

Adriana de Holanda Mafaldo Diógenes

**Capilaroscopia na DMTC: um processo dinâmico associado ao
envolvimento intersticial pulmonar e à gravidade de doença**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Reumatologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Eloisa da Silva Dutra de Oliveira Bonfá

SÃO PAULO

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Diógenes, Adriana de Holanda Mafaldo

Capilaroscopia na DMTC : um processo dinâmico associado ao envolvimento intersticial pulmonar e à gravidade da doença / Adriana de Holanda Mafaldo Diógenes. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Reumatologia.

Orientadora: Eloisa da Silva Dutra de Oliveira Bonfá.

Descritores: 1.Angioscopia microscópica/método 2.Doença mista do tecido conjuntivo 3.Doenças pulmonares intersticiais 4.Ribonucleoproteína nuclear pequena U1/imunologia

USP/FM/SBD-265/06

*À Edilson Jr,
cujo amor tornou possível
este trabalho e muito mais*

AGRADECIMENTOS

À **Profª Drª Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá**, Titular da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, por sua dedicação à pesquisa e à reumatologia, por acreditar e me orientar na realização deste projeto, e pela sua contribuição na minha formação acadêmica nos últimos seis anos.

À **Drª Maria Teresa Correia Caleiro**, pela co-orientação deste estudo, pelo ensino da capilaroscopia e da clínica reumatológica, por sua amizade, e por compartilhar várias fases da minha formação pessoal e profissional

Ao **Dr Ricardo Fuller**, por seu apoio na minha formação profissional e na realização deste projeto.

À **Profª Drª Cláudia Teresa Lobato Borges**, por auxiliar e incentivar a realização deste trabalho.

Ao **Dr Eduardo Ferreira Borba Neto**, por sua contribuição acadêmica e profissional desde meu ingresso na reumatologia.

Às secretárias da reumatologia: **Cláudia, Fátima, Iná e Marta** e do ambulatório: **Cristina e Denise**, por auxiliarem e compartilharem nossa rotina.

À equipe do LIM-17, especialmente a bióloga **Cleonice Bueno, Eliana, Francisca e Margarete**, por sua dedicação e por me apresentarem às rotinas do laboratório; e à biomédica **Drª Wilma Viana**, pelo seu apoio.

À **Drª Suzana Beatriz Veríssimo de Mello**, pelo apoio acadêmico no início do projeto,

À **Kika Ramos**, pelo ensino das línguas portuguesa e inglesa,

À **Creusa Dalbó**, pelo ensino estatístico,

Às instituições: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – **FAPESP** e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – **CNPq** pelo apoio financeiro.

Aos **pacientes**, razão do estudo, por participarem e acreditarem.

Aos meus pais - **Nobre e Maria**, e irmãos - **Luciano e Patrícia**, pelo seu amor, por sempre acreditarem e incentivarem meus sonhos.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

RESUMO

Diógenes AHM. Capilaroscopia na DMTC: um processo dinâmico associado ao envolvimento intersticial pulmonar e à gravidade de doença. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Selecionamos consecutivamente 63 pacientes com doença mista do tecido conectivo (DMTC) (Kasukawa, 87) para determinar a relevância do padrão SD. Ter uma capilaroscopia periungueal (CPU) até cinco anos antes do início do estudo foi o principal critério de inclusão. Na entrada, avaliamos o envolvimento de órgãos e os auto-anticorpos. A idade média e o tempo de doença foram $45,3 \pm 10$ e $8,45 \pm 5,42$ anos, respectivamente. O padrão SD foi observado em 41 pacientes na entrada (65%) e em 45 na CPU prévia (71,5%), $p=0,20$. Dez pacientes (16%) alteraram a CPU, 7 normalizaram e 3 desenvolveram padrão SD. O tempo de doença, número e freqüência de órgãos envolvidos foram semelhantes em pacientes com e sem padrão SD. Em contraste, a análise de cada parâmetro do padrão SD mostrou uma freqüência significativamente menor de áreas avasculares (AA) moderadas/graves na entrada, comparada com a CPU anterior (26,5 e 53%, $p=0,013$). Além disto, 76% dos pacientes com doença intersticial pulmonar (TCAR) tiveram AA na entrada,

enquanto apenas 24% dos pacientes com esta alteração não apresentavam este achado à CPU ($p=0,017$). Adicionalmente, reduzida densidade capilar foi freqüentemente observada em pacientes submetidos à terapia imunossupressora, quando comparados com o grupo sem este tratamento (66,7 e 33,3%, $p=0,001$). A CPU na DMTC é um processo dinâmico e a análise de cada parâmetro do padrão SD parece ser um bom indicador de doença intersticial pulmonar e gravidade de doença.

SUMMARY

Diógenes AHM. Capillaroscopy in MCTD: a dynamic process associated to lung interstitial involvement and disease severity. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

For determining the clinical relevance of SD-pattern in MCTD, sixty-three MCTD patients (Kasukawa's criteria) were consecutively selected. The main inclusion criterion was availability of previous nailfold capillaroscopy (NC) 5 years before inclusion. At entry, organ involvement and autoantibody evaluation were performed. The mean age and disease duration were 45.3 ± 10 and 8.45 ± 5.42 years, respectively. SD-pattern was observed in 41 patients at entry (65%) and in 45 at previous NC (71.5%), $p=0.20$. Ten patients (16%) changed NC, 7 normalized, and 3 developed SD-pattern. Disease duration, number and frequency of organ involvement were similar in patients with and without SD-pattern. In contrast, analysis of each SD-pattern parameter revealed a significant lower frequency of moderate/severe avascular areas (AA) at entry compared to previous examination (26.5 vs. 53%, $p=0.013$). Moreover, 76% of patients with interstitial lung disease (HRCT) had AA at entry, whereas only 24% of patients with this alteration did not have this NC finding ($p=0.017$).

Furthermore, reduced capillary density was frequently observed in patients taking immunosuppressive therapy than those without (66.7 vs. 33.3%, $p=0.001$). NC in MCTD is a dynamic process and analysis of each SD-pattern parameter seems to be a good indicator of lung involvement and disease severity.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Áreas avasculares
Anti-dsDNA	Anticorpo anti-DNA de dupla hélice
Anti-RNP	Anticorpo anti-ribonúcleoproteína
Anti-Sm	Anticorpo anti-Sm
CPK	Creatinofosfoquinase
CPU	Capilaroscopia periungueal
CREST	Esclerodermia limitada
DIP	Doença intersticial pulmonar
DM	Dermatomiosite
DMj	Dermatomiosite juvenil
DMTC	Doença mista do tecido conectivo
DMTCj	Doença mista do tecido conectivo juvenil
EED	Esofagograma
EIE	Esfíncter inferior do esôfago
ES	Esclerodermia sistêmica
FAN	Fator anti-núcleo
GNM	Glomerulonefrite membranosa
HP	Hipertensão pulmonar
LES	Lupus eritematoso sistêmico
Padrão SD	Padrão esclerodérmico
PM	Polimiosite
RGE	Refluxo gastro-esofágico
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução

SUMÁRIO

Resumo

Summary

Lista de abreviaturas

1. INTRODUÇÃO.....	02
2. OBJETIVO.....	07
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	09
3.1. Dados clínicos e laboratoriais.....	10
3.2. Capilaroscopia periungueal.....	08
3.3. Análise estatística.....	12
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONCLUSÕES.....	27
7. ANEXOS.....	29
7.1. Critérios de classificação diagnóstica para DMTC propostos por Kasukawa e cols.....	29
7.2. Ficha de capilaroscopia.....	30
7.3. Ficha de avaliação longitudinal – clínico-laboratorial, radiológica e capilaroscópica – dos pacientes com DMTC nas duas avaliações.....	31
7.4. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	33
8. REFERENCIAS.....	37

INTRODUÇÃO

A doença mista do tecido conectivo (DMTC) foi descrita em 1972 por Sharp e cols (1) Em 1987, Kasukawa e cols., propuseram critérios de classificação (2), que consistem em sintomas de lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia sistêmica (ES) e polimiosite (PM), além da presença do anticorpo anti-U₁ snRNP em altos títulos no soro destes pacientes. Estes critérios são mais restritos, necessitam de evidências de mais de uma conectivopatia ao diagnóstico e torna o grupo mais homogêneo. Sua utilização é freqüente em séries pediátricas (3).

A incidência da DMTC é de 10/100.000, predomina no sexo feminino (9:1 a 24:1) (4) e em brancos (14:6), e tem pico de incidência na quarta década (4). A associação mais freqüente de HLA e DMTC é com o DR4 (5,6), principalmente quando a artrite é erosiva (7).

O fenômeno de Raynaud acomete a maioria dos pacientes (8). Manifestações cutâneas ocorrem em até 52% dos pacientes. A esclerodactilia está presente em até 86% dos casos (9). Também são descritos fotossensibilidade em áreas cutâneas de exposição solar (20%) e *rash* malar (10%) (10).

A artrite é freqüente, poliarticular, semelhante a AR. Radiologicamente há pequenas erosões em falanges, assimetricamente distribuídas (11).

A miosite ocorre em até 70% dos casos (12). O estudo imuno-histoquímico revelou duplo mecanismo na DMTC, imune-celular como na PM e vascular como na dermatomiosite (13). O trato gastrintestinal (TGI) é

acometido com freqüência, em qualquer segmento, embora o esôfago seja o local mais afetado (14,15).

As alterações cardiovasculares observadas na DMTC incluem pericardite, miocardite e hipertensão pulmonar (HP) (16,17,18).

O envolvimento pulmonar ocorre em até 80% dos casos quando realizada investigação radiológica. Observa-se infiltrado intersticial nas bases pulmonares, com predomínio posterior, à tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) e função pulmonar com padrão ventilatório restritivo e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono <70% (5,19).

Inicialmente descrita como benigna, sabemos que a DMTC pode ter evolução grave. Os acometimentos esofágicos, musculares e pulmonares são os principais responsáveis pela morbidade, enquanto a HP é a maior responsável pela mortalidade (20,21). A gamaglobulina elevada e a presença de anticorpo anticardiolipina IgG, no momento do diagnóstico, conferem pior prognóstico (21).

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um teste de fácil realização, não invasivo, utilizado para o diagnóstico diferencial do fenômeno de Raynaud primário e secundário, apresentando boa relação custo-benefício (22,23). Adicionalmente, características distintas de alterações patológicas microvasculares podem estar associadas às doenças específicas do tecido conectivo (24,25,26).

De fato, mais de 80% dos pacientes com esclerodermia sistêmica apresentam o padrão SD que é caracterizado por microhemorragias periungueais, ectasia capilar, redução da densidade capilar a áreas avasculares (AA) (23,27). Além disto, a investigação clínico-capilaroscópica destes pacientes revelou uma associação com o envolvimento de órgãos (28,29) e uma possível correlação entre estes achados capilaroscópicos e uma evolução de doença mais indolente ou agressiva (30). Demonstrou-se ainda que, uma maior gravidade de achados capilaroscópicos e a atividade de doença pulmonar estiveram associados em pacientes com diagnóstico recente de ES (27).

Em contraste, o padrão SD ocorre em apenas 2-12% dos pacientes com LES (8,31) e esteve associado com uma freqüência maior de anticorpos anti-U1-RNP (8,32). Os achados capilaroscópicos no LES são freqüentemente relatados como padrões inespecíficos (33), descritos como capilares tortuosos, freqüentemente dilatados, denominado *lupus pattern*. Algumas vezes as alças estão aumentadas e a perda capilar, raramente, é observada. De forma interessante, em uma publicação recente (34), as alterações capilaroscópicas estiveram associadas com a atividade de doença e com a presença do anticorpo anti-dsDNA.

A freqüência do padrão SD na dermatomiosite (DM) é semelhante àquela descrita na ES (32). Avaliações sucessivas de crianças com DM juvenil (DMj) demonstraram que alterações à CPU se correlacionaram com formas mais graves da doença (36).

Na DMTC, mais da metade dos pacientes possuem padrão SD caracterizado por capilares gigantes, microhemorragias periungueais e capilares em arbusto (20,37,38). No entanto, os três trabalhos avaliaram um número limitado de pacientes e estes estudos precederam os critérios de classificação para DMTC propostos por Kasukawa (20,37,38). Adicionalmente, a correlação clínica da CPU nesta conectivopatia não foi estabelecida, visto que há apenas um estudo sugerindo um envolvimento pulmonar mais extenso associado à microangiopatia padrão SD (20).

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi determinar a relevância clínica do padrão SD em um grupo grande e homogêneo de pacientes com DMTC.

PACIENTES E MÉTODOS

De um total de 135 pacientes com DMTC, regularmente acompanhados no Serviço de Reumatologia (HC-FMUSP), 63 foram selecionados para um estudo de coorte. Todos os pacientes preenchem os critérios de classificação de kasukawa e cols (2) e se mantiveram com os anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm (negativos dois ou mais testes).

O principal critério de inclusão foi haver uma avaliação capilaroscópica prévia, realizada pelo mesmo examinador (MTCC), utilizando o mesmo estereomicroscópio, em um período de até cinco anos do início do estudo.

Os pacientes previamente expostos a cloreto de polivinil e/ou bleomicina foram excluídos. O comitê de ética em pesquisa (CAPPesq) da FMUSP aprovou o estudo, e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

3.1. Dados clínicos e laboratoriais:

Todos os pacientes com DMTC foram avaliados no momento de entrada no estudo em relação à presença ou ausência de: acometimento cutâneo (manifestações LES: *rash* malar ou fotossensibilidade e esclerodactilia), poliartrite (presença de artrite em cinco ou mais articulações periféricas), envolvimento pulmonar [presença de opacidades em vidro-fosco, predominantemente nas regiões sub-corticais dos lobos pulmonares inferiores, diagnosticado pela TCAR e hipertensão pulmonar definida pela pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 40mmHg ao ecocardiograma], acometimento cardíaco (pericardite confirmada pelo ecocardiograma),

acometimento muscular (fraqueza muscular associada à elevação da creatinofosfoquinase e/ou da aldolase > 2x o valor normal na ausência de doença tireoidiana, infecções ou miopatia induzida por drogas), envolvimento esofágico (determinado por TCAR ou esofagograma), alterações hematológicas (leucopenia com a contagem de células <4.000/mm³, linfopenia <1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões, ou trombocitopenia com a contagem de plaquetas <100.000/mm³, na ausência de citopenias induzidas por drogas). Os pacientes ainda foram classificados de acordo com o uso recente ou não de terapia imunossupressora (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato).

A análise do perfil de auto-anticorpos foi realizada em todos os soros e consistiu na detecção do fator anti-núcleo e do anticorpo anti-dsDNA por imunofluorescência indireta em células HEp-2 e substrato de *Chritidia luciliae*, respectivamente; anticorpos anti-Sm e U1-snRNP que foram determinados por hemaglutinação passiva (37).

3.2. Capilaroscopia Periungueal:

Capilaroscopia periungueal *in vivo* (aumento de 10X e 16X) foi realizada pelo mesmo reumatologista (MTCC). Todos os dez dedos foram examinados utilizando um estereomicroscópio bifocal (Zeiss, Alemão) e iluminado por uma lâmpada de tungstênio tonalizada por uma lente verde para obter uma melhor visualização das alças. Aplicamos óleo de imersão para aumentar a transparência da pele e a região periungueal foi estudada em sua totalidade.

Os achados capilaroscópicos normais (Figura 1) para a população brasileira foram definidos conforme descrição prévia (40). Os achados anormais foram descritos por dados padronizados (38), a saber: número de alças em um 1mm linear <7, alças capilares ectasiadas (número absoluto > 3, independentemente das dimensões da alça), presença de capilares em arbusto >1 e áreas avasculares (perda de duas ou mais alças consecutivas no leito periungueal). As áreas avasculares (AA) foram ainda classificadas como sendo de leve (grau 1)= 1 ou 2 áreas discretas de deleção vascular, moderado (grau 2)= mais do que 2 áreas discretas de deleção vascular ou grave (grau 3)= a presença de extensas AA confluentes e subseqüentemente graduadas de 0-3 (41). O padrão SD foi definido como o achado de microhemorragias periungueais, redução da densidade capilar, presença de alças ectasiadas e áreas avasculares (38).

A CPU, na entrada do estudo, foi realizada pelo menos 18 meses após a primeira avaliação em todos os pacientes. O intervalo médio entre as duas CPU foi de $3,2 \pm 1,4$ anos.

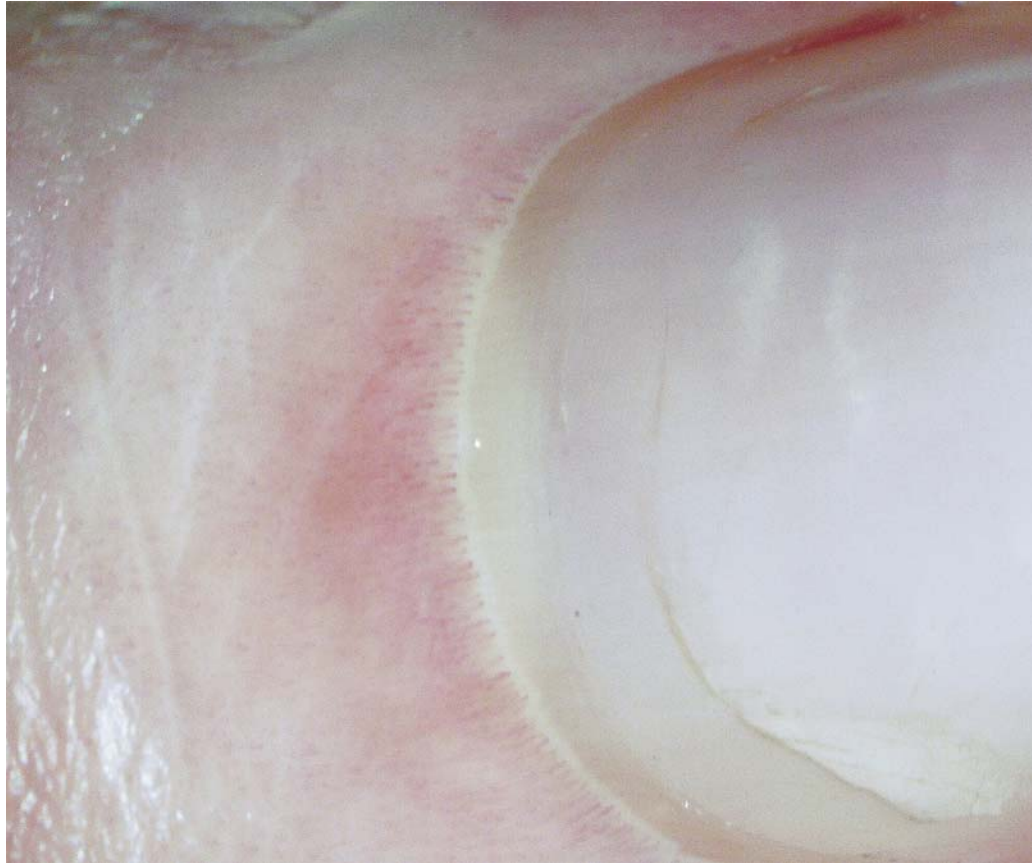


Figura 1. Capilaroscopia normal

3.3. Análise estatística:

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão, enquanto as variáveis qualitativas foram descritas pelas frequências absolutas ou relativas. Na comparação das duas avaliações capilaroscópicas, o teste de McNemar foi aplicado. Para realizarmos as comparações proporcionais, utilizamos o teste χ^2 ou o teste exato de Fischer.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação das médias nas duas avaliações. O valor do p foi considerado estatisticamente significativo quando foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

A avaliação de entrada no estudo foi definida como parâmetro de comparação para todas as análises realizadas. Um nítido predomínio do sexo feminino (95%) foi observado entre 63 pacientes com DMTC. A idade média no momento de entrada do estudo foi de $45,3 \pm 10$ anos (26 a 68 anos). A idade média ao diagnóstico de DMTC foi de $36,9 \pm 10$ anos e o tempo médio de doença na avaliação de entrada foi de $8,45 \pm 5,42$ anos. O intervalo entre o primeiro sintoma relatado pelo paciente e a confirmação diagnóstica de DMTC foi de $3,78 \pm 4,78$ anos (0 a 23 anos).

O padrão SD (Figura 2) foi observado em 41 (65%) pacientes no momento de entrada no estudo, a freqüência foi menor, mas não estatisticamente significativa quando comparada à CPU prévia, quando 45 pacientes apresentavam este padrão capilaroscópico (71,5%), $p=0,20$. De fato, 10 (16%) pacientes alteraram os seus achados capilaroscópicos na entrada do estudo: enquanto sete normalizaram o padrão SD prévio, três pacientes que possuíam CPU previamente normal, desenvolveram esta alteração microangiopática. A avaliação demográfica e as características clínicas dos pacientes estão ilustradas na tabela 1, separados conforme presença ou ausência de padrão SD à CPU. O tempo médio de doença foi semelhante em ambos os grupos ($p=0,11$) e os pacientes com padrão SD eram mais jovens ($p<0,01$). Os envoltimentos esofágico e pulmonar foram as manifestações clínicas mais freqüentes, embora esta diferença entre os grupos que apresentavam ou não padrão SD não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,75$ e $p=0,62$ respectivamente). O acometimento de outros

órgãos, tais como lesões cutâneas, artrite, miosite e citopenias hematológicas foi observado em menos de 50% dos pacientes com uma frequência comparável em pacientes com e sem padrão SD ($p= 0,21$). Entretanto, o número médio de órgãos envolvidos foi semelhante em ambos os grupos (2,8 e 2,8, $p= 0,72$).

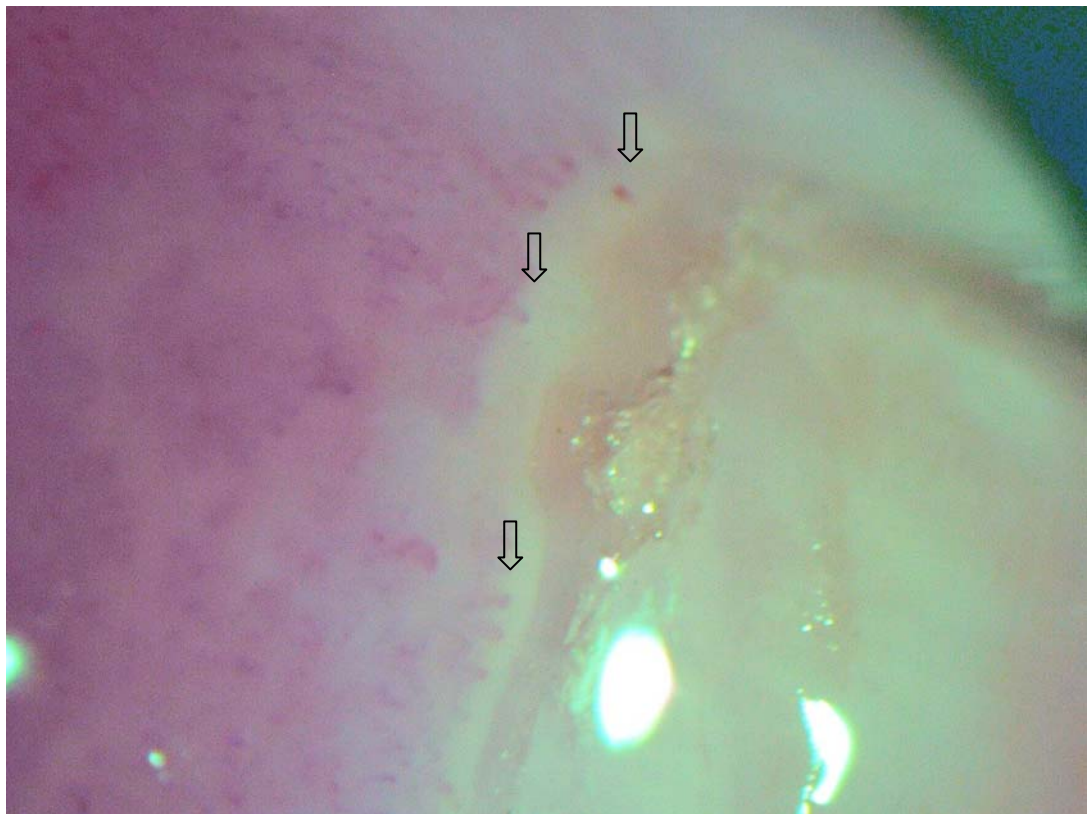


Figura 2. Capilaroscopia com padrão SD – microhemorragia, áreas avasculares e ectasia capilar

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos paciente com DMTC com padrão SD presente ou ausente.

	Padrão SD		Valor <i>p</i>
	Presente (n= 41)	Ausente (n= 22)	
Idade, anos Média \pm SD	41 \pm 8,9	51 \pm 10,6	< 0,001
Tempo de doença, anos Média \pm SD	7.8 \pm 5,7	9,41 \pm 4.9	0,11
Esôfago	33 (81%)	17 (77%)	0,75
Pulmão	25 (61%)	12 (55%)	0,62
Articular	17 (45%)	10 (46%)	0,76
Hematológico	6 (15%)	5 (23%)	0,49
Muscular	10 (24%)	3 (14%)	0,51
Cutâneo	20 (49%)	10 (46%)	0,80
Nº Órgãos/paciente	2,8	2,8	0,72

As manifestações cutâneas mais importantes da DMTC parecem ter uma distribuição distinta com relação ao padrão SD. Uma frequência maior de esclerodactilia foi vista em pacientes com padrão SD (37%) quando comparados com aqueles sem esta alteração (22%); no entanto, esta diferença não apresentou significância estatística ($p=0,26$). Da mesma forma, as lesões cutâneas LES-símile foram aparentemente mais frequentes naqueles pacientes sem padrão SD (27% e 12%, $p=0,17$), embora sem significância.

Em contrapartida, a análise individual de cada parâmetro do padrão SD revelou uma frequência significativamente menor de áreas avasculares graus 2 e 3 à CPU de entrada ($n=9$), quando comparada à CPU previamente realizada ($n=18$) (26,5% e 53%, $p= 0,013$) (Tabela 2). Além disto, 76% dos pacientes com doença intersticial pulmonar (DIP) à TCAR (Figura 3) tinham áreas avasculares (Figura 4), ao contrário dos pacientes sem DIP (24%) com $p= 0,017$. A redução da densidade capilar (Figura 5), outro parâmetro do padrão SD, também foi mais frequentemente observado em pacientes submetidos à terapia imunossupressora (66,7%) do que naqueles sem esta terapêutica (33,3%), $p= 0,001$. Em contraste, nenhuma associação clínica foi observada com as microhemorragias, nem com os capilares ectasiados (Figura 6) .

Tabela 2. Comparação da gravidade de áreas avasculares, na CPU de entrada e na avaliação prévia.

		CPU		
		Entrada =34	Prévia n=34	
		Positivo (%)	Positivo (%)	Valor <i>p</i>
AA	Leve Grau 1	25 (73,5%)	16 (47%)	0,013
	Moderada e Grave Grau 2-3	9 (26,5%)	18 (53%)	



Figura 3. TCAR de tórax em paciente com DMTC, em decúbito ventral, mostrando lesão pulmonar intersticial em vidro-fosco, bi-basal e posterior, além de ectasia esofágica

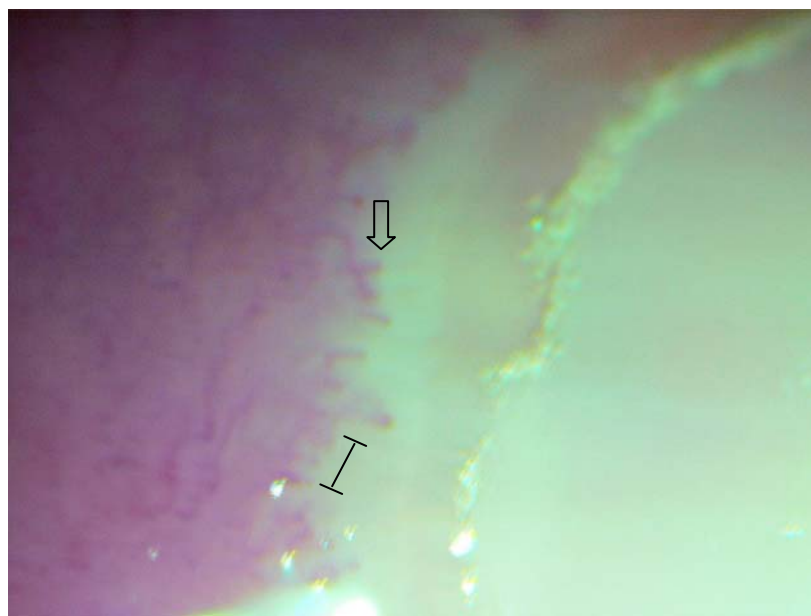


Figura 4. Capilaroscopia com áreas avasculares

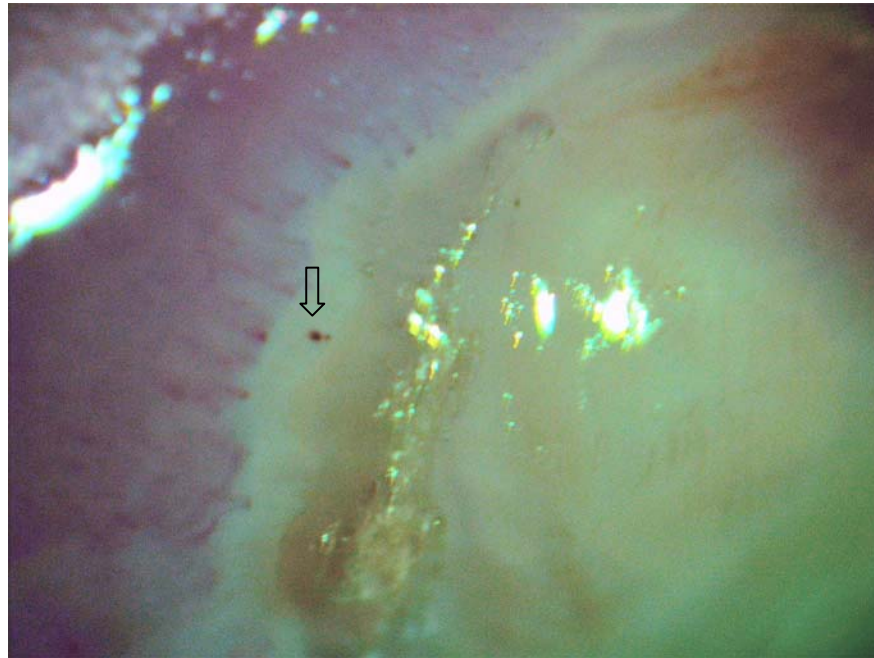


Figura 5. Capilaroscopia com microhemorragias e ectasia capilar

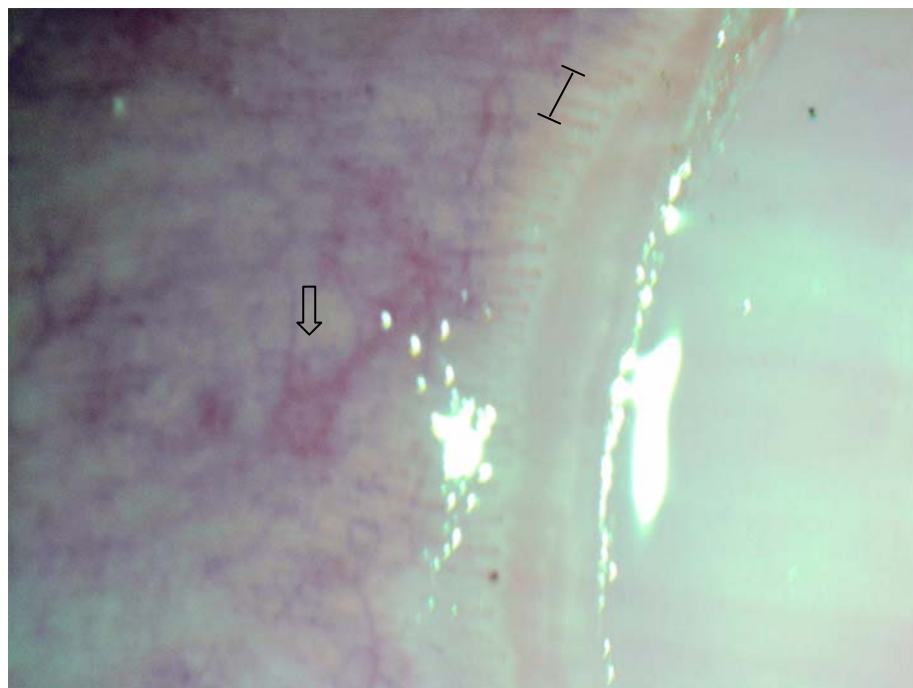


Figura 6. Capilaroscopia com redução da capacidade capilar, visualizando plexo venoso

DISCUSSÃO

O presente estudo confirma e amplia achados prévios que indicam que o padrão SD à CPU é freqüentemente observado na DMTC (37,42) e ainda demonstra a sua natureza dinâmica. Além disto, a presença de áreas avasculares e a redução da densidade capilar pode ter uma aplicação clínica nesta doença.

A grande vantagem deste trabalho é utilizar critérios de inclusão rigorosos, resultando em um grupo bastante homogêneo de pacientes com DMTC, uma vez que todos preencheram os critérios de classificação de Kasukawa (2) e se mantiveram negativos para os anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm. Além disto, todos os pacientes foram submetidos à avaliação capilaroscópica pelo mesmo examinador, utilizando o mesmo estereomicroscópio, de modo a evitarmos variações técnicas e inter-observador.

As características demográficas dos pacientes com DMTC, em relação à predominância feminina e idade de acometimento da doença, foram semelhantes àqueles observados na literatura (4,20), assim como o intervalo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico da DMTC segundo Kasukawa (2).

A freqüência do padrão SD na DMTC aqui estudada, embora alta e semelhante aos 54% observados em estudos anteriores (4,37), é menor do que os 83-93% descritos na ES (37,42).

Observamos ainda que, nesta população, a freqüência dos achados clínicos analisados e o número de órgãos envolvidos foram idênticos nos pacientes com padrão SD e naqueles que não apresentavam esta alteração.

De forma inversa, a intensidade da microangiopatia foi um indicador de envolvimento sistêmico na esclerodermia em estudos realizados (44).

Nossa análise demonstrou, de maneira interessante, que aqueles pacientes com DMTC e doença intersticial pulmonar (DIP) mostravam uma frequência maior de áreas avasculares, um dos parâmetros de maior gravidade do padrão SD. Considerando que a TCAR representa o padrão ouro para o diagnóstico de DIP (45), e que as opacidades em vidro-fosco são reconhecidas à biópsia pulmonar (46) como regiões correspondentes a infiltrado inflamatório ativo, a nossa hipótese é que esta associação pode representar a lesão de células endoteliais, um alvo primário nesta patologia (47). As áreas avasculares também foram vistas em maior frequência em pacientes esclerodérmicos com manifestações cutânea, pulmonar, cardíaca e renal (48,49,50), uma conectivopatia cuja patogênese está bem estabelecida e envolve lesão vascular (48). Além disto, o padrão SD foi observado de forma diferente e em maior prevalência nos pacientes com lesões de pele ES-símile quando comparados ao grupo com lesões LES-símile. Embora não seja significativo, tal fato reforça a possibilidade de uma microangiopatia de base em um subgrupo de pacientes com DMTC.

Adicionalmente, a gravidade da DMTC determinada pela frequência da terapia imunossupressora esteve associada à reduzida densidade capilar, outro parâmetro do padrão SD. Apoiando este achado, a redução da densidade capilar foi descrita como sendo inversamente proporcional ao envolvimento sistêmico de órgãos em pacientes com Raynaud secundário a

ourtas doenças difusas do tecido conectivo (51). Este estudo ressalta ainda que parâmetros sorológicos de inflamação também estiveram associados a um decréscimo da densidade capilar (51), sugerindo uma possível patologia vascular local e sistêmica.

A natureza dinâmica das alterações capilares na DMTC, que ocorreram em 16% dos pacientes em uma avaliação seqüencial de aproximadamente três anos, é uma descrição nova, considerando o fato de que uma redução significativa na freqüência de áreas avasculares graves foi observada durante a evolução. De forma semelhante, uma mudança de padrão foi descrita na DM juvenil (35,36). Simultaneamente, a melhora clínica que ocorreu em paralelo com a redução dos achados capilaroscópicos anormais, foi um dado consistente nesta patologia (35,36). Além disto, observações seriadas, em várias conectivopatias da infância, também mostraram que os achados capilaroscópicos não são unidirecionais (52).

CONCLUSÕES

1. Este estudo mostra que a capilaroscopia periungueal na DMTC é um processo dinâmico.
2. Nós demonstramos ainda que uma avaliação global do padrão SD não se antecipa ao envolvimento de órgãos
3. A análise individual de parâmetros distintos parece ser um bom indicador de acometimento pulmonar e gravidade de doença nesta patologia.

ANEXOS

ANEXO 1

Critérios de classificação diagnóstica para DMTC propostos por Kasukawa e cols, 1987

1. Sintomas comuns:

- 1.1. Fenômeno de Raynaud
- 1.2. Edema de dedos ou mãos

2. Anticorpos anti-RNP presentes em títulos superiores a 1:1000

3. Achados clínicos:

3.1. Achados LES-símile:

- poliartrite
- linfadenopatia
- eritema facial
- pericardite ou pleurite
- leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$)

3.2. Achados ES-símile:

- esclerodactilia
- fibrose pulmonar, restrição pulmonar ou redução da capacidade de difusão (DCO $<70\%$)
- hipomotilidade ou dilatação do esôfago

3.3. Achados PM-símile:

- fraqueza muscular
- aumento das enzimas musculares no soro (CPK)
- padrão miopático à eletroneuromiografia

Diagnóstico:

DMTC será diagnosticada quando todas as três das seguintes condições forem preenchidas:

1. Pelo menos um dos sintomas comuns estiver presente
2. Presença de anti-RNP
3. Um ou mais achados em duas ou três das categorias de doença de 3.1, 3.2. e 3.3.

ANEXO 2

FICHA DE CAPILAROSCOPIA

NOME: _____ **RG** _____
IDADE: _____ **RAÇA:** _____ **SEXO:** _____
DIAGNÓSTICO CLÍNICO: _____ **DATA:** _____
MACROSCOPIA -
COR PERIUNGUEAL: ESCURA CLARA
MÃO ESQUERDA MÃO DIREITA
5 4 3 2 1 1 2 3 4 5
EDEMA PERIUNG.
FERIMENTOS
MICROSCOPIA -
No HEMORRAG.
ÍND.VISIB.PLEXO
FILEIRAS TERMINAIS DE CAPILARES -
DESORG. PALIÇ.
No ALÇAS / mm
ARBUSTOS
ECTASIADOS
MEGACAPILARES
GRAU DE DELEÇÃO
COR DE FUNDOESCURACLARA
VISIBILIDADE GERALBOAREGULARQUASE NULA
PADRÃO PREDOMINANTEABERTOCRUZADO
....TORTUOSOMISTO

OBSERVAÇÕES:

CONCLUSÃO:

ANEXO 3

Ficha de avaliação longitudinal – clínico-laboratorial, radiológica e capilaroscópica – dos pacientes com DMTC nas duas avaliações

Nome:		RG:	
Data	1ª CPU	2ª CPU	
	__/__/__	__/__/__	
Clínico-laboratorial			
Cutâneo			
LES-símile			
ES-símile			
Cardíaco			
Pericardite			
Hipertensão pulmonar			
Ecocardiograma			
Pulmonar			
Doença intersticial			
TCAR tórax			
Gastrointestinal			
Esofágico			
Esofagograma			
TCAR tórax			
Muscular			
Miosite			
CPK			
Aldolase			
Articular			
Artrite			
Hematológico			
Leucopenia			
Linfopenia			
Trombocitopenia			
Anticorpos			
FAN			
Anti-RNP			
Anti-Sm			
Anti-dsDNA			

Capilaroscópico		
Microhemorragias		
Nº de alças		
Capilares ectasiados		
Áreas avasculares		
Leve ou grau 1		
Moderada ou grau 2		
Grave ou grau 3		

ANEXO 4

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:().....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Valor preditivo da capilaroscopia periungueal na Doença mista do tecido conectivo

PESQUISADOR: Adriana de Holanda Mafaldo Diógenes

CARGO /FUNÇÃO: Médica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 91.355/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Três Anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O Sr/Sra está sendo convidado a participar de um estudo que envolve um exame na região da unha, chamado capilaroscopia periungueal. Esse exame é tão importante quanto os de sangue. Para fazê-lo, o/a paciente tem que ficar 3 semanas sem tirar a cutícula das unhas. Dois dias antes do exame deve retirar bem o esmalte (se houver). Para realizá-lo, o médico vai passar um óleo na unha e na cutícula e olha os dedos em uma lupa, que parece um microscópio, em uma sala escura. Todos os dedos são examinados. Não será feito nenhum corte ou picada e não será retirado nenhum material para análise (ou seja, não será feita nenhuma biópsia). Além deste, serão feitos exames de sangue e urina que são habitualmente solicitados, e que serão aproveitados no estudo. Será necessário realizar duas capilaroscopias com intervalo mínimo de 18 meses. Os riscos são os da coleta de sangue: dor no local da picada e possível formação de mancha roxa. O benefício não será para cada paciente, individualmente. Estamos tentando ver, se a capilaroscopia pode nos ajudar a identificar dados que possam contribuir para o tratamento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. Ambulatório de Reumatologia - 3069-6384 e 3069-7132
2. Faculdade de Medicina – Secretaria da Reumatologia – 3066-7492/3066-7490

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,de de 20.....

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

Adriana H. M. Diógenes
CRM 91.355 SSP/SP
Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

REFERÊNCIAS

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52:148-159.
2. Kasukawa R. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC. *Mixed Connective tissue disease and antinuclear antibodies.* Amsterdam. Elsevier. 1987. 41-47.
3. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rhem Dis Clin N Am.* 2005; 31:483-496
4. Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:25-51
5. Kasukawa R. Mixed Connective Tissue Disease. *Int Med.* 1999;38:386-393
6. Sharp GC. MCTD: a concept which stood the test of time. *Lupus.* 2002;11:333-339.
7. Swanton J, Isenberg D. Mixed Connective Tissue Disease: still crazy after all these years. *Rhem Dis Clin N Am.* 2005;31:421-436.

8. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:465-481.
9. Ramos-Niembro F, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1979;22:43-51.
10. López-Longo FJ, Fernández J, Monteagudo I. Evolución clínica y serológica en pacientes com enfermedad mixta del tejido conectivo. *Rec Clín Esp.* 1984;194:683-688.
11. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:519-533, 2005.
12. Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:509-517.
13. Vianna MAAG, Borges CTL, Borba EF, Caleiro MTC, Bonfá E, Marie SKN. Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:923-34.
14. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum.* 2000;12:379-85.
15. Houstein J, Bost R, Carpentier P, Franco A, Fournet J. Motricité oesophagienne au cours de la maladie de Raynaud, de la sclerodermie systemique et du syndrome de Raynaud présclérodermique. *Gastroenterol Clin Biol.* 1985;9:130-135.

16. Whitlow PL, Gilliam JN, Chubick A, Ziff M. Myocarditis in mixed connective tissue disease. Association of myocarditis with antibody to nuclear ribonucleoprotein. *Arthritis Rheum.* 1980;23:808-815.
17. Alpert MA, Scott H, Goldberg SH, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation.* 1983;68:1182-93.
18. Badui E, Robles-Saavedra E, Garcia-Rubi D, Mintz-Spiro G. Manifestaciones cardiovasculares en la enfermedad mixta del tejido conectivo en adultos. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1984;54:493-497.
19. Vegh J, Szilasi M, Soós G et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Orv Hetil.* 2005;146:2435-2443.
20. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with Mixed Connective Tissue Disease. *Medicine.* 1984;63:92-107.
21. Burdt MA, Hoffman SL, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909.
22. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:437-452.
23. Maricq HR, Leroy EC. Capillary blood flow un scleroderma. *Bibl Anat.* 1973;11:352-358.

24. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's Phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology*. 1994;45:677-686.
25. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology*, 1994;45:37-42.
26. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:407-409.
27. Bredemeier, M; Xavier, RM; Capobianco, K *et al*. Nailfold capillaroscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31:286-94.
28. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;28:496-501.
29. Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease *J Rheumatol*. 1986;13:556-563.
30. Chen, ZY; Silver, RM; Ainsworth, SK; Dobson, RL; Rust, P; Maricq, HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary

- patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med.* 1984;77:812-822.
31. Furtado RN; Pucinelli MI, Cristo VV, Andrade LE, Sato EI. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus.* 2002;11: 35-41.
 32. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and others overlap syndrome. In: Harris ED (ed). *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Elsevier, 7th ed. 2005, Section XI, Chapter 78, 1258-1278
 33. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillaroscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986;29:189-195.
 34. Riccieri V, Spadaro A, Ceccarelli F, Scrivo R, Germano V, Valesini G. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile. *Lupus* 2005;14:521-525.
 35. Nussbaum AI, Silver RM, Maricq HR. Serial changes in nailfold capillary morphology in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1169-72.
 36. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1982;25:954-8.

37. Maricq HR, Leroy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23:183-189.
38. Maricq, HR. Wide field capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1159-1165.
39. Tan EM, Peebles C. Quantification of antibodies to Sm antigen and nuclear ribonucleoprotein by hemagglutination. In: Rose NR, Friedman H. *Manual of clinical immunology.* 2th ed. Washington. American Society Microbiology. 1980. 866-870.
40. Andrade LEC, Gabriel Jr A, Assad RL, Ferrari AJL, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: A new reading method and normal range. *Semin Art Rheum.* 1990;20:21-31.
41. Lee P, Leung FYK, Alderdice C, Armstrong Sk. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* 1983; 10:930-938.
42. Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis.* 1982;8:455-478.
43. Lundberg, IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am.* 2005; 31:535-547.
44. Maricq HR, Spencer-Green G, Leroy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis),

- Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med.* 1976;61:862-870.
45. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K *et al.* Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology*, 2005;44:656-661.
46. Kim TS, Lee KS, Chung MP *et al.* Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1998;171:1645-50.
47. Bodolay E, Csipo I, Gal I *et al.* Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22:409-15,2004.
48. Schimidt KU, Mensing H. Are nailfold capillary changes indicators of organ involvement in progressive systemic sclerosis? *Dermatologica* 1988;176:18-21.
49. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillaroscopy in 112 patients. *Angiology.* 1992;43:203-210
50. Pucinelli MLC, Atra E, Sato EI, Andrade LEC. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: correlations with involvement of lung and esophagus. *Rev Bras Reumatol.* 1995;35:136-142.
51. Houtman PM, Kallenberg CGM, Wouda AA, The TH. Decreased nailfold capillary density in Raynaud's phenomenon: a reflection of

immunobiologically mediated local and systemic vascular disease. *Ann Rheum Dis.* 1985;44: 603-609.

52. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:905-911.