
	6M - 12M	-53,524	-129,790	22,743	0,166
	6M - 18M	-72,804	-150,420	4,811	0,066
	6M - 24M	-129,880	-211,190	-48,581	0,002
	6M - 30M	-71,719	-176,270	32,834	0,176
	6M - 36M	-108,700	-205,740	-11,673	0,029
	12M - 18M	-19,280	-91,421	52,862	0,596
	12M - 24M	-76,360	-151,000	-1,720	0,045
	12M - 30M	-18,194	-116,100	79,710	0,712
	12M - 36M	-55,180	-146,300	35,937	0,232
	18M - 24M	-57,081	-134,690	20,528	0,147
	18M - 30M	1,085	-99,558	101,730	0,983
	18M - 36M	-35,900	-128,480	56,679	0,443
	24M - 30M	58,166	-44,919	161,250	0,265
	24M - 36M	21,181	-73,780	116,140	0,658
	30M - 36M	-36,985	-148,980	75,006	0,513

ANEXO 5. Distribuição das variáveis da capilaroscopia em relação aos tempos.

Variável	tempo	N. Obs.	Média	Desv. Pad.	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
Delecao	pre	10	2	0,75	2	2	2	0,6	3
Delecao	6M	10	1,53	0,67	1,45	1	2	0,8	3
Delecao	12M	10	1,44	1	1,5	1	2	0,1	3
alcas	pre	10	5,64	1,31	5,8	6	6	2,6	7,3
alcas	6M	10	7,43	1,43	7,65	7	9	4,5	9
alcas	12M	10	7,89	1,02	7,65	8	8	6,2	9,9
enovelados	pre	10	0,08	0,12	0	0	0	0	0,3
enovelados	6M	10	0,18	0,21	0,15	0	0	0	0,7
enovelados	12M	10	0,22	0,21	0,15	0	0	0	0,5
megacapilares	pre	10	0,79	0,62	0,8	0	1	0	1,6
megacapilares	6M	10	0,27	0,34	0,15	0	0	0	1,1
megacapilares	12M	10	0,29	0,31	0,2	0	1	0	0,8
Hemorragia	pre	10	0,86	0,77	0,8	0	2	0	2,2
Hemorragia	6M	10	1,48	1,64	1,05	0	2	0	5,1
Hemorragia	12M	10	0,88	1,2	0,15	0	1	0	3,7
Arbusto	pre	10	0,02	0,04	0	0	0	0	0,1
Arbusto	6M	10	0,18	0,23	0,05	0	0	0	0,6
Arbusto	12M	10	0,17	0,38	0	0	0	0	1,2
Ectasiado	pre	10	3,17	2,26	2,55	2	4	0,9	8,3
Ectasiado	6M	10	3,82	3,55	2	1	7	0,2	10
Ectasiado	12M	10	2,87	2,59	2,1	1	5	0,2	7,8

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto do transplante de células-tronco hematopoéticas sobre os aspectos vasculares da esclerose sistêmica.

Pesquisador: Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71204717.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.435.000

Apresentação do Projeto:

Resumo:

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumática que provoca fibrose progressiva da pele, podendo afetar órgãos internos. Apresenta alta morbimortalidade, e nos casos graves, onde o envolvimento cutâneo é difuso, ou nos quais existe acometimento de pulmões, coração ou rins, a mortalidade pode atingir 30 a 50% em cinco anos, mesmo com tratamento imunossupressor convencional. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma alternativa terapêutica ainda experimental que tem se mostrado eficaz em controlar a progressão e, mesmo, reverter algumas das manifestações da doença. Recentemente, estudos clínicos têm demonstrado que o TCTH é superior aos tratamentos convencionais, proporcionando maior sobrevida, maior controle da progressão da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, apesar do benefício clínico constatado, ainda restam dúvidas sobre os mecanismos de ação e sobre o potencial terapêutico do TCTH. A esclerose sistêmica apresenta importante componente vascular em sua patogênese, caracterizado pelo fenômeno de Raynaud, úlceras digitais, hipertensão arterial pulmonar e nefropatia vascular. Tais manifestações correlacionam-se com a severidade da doença, com pior qualidade de vida e menor sobrevida. O presente projeto visa, portanto, avaliar o impacto do TCTH sobre os aspectos vasculares da esclerose sistêmica.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.435.000

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_transplantados_Marianna_MCO.pdf	24/04/2017 23:13:57	Maria Carolina de Oliveira Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Marianna_MCO_CEP.pdf	24/04/2017 23:09:40	Maria Carolina de Oliveira Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/04/2017 23:07:46	Maria Carolina de Oliveira Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 13 de Dezembro de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br