

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL COMO PREDITOR DE
MORTALIDADE EM UMA COORTE DE PACIENTES COM ESCLEROSE
SISTÊMICA**

Autor: Thais Rohde Pavan

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Xavier

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Chakr

Dissertação apresentada como requisito parcial -
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

BANCA EXAMINADORA

Dra. Cristiane Kayser, médica reumatologista, professora da disciplina de Reumatologia da UNIFESP- SP e coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicada à Reumatologia desde 2012. Faz parte da Comissão de Esclerose Sistêmica da Sociedade Brasileira de Reumatologia, do grupo Eustar- escleroderma Trial and research group - The European League Against Rheumatism, da Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Reumatologia, além de prestar assessoria a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Dr. Charles Lubianca Kohem, médico reumatologista, professor adjunto de Reumatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFRGS).

Dr. Odirlei Monticielo, médico reumatologista, professor adjunto do Departamento de Medicina Interna e professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Dr. Claiton Brenol, médico reumatologista, professor Adjunto do Dep. de Medicina Interna e do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e coordenador do ambulatório de artrite reumatóide do serviço de reumatologia do HCPA.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar coragem e persistência todos os dias e fazer acreditar que a fé move montanhas.

Ao Professor Dr. Ricardo Machado Xavier, pelo acolhimento como orientador e mentor. Por seu profundo conhecimento científico e postura acadêmica, e por ser um modelo para a minha formação. Agradeço pela oportunidade de trabalho no serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, por suas orientações, conselhos e empenho em aprimorar meu crescimento profissional.

Ao Professor Dr. Rafael Chakr, pela co-orientação na formulação de todo o trabalho científico, pela disponibilidade e gentileza inigualáveis, e por me ensinar a importância da iniciação científica na minha formação ética e profissional.

Ao Dr. Markus Bredemeier, pela colaboração científica no corpo da dissertação e artigo científico, bem como análise estatística, e pela receptividade sempre gentil no serviço de reumatologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, RS.

Às colegas Vanessa Hax, Nicole Pamplona e Andrese Gasparin, pela colaboração no ambulatório de esclerose sistêmica do serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, na zona 16.

À minha família, pelo carinho e amor que nunca me deixaram faltar, e fizeram-se presentes em cada momento de alegria ou provação, tornando-se fundamentais para a realização e conclusão deste trabalho.

Ao Jonatas Conterno, cujo carinho, estímulo, apoio e companheirismo foram indispensáveis para a conclusão da dissertação e para minha trajetória de vida.

Ao professor e sócio Dr. Luiz Carlos Manzato, minha admiração por seu trabalho é imensa e agradeço por suas orientações, conselhos e empenho em aprimorar meu crescimento profissional e acadêmico.

ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	05
LISTA DE TABELAS.....	06
LISTA DE FIGURAS.....	07
RESUMO.....	08
1.0 INTRODUÇÃO.....	10
2.0 REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 História e definição na esclerose sistêmica.....	10
2.2 Mortalidade na esclerose sistêmica.....	11
2.3 Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	14
2.4 Avaliação da disfunção vascular.....	16
2.4.1 Capilaroscopia.....	17
2.5 Fenômeno de Raynaud.....	20
2.6 O envolvimento pulmonar esclerose sistêmica.....	20
2.7 O envolvimento gastrointestinal esclerose sistêmica.....	20
2.8 O envolvimento renal esclerose sistêmica.....	21
2.9 O envolvimento cardíaco esclerose sistêmica.....	21
3.0 JUSTIFICATIVA.....	21
4.0 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	22
4.1 Objetivo principal.....	22
4.2 Objetivo secundário.....	22
5.0 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	23
6.0 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLES.....	26
7.0 ANEXO 1 TABELAS E FIGURAS COMPLEMENTARES.....	39
8.0 ANEXO 2 PROTOCOLO DE PESQUISA.....	42
9.0 ANEXO 3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	44
10.0 ANEXO 4 GUIDELINE STROBE.....	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:

AVC- acidente vascular cerebral

CPU – capilaroscopia periungueal

CRE – crise renal esclerodérmica

CVF – capacidade vital forçada

DLCO - capacidade de difusão do monóxido de carbono

DPI – doença pulmonar intersticial

ES – esclerose sistêmica

EA – escore avascular

FRy - Fenômeno de Raynaud

HAP – hipertensão arterial pulmonar

HR – hazard ratio

IAM- infarto agudo do miocárdio

PNM - pneumonia

TCAR – tomografia computadorizada de tórax de alta resolução

TEP- tromboembolismo pulmonar

TGI – trato gastrointestinal

VHS – velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos de coorte de sobrevida em esclerose sistêmica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações

Figura 2: Capilaroscópico

Figura 3: Capilaroscopia periungueal padrão SD

RESUMO

Introdução: A capilaroscopia periungueal (CPU) tem sido relacionada ao dano a órgãos-alvo na esclerose sistêmica (ES). No entanto, estudos relativos à gravidade das alterações da CPU com a mortalidade evidenciam resultados discrepantes. Este estudo tem como objetivo verificar associação da gravidade da microangiopatia periférica na CPU com o risco de morte na ES.

Pacientes e métodos: Cento e setenta pacientes com ES foram prospectivamente avaliados e acompanhados em média de 9,3 anos. Além da avaliação clínica, os pacientes foram submetidos à sorologia, testes de função pulmonar, ecocardiograma e tomografia computadorizada pulmonar de alta resolução (TCAR). A perda capilar na CPU foi avaliada pelo escore avascular (EA), que varia de 0 a 3. O número médio de ectasias, megacapillaries e hemorragias por dedo também foi registrado. O modelo de Cox proporcional Uni e Multivariado foi utilizado para analisar a associação do escore avascular com o risco de morte através da associação Hazard ratio (HR).

Resultados: Por análise de Cox univariada, o escore avascular associado à mortalidade foi estatisticamente significativo (HR = IC 1.54, 95%: 1.13-2.09, $p = 0.006$), mas outras variáveis capilaroscópicas (número de ectasias, megacapillaries e hemorragias por dedo) não foram ($p > 0,40$ para todos os testes). Após o ajuste para escore de pele, idade, sexo, origem étnica, e sinais de isquemia digital, a associação entre o escore avascular perdeu significância estatística (HR = 1.23, IC: 0.84-1.81, $p = 0.276$). Também não houve associação significativa do escore avascular quando ajustado para uma combinação de resultados de exames complementares.

Conclusões: A gravidade da desvascularização na CPU está relacionada a um maior risco de mortalidade na ES; No entanto, a associação não é estatisticamente significativa após ajuste para outras variáveis clínicas e laboratoriais. Apesar do fato de não mostrar uma associação independente do EA com a mortalidade, consideramos que é útil na avaliação de pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica, uma vez que pode dar uma visão geral e confiável da gravidade da doença.

Palavras chave: esclerose sistêmica, capilaroscopia, mortalidade, estudos de coorte.

ABSTRACT

Introduction: The nailfold capillaroscopy (NCF) has been related to end-organ damage in Systemic sclerosis (SSc). However, studies relating the severity of NCF alterations with mortality have rendered mixed results. This study aims to verify the association of the severity of peripheral microangiopathy in the NCF with the risk of death in SSc.

Patients and methods: One hundred and seventy SSc patients were prospectively evaluated and followed a mean of 9.3 years. Besides clinical evaluation, patients underwent serology, pulmonary function tests, Doppler echocardiography, and pulmonary high resolution computed tomography (HRCT). Capillary loss on NCF was evaluated using the avascular score (AS), ranging from 0 to 3. The mean number of ectasias, megacapillaries and hemorrhages per finger was also recorded; univariate and multivariate Cox proportional models were used to analyze the association of the AS with the risk of death using hazard ratios (HR).

Results: By univariate Cox analysis, the AS was statistically significantly associated with mortality (HR = 1.54, 95% CI: 1.13 to 2.09, $p = 0.006$), but other capillaroscopic variables (number of ectasias, megacapillaries and hemorrhages per finger) were not ($p > 0.40$ for all tests). After adjustment for skin score, age, gender, ethnic background, and signs of digital ischemia, the association between the AS weakened and lost statistical significance (HR = 1.23, CI: 0.84 to 1.81, $p=0.276$). There was also no significant association of the avascular score when adjusted for a combination of results of complementary tests.

Conclusions: The severity of devascularization on NCF is related to a higher risk of mortality in SSc; however, the association disappeared after adjustment for other clinical and laboratory variables. Despite the fact that we were not able to show an independent association of the AS with mortality, we consider it useful in the evaluation in patients diagnosed with systemic sclerosis, since it can give a general view and reliable view of the severity of the disease.

Keywords: systemic sclerosis, capillaroscopy, mortality, cohort studies.

1.0 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença caracterizada por disfunção vascular, fibrose da pele e visceral e autoanticorpos circulantes. Sua história natural varia de um período relativamente benigno, com uma condição de pouca doença sintomática até uma doença rapidamente progressiva, com alto risco de mortalidade. Acometimento pulmonar (fibrose ou doença vascular) é atualmente a mais importante causa de mortalidade nessa doença. Entre as formas de avaliação da disfunção vascular que ocorre na ES, a capilaroscopia periungueal (CPU) é um método de fácil execução e não-invasivo. Este estudo objetiva examinar a microangiopatia periférica mais grave na CPU como fator preditivo de morte em uma coorte de pacientes com ES.

2.0 REVISÕES DA LITERATURA

2.1 História e definição da esclerose sistêmica

Relatado por Hipócrates como “doentes que mumificavam em vida”, foi apenas no século XVIII que a esclerodermia tornou-se uma entidade clínica, a partir da descrição de Carlos Curzio, em Nápoles (1753). Porém o termo “esclerodermia” (skleros = duro e dermis = pele) passou a ser utilizado somente a partir de 1832. Mais recentemente passou a ser denominada esclerose sistêmica (1). A ES é uma doença auto imune, crônica e heterogênea cuja patogênese é caracterizada por: vasculopatia de pequenos vasos, produção de autoanticorpos, e disfunção de fibroblastos levando ao aumento da deposição de matriz extracelular (2). Destaca-se pela presença de auto anticorpos específicos como anticentrômero e antitopoisomerase-I (3). As principais manifestações clínicas da ES são: Fenômeno de Raynaud (FRy), esclerodermia, dismotilidade esofágica, pneumonite, hipertensão arterial pulmonar, crise renal esclerodérmica, artrite e miosite. A extensão do espessamento cutâneo tem sido considerada um importante fator de prognóstico por diversos autores (4). De acordo com o tipo de envolvimento cutâneo (esclerodermia), há duas formas de ES: difusa (esclerodermia de membros, cabeça e tronco) e limitada (esclerodermia de extremidades de membros e cabeça (5).

2.2 Mortalidade na esclerose sistêmica

A baixa prevalência e a dificuldade de se definir critérios de atividade da ES, assim como poucos estudos controlados, randomizados e duplo-cegos, dificulta o estabelecimento e a avaliação da eficácia dos planos terapêuticos. Verifica-se em geral uma sobrevida em torno de 70% aos cinco anos de doença, caindo para 50-55% aos dez anos (19).

Vários fatores de risco têm sido associados com o aumento da mortalidade, incluindo a presença de grande envolvimento da pele, comprometimento cardíaco e/ou pulmonar, doença renal, e a presença de anticorpos antitopoisomerase I e/ou anti-Th/Tho, o sexo masculino e idade mais jovem no início da doença também pode estar associada a um aumento da mortalidade (7) (26) (27) (28).

Atualmente, o acometimento pulmonar, presente em 70% dos pacientes, é o responsável pelos óbitos relacionados à ES (18). Hachulla *et al.*, analisaram os fatores de risco de morte em uma série de 546 pacientes franceses com ES e encontraram uma associação entre os óbitos e HAP em 32,2% dos casos, justificando a realização precoce do ecocardiograma (24). Resultados similares enfatizando o acometimento pulmonar como a maior causa de óbitos foram demonstrados em uma série de pacientes com ES de diferentes etnias, publicados na última década na Espanha (4), Hungria (30) e na Tailândia (31).

Nos pacientes com ES difusa a maior causa de morte é o acometimento sistêmico da doença, ou seja, o dano a órgão-alvo, como o rim, o coração, o pulmão e o trato gastrointestinal, já na forma limitada, neoplasias e doenças cardiovasculares também contribuem para o aumento da mortalidade (29). Em uma metanálise por Elhai Muriel *et al.*, 11% das mortes foram atribuídas à doença renal, constatando a melhora do tratamento da crise renal esclerodérmica com o uso de inibidores da conversão de angiotensina (32).

A tabela 1, abaixo, representa os estudos de coorte de sobrevida em ES, com as informações da amostra, número de mortes, causas de morte e o acompanhamento:

Estudo	Autores	Amostra	Óbitos	Causas do óbito	Seguimento
Coorte Prospectiva	Kayser <i>et al.</i> (15) 2013	123	12	3 HAP, 1 fibrose pulmonar, 1 HAP+fibrose pulmonar, 1 envolvimento miocárdico relacionado à ES, 1 IAM, 1 PNM, 1 septicemia e 2 morte súbita	2001-2009
Coorte Prospectiva	Sampaio-Barros <i>et al.</i> (19) 2012	947	168	110 associadas à ES (pulmão 48.1%, coração 24.5%) 58 não associada à ES (infecção, doença cardiovascular e cerebrovascular e câncer)	1991 - 2010
Coorte Prospectiva	Foocharoenet <i>al.</i> (33) 2011	60	20	12 HAP relatada 8 HAP não relatada 2 CRE 6 infecção pulmonar 3 pneumonias aspirativa 1 tuberculose pulmonar 2 desconhecida	2005 -2008
Coorte Prospectiva	Hissaria <i>et al.</i> (34) 2011	786	331	204 ES limitada 70 ES difusa 17 overlap	1993-2007
Coorte Prospectiva	Al-Dhaheer <i>et al.</i> (35) 2010	185	42	5 HAS 9 CRE 10 DPI 9 doença cardíaca	1994- 2004
Coorte Retrospectiva	Kim <i>et al.</i> (36) 2010	230	33	CVF < 70%: HR 2.8 causa cardíaca: HR 4.2	1972-2007
Coorte Prospectiva	Tyndal <i>et al.</i> (25) 2010	5860	284	55% associada à ES (35% DPI, 26% HAP, 26% cardiopatia) 41% não associada à ES (33% infecção, 31% câncer, 29% cardiovascular) 4% causa desconhecida	2004-2008
Coorte Retrospectiva	Jovenet <i>al.</i> (37) 2010	204	44	36 associados à ES (28 cardiopulmonar, 4 vascular periférica, 3 TGI, 1 envolvimento renal) 5 não associado à ES (3 câncer e 2 infecção)	1980-2006
Coorte Prospectivo	Assasiet <i>al.</i> (38) 2009	250	52	29 associadas à ES (10 de causa pulmonar, 4 cardíaca, 2 gastrointestinal e 1 complicação muscular) 12 não associado à ES 11 indeterminado	2005-2008
Coorte Prospectivo	Hachulla <i>et al.</i> (24) 2009	546	47	24 associadas à ES (17 HAP, 2 fibrose pulmonar, 2 TGI, 3 CRE) 23 não associada à ES (8 câncer, 4	2002-2003

				infecção, 2 cardiocerebrovascular, 2 outra causa, 7 causa desconhecida	
Coorte Retrospectiva	Arias-Núñez <i>et.al</i> (39) 2008	78	20	(13 dos 20 complicação cardiopulmonar 11 dos 13 associadas à ES (5 HAP, 5 fibrose pulmonar, 1 câncer)	1988-2006
Coorte Prospectiva	Chunget <i>al.</i> (40) 2007	2.847	1.374 em 2002 1.473 em 2003	25.8% doença cardiovascular 23.9% doença respiratória	2002 – 2003
Coorte Prospective	Czirjaket <i>al.</i> (41) 2007	366	86	65% associada à ES com doença cardiorespiratória 14% não associada à ES	1983-2005
Coorte Retrospectiva	Tradet <i>al.</i> (42) 2006	86	17	7 complicação pulmonar 3 IAM 2 oclusão intestinal 1 infarto mesentérico 1 AVC 1 CRE 1 septicemia 1 TEP 1 fibrose esofágica pós radioterpia	1980-2004
Coorte Retrospectiva	Alamanos <i>et al.</i> (43) 2005	109	36	21 insuficiência cardíaca 4 câncer 3 doença coronariana 3 doença cerebrovascular 2 insuficiência renal 1 infecção 2 causas desconhecida	1976-1996
Coorte Retrospectiva	Ioannidis <i>et al.</i> (44) 2005	1645	578	30 renal 42 cardíaca 35 fibrose pulmonar 41 HAP	1985-1996
Coorte Retrospectivo	Simeon <i>et al.</i> (4) 2003	79	12	7 CRE 2 fibrose pulmonar 2 HAP 1 câncer	1976-1996
Coorte Prospectivo	Scusselet <i>al.</i> (28) 2002	309	66	35 associadas à ES 13 câncer 10aterosclerose	1984-1999
Coorte Retrospectivo	Ferri <i>et al.</i> (45) 2002	1012	279	109 causa desconhecida 62 associada à ES+ acometimento cardíaco 40 associadas à ES + acometimento pulmonar 15 associadas à ES +	1955-1999

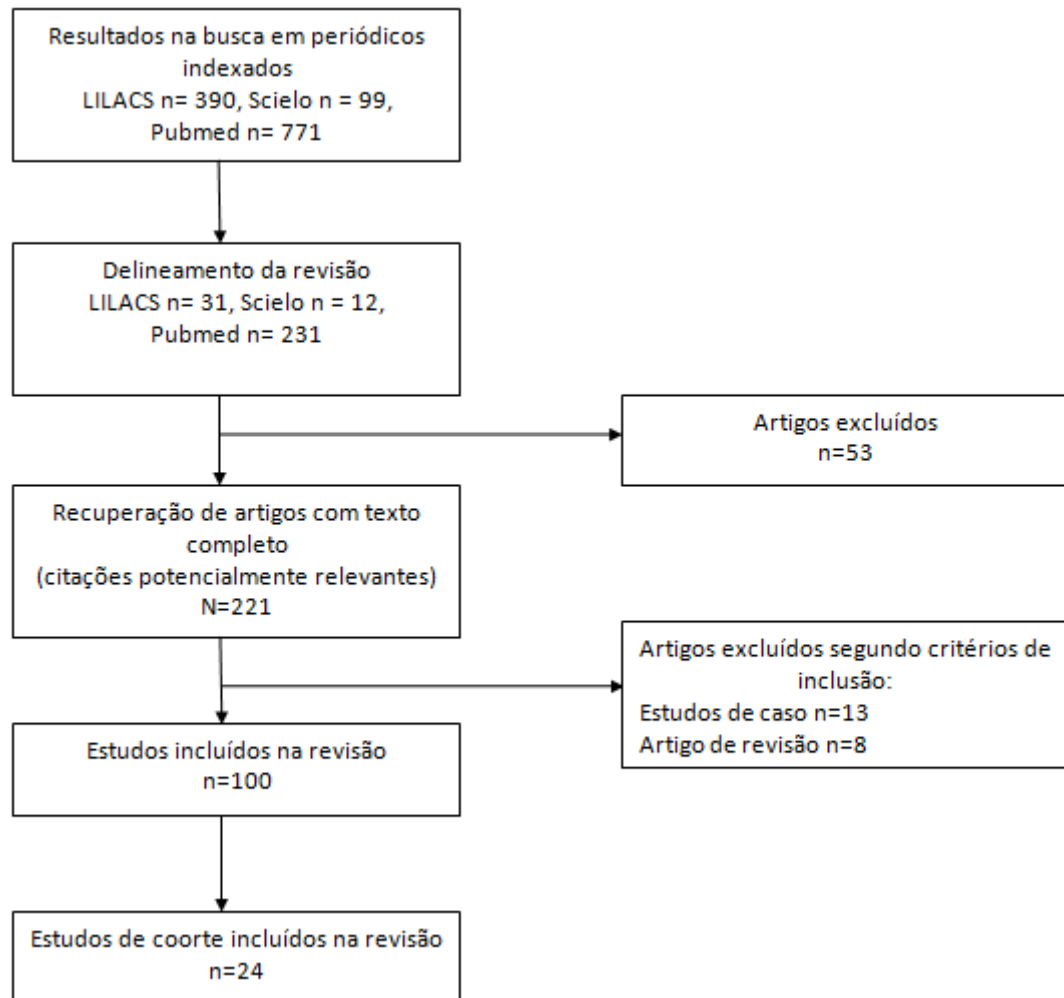
				acometimento pulmonar + cardíaco 25 câncer 21 causa renal 07 miscelânea	
Coorte Prospectiva	Bryan <i>et al.</i> (46) 1999	280	236	não relatado	1982-1991
Coorte Retrospectivo	Jacobsen <i>et al.</i> (26) 1998	344	160	associada à ES: 17 CRE, 10 HAP, 3 fibrose 12% infecção 19% câncer	1960-1996
Coorte Retrospectiva	Hesselstrand <i>et al.</i> (47) 1998	249	49	15 associadas à ES (10 fibrose pulmonar, 1 cardiovascular, 1 CRE, 3 TGI) 14 provável ES 10 não associada à ES	1983-1995
Coorte Prospectiva	Lee <i>et al.</i> (48) 1992	237	177	28% não associada à ES	1979-1990
Coorte Prospectiva	Altman <i>et al.</i> (27) 1991	264	132	68% associada à ES 32% não associada à ES	1973-1977

2.3 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Este estudo constitui-se em uma revisão narrativa da literatura especializada. Foi realizada estratégia sistemática de busca que envolveu as seguintes bases de dados: Lilacs, Scielo, Pubmed e banco de teses da CAPES, no período de 1960 a 2015, realizada em 31 abril de 2014. As palavras chave utilizadas na busca foram esclerose sistêmica e mortalidade. Os critérios de inclusão foram os estudos longitudinais de 5 ou mais anos de observação que se propusessem a avaliar mortalidade em pacientes com ES, publicados em inglês, português ou espanhol, com os seguintes termos: ((((((Scleroderma, Diffuse[Mesh Terms]) AND Scleroderma, Systemic)) AND (Systemic Sclerosis) OR Sclerosis, Systemic) OR Systemic Scleroderma) OR Scleroderma, Progressive) OR Progressive Scleroderma) OR Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis) OR Sudden Onset Scleroderma) OR Scleroderma, Sudden Onset) OR Sclerodermas, Sudden Onset) OR Sudden Onset Sclerodermas) OR Diffuse Systemic Scleroses) OR Diffuse Systemic Sclerosis) OR Scleroses, Diffuse Systemic) OR Sclerosis, Diffuse Systemic) OR Systemic Scleroses, Diffuse) OR Systemic Sclerosis, Diffuse) OR Diffuse Scleroderma) OR Sclerosis, Progressive Systemic) OR Progressive Systemic Sclerosis) OR Systemic Sclerosis, Progressive))

AND (Mortality)) AND (Mortalities) OR Case Fatality Rate) OR Case Fatality Rates) OR Rate, Case Fatality) OR Rates, Case Fatality) OR Mortality, Excess) OR Excess Mortalities) OR Mortalities, Excess) OR Excess Mortality) OR Decline, Mortality) OR Declines, Mortality) OR Mortality Declines) OR Mortality Decline) OR Mortality Determinants) OR Determinant, Mortality) OR Mortality Determinant) OR Determinants, Mortality) OR Mortality, Differential) OR Differential Mortalities) OR Mortalities, Differential) OR Differential Mortality) OR Age-Specific Death Rate) OR Age-Specific Death Rates) OR Death Rate, Age-Specific) OR Death Rates, Age-Specific) OR Rate, Age-Specific Death) OR Rates, Age-Specific Death) OR Age Specific Death Rate) OR Death Rate) OR Death Rates) OR Rate, Death) OR Rates, Death) OR Mortality Rate) OR Mortality Rates) OR Rate, Mortality) OR Rates, Mortality). Os critérios de exclusão foram estudos que não eram de coorte sobre mortalidade na esclerose sistêmica.

Figura 1: Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações



2.4 Avaliação da disfunção vascular

Entre as formas de avaliação da disfunção vascular que ocorre na doença a CPU se destaca como um método de fácil execução e não-invasivo. A CPU avalia o número de hemorragias e o padrão de distribuição (focal ou difuso), assim como o número de capilares por mm, o grau de deleção, o número de capilares ectasiados e o número de megacapilares. Pode ser realizado utilizando-se diferentes equipamentos, entre eles o estereomicroscópio, o videocapilaroscópio e o dermatoscópio. Os dois primeiros são considerados métodos com melhor sensibilidade e acurácia

para avaliação da microangiopatia periférica associada ao padrão SD (6) (7). No estudo de Mazzotti *et al.* que compara capilaroscopia convencional, utilizando o método padrão-ouro (capilaroscopia periungueal convencional por estereomicroscópio) com dermatoscopia com luz polarizada e não polarizado e suas conclusões são de que ambas dermatoscopias com luz polarizada e não polarizada são métodos confiáveis para a avaliação de capilaroscopia periungueal em pacientes com ES (49).

2.4.1: Capilaroscopia

A capilaroscopia periungueal (CPU), ilustrado na figura 2, consiste na visualização *in vivo* da rede microvascular da região periungueal. Permite a visualização dos plexos venosos subpapilares (PVS) e os capilares das papilas dérmicas. Trata-se de um exame não-invasivo e de fácil execução, que tem se mostrado de grande aplicação no estudo das síndromes vasculares e de doenças autoimunes reumáticas.

A história da CPU inicia-se há cerca de 400 anos, quando J.C. Kolhaus descreveu a possibilidade de visualização das alças capilares da região periungueal por meio de um sistema de magnificação óptica rudimentar. Apenas na segunda metade do século XX a CPU começou a ser usada na avaliação do Fenômeno de Raynaud (FRy), com estudos de Hildegard Maricq e Edward Carwile Le Roy, em 1973 que descreveram os padrões capilaroscópicos considerados específicos da ES (8) (9). A CPU pode ser realizada por diferentes equipamentos, entre eles o estereomicroscópio (figura 2), o videocapilaroscópio e o dermatoscópio. Os dois primeiros são considerados métodos com melhor sensibilidade e acurácia para avaliação da microangiopatia periférica associada ao padrão SD (6) (7).

Maricq (8) sistematizou o estudo da CPU e denominou de “padrão SD” (*scleroderma*) as alterações tipicamente observadas no capilar ungueal de pacientes com ES (figura 3), dermatomiosite e doença mista do tecido conjuntivo. Na avaliação das alterações capilares do leito ungueal, não existe método para a análise ou para a forma como os achados devem ser relatados. São descritas avaliações qualitativas, quantitativas e semiquantitativas. A utilização da combinação dos métodos de avaliação panorâmica da CPU com a forma analítica de interpretação é a mais estudada (10). Os principais parâmetros são analisados de forma

quantitativa ou semiquantitativa quanto à presença de anomalias microvasculares. Em razão de sua relevância para a definição das microangiopatias associadas às doenças reumáticas e principalmente à ES, deve-se dar especial atenção à presença de dilatação capilar e desvascularização, esta pode ser focal ou difusa. O capilar é considerado ectasiado quando as alças encontram-se alargadas em todos os seus 3 ramos - aferente, transição e eferente, com tamanho de 4-9 vezes maior que o normal (8). Megacapilares correspondem a alças extremamente alargadas, com calibre 10 ou mais vezes maior que as alças adjacentes normais (8). Para o registro de capilares ectasiados e megacapilares conta-se o número de capilares com tais alterações em cada dedo. Para quantificar o grau de depleção focal, ou área avascular, é usada a escala de Lee *et al.* (11) que define como depleção a ausência de dois ou mais capilares sucessivos, permitindo quantificar este parâmetro em uma escala de 0 a 3 conforme a extensão das lesões: 0 - nenhuma área de depleção; 1 - uma ou duas áreas de depleção descontínuas; 2 - mais de duas áreas de depleção descontínuas; 3 - áreas extensas e confluentes de desvascularização. A soma dos graus de depleção é dividida pelo número de dedos examinados para obtenção do escore dos graus de depleção (EGD), representando o valor médio dos graus de depleção de todos os dedos examinados em cada paciente.

Cutolo *et al.*, classificou a microangiopatia da ES em três padrões: "inicial", "ativo" e "tardio" (12). O padrão "inicial" é caracterizado por alguns capilares dilatados ou gigantes e hemorragias capilares, sem evidente perda capilar; o padrão "ativo" é notado por megacapilares, hemorragias e perda capilar moderada com leve desorganização da arquitetura capilar; e o padrão "tardio" apresenta extensas áreas desvascularizadas e desorganização do arranjo capilar com capilares espessos e ramificados, podendo indicar a forma mais grave da ES (12).

O padrão SD é observado em 83% a 97% dos pacientes com ES (13). Mais recentemente, um estudo realizado pelo nosso grupo (2004) com 91 pacientes com ES encontrou uma correlação positiva entre alterações à CPU e infiltrado em vidro fosco na tomografia de tórax de alta resolução (14). No estudo prospectivo realizado por Kayser *et al.* (2013) através da análise univariada, evidenciou-se que dos 135 pacientes com ES, 35% destes apresentavam CPU com escore de zona avascular >1,5 e desses 75% haviam falecido (hazard ratio 2.265) (15).



Figura 2: CPU

Fotografia de Clóvis Prates de Souza



Figura 3: Padrão *SD* da esclerose sistêmica

Fotografia de Karina G. Capobianco

2.5 Fenômeno de Raynaud:

O Fenômeno de Raynaud (FRy), descrito em 1862 por Maurice Raynaud, caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados a alterações de coloração típicas que ocorrem após exposição ao frio (13). O FRy primário é benigno e não está associado a nenhuma doença ou condição subjacente, já o secundário pode estar associado a uma série de condições, principalmente a doenças reumáticas autoimunes. Na ES, é a manifestação inicial mais frequente e pode levar a lesões isquêmicas de extremidades.

2.6 O envolvimento pulmonar na ES

A principal causa de morte por esclerose sistêmica é o acometimento pulmonar. A lesão pulmonar pode ocorrer por dois mecanismos: fibrose intersticial, levando a doença pulmonar restritiva; ou vasculopatiaobliterativa dos pequenos e médios vasos pulmonares, em alguns casos associada à hipertensão pulmonar (16). Esses dois mecanismos, em maior ou menor proporção, estão presentes em todos os pacientes com ES, mas a doença pulmonar intersticial é mais característica da forma difusa da ES, enquanto hipertensão pulmonar está mais associada à forma limitada. O sintoma mais comum da doença pulmonar na ES é a dispneia na ausência de dor torácica. A baixa capacidade de difusão isolada e o volume pulmonar reduzido são os achados mais comuns na doença inicial (17). Atualmente, o acometimento pulmonar, presente em 70% dos pacientes, é o principal responsável pelos óbitos relacionados à ES (18). Sampaio *et al.*, na sua série de 947 pacientes com ES de 2 centros brasileiros, descreveu que 48,1% das mortes foram relacionadas ao envolvimento pulmonar. A fibrose pulmonar (acometimento > 20%) somada à HAP (pressão sistólica da artéria pulmonar pelo ecocardiograma > 40mmHg) foi encontrada em 16,3 % dos óbitos (19). Steen e Medsger observaram que 33% dos óbitos relacionados à ES foram associados à doença pulmonar intersticial (18).

2.7 O envolvimento do trato gastrointestinal na ES

O trato gastrointestinal pode ser afetado em quase toda a sua extensão, sendo mais frequentes os sintomas de disfunção do esôfago. No intestino delgado, a redução da motilidade

pode ser assintomática, mas é capaz de causar síndromes de má absorção, associadas à proliferação bacteriana (20). O acometimento esofágico que está presente em 60-90% dos pacientes com ES não foi uma causa freqüente nos pacientes falecidos, provavelmente devido ao diagnóstico e tratamento precoces, também, o acometimento intestinal não foi freqüente, pois o uso de antibióticos nos casos de diarreia grave melhora a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes (25).

2.8 O envolvimento renal na ES

Especialmente a crise renal esclerodérmica, antes de 1980, aproximadamente 20% dos pacientes morriam devido ao envolvimento renal (21). Atualmente, com o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA, ex. captopri) como tratamento precoce para o acometimento renal da ES houve redução significativa dessa complicação (19).

2.9 O envolvimento cardíaco na ES

Ocorre em até 15% dos pacientes com ES (22). A fibrose intersticial com infiltrado perivascular pode ocorrer, podendo envolver o sistema condutor e levando a defeitos na condução atrioventricular e arritmias, resultando em insuficiência cardíaca progressiva. Acredita-se que a fibrose miocárdica resulta dos eventos isquêmicos relacionados a alterações histológicas e vasoespasmos similares ao fenômeno de Raynaud da microvasculatura das coronárias (23). Steen e Medsger encontraram sintomas clínicos de origem cardíaca em 15% dos 953 pacientes com a forma cutânea difusa da ES. Nos 10 anos de follow-up, eles descobriram que o envolvimento cardíaco explicou 20% dos óbitos atribuídos à doença, com o maior efeito que ocorre nos primeiros 5 anos, quando 44% deles foram de causa cardíaca ou renal (18).

3.0 JUSTIFICATIVA

O fato de o paciente poder desenvolver a ES depois de muitos anos da presença do fenômeno de Raynaud levou ao desenvolvimento de um método diagnóstico não invasivo e de

fácil execução, a capilaroscopia periungueal. Os achados capilares da região periungueal, além de úteis para diagnóstico da ES, quando quantificados parecem correlacionar-se com o envolvimento de órgãos internos e sobrevida. Então, sugere-se que a presença de desvascularização à CPU pode ser usada como elemento indicador de maior gravidade da ES. São poucos os estudos para a avaliação de fatores preditivos de mortalidade identificados em coortes de longa evolução com o diagnóstico de ES. A identificação destes fatores pode direcionar um tratamento precoce e eficaz nos pacientes considerados de alto risco, bem como uma melhor compreensão da história natural da doença.

4.0 OBJETIVO

4.1 Objetivo primário

Estudar a associação entre o grau de deleção focal (área avascular) na CPU com a diminuição da sobrevida em uma coorte prospectiva de pacientes com ES.

4.2 Objetivos secundários

Estudar a associação entre o número de ectasias, de megacapilares e de hemorragias na capilaroscopia periungueal com a diminuição da sobrevida em uma coorte prospectiva de pacientes com ES.

5.0 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Steen VD, Medsger TA, Jr. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16(1):1-10.
2. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.
3. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(6):723-32.
4. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Vilardell M, Candell J, Tolosa C, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(12):723-8.
5. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(10):1212-6.
6. Wildt M, Wuttge DM, Hesselstrand R, Scheja A. Assessment of capillary density in systemic sclerosis with three different capillaroscopic methods. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S50-4.
7. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43(2):444-51.
8. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16(5):619-28.
9. Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1867-73.
10. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2009-16.
11. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* 1983;10(6):930-8.
12. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3023-30.
13. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1(3):195-205.
14. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004;31(2):286-94.
15. Kayser C, Sekiyama JY, Prospero LC, Camargo CZ, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):103-8.
16. [Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis]. *Ter Arkh.* 2012;84(5):24-8.
17. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):3-17.
18. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-4.

19. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1971-8.
20. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(4):689-702.
21. Zeng X, Chen J, Dong Y. Clinicopathological study of renal involvement in patients with systemic sclerosis. *Chin Med J (Engl)*. 1998;111(3):224-7.
22. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-44.
23. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Jr., et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med*. 1988;84(6):1007-15.
24. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):304-8.
25. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-15.
26. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2454-9.
27. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1991;34(4):403-13.
28. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):154-67.
29. Bond C, Pile KD, McNeil JD, Ahern MJ, Smith MD, Cleland LG, et al. South Australian Scleroderma Register: analysis of deceased patients. *Pathology*. 1998;30(4):386-90.
30. Czirjak L, Kumanovics G, Varju C, Nagy Z, Pakozdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):59-63.
31. Ruangjutipopan S, Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Wichainun R. Causes of death and poor survival prognostic factors in Thai patients with systemic sclerosis. *J Med Assoc Thai*. 2002;85(11):1204-9.
32. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1017-26.
33. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):277-83.
34. Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, Woodman R, Patterson K, Hill C, et al. Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J*. 2011;41(5):381-90.
35. Al-Dhafer FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):269-77.

36. Kim J, Park SK, Moon KW, Lee EY, Lee YJ, Song YW, et al. The prognostic factors of systemic sclerosis for survival among Koreans. *Clin Rheumatol*. 2010;29(3):297-302.
37. Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):285-93.
38. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1403-11.
39. Arias-Nunez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloo JA, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):272-80.
40. Chung L, Krishnan E, Chakravarty EF. Hospitalizations and mortality in systemic sclerosis: results from the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1808-13.
41. Czirjak L, Kumanovics G, Varju C, Nagy Z, Pakozdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):59-63.
42. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin le TH, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):184-91.
43. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(5):714-20.
44. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Jr., Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118(1):2-10.
45. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):139-53.
46. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2660-5.
47. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):682-6.
48. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med*. 1992;82(298):139-48.
49. Mazzotti N, M Bredemeier, CV Brenol. Assessment of nailfoldcapillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *ClinExpDermatol* 2014; 39:135-41.

ARTIGO EM INGLÊS

SEVERITY OF NAILFOLD CAPILLARY MICROSCOPY ABNORMALITIES AND MORTALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Thais Rohde Pavan, Markus Bredemeier, Karina Gatz Capobianco, Rafael Chakr, Ricardo Machado Xavier

Abstract

Introduction: The nailfold capillaroscopy (NFC) has been related to end-organ damage in systemic sclerosis (SSc). However, studies relating the severity of NCF alterations with mortality have rendered mixed results. This study aims to verify association of the severity of peripheral microangiopathy in the NFC with the risk of death in SSc.

Patients and Methods: One hundred and seventy SSc patients were prospectively evaluated and followed a mean of 9.3 years. Besides clinical evaluation, patients underwent serology, pulmonary function tests, Doppler echocardiography, and pulmonary high resolution computed tomography (HRCT). Capillary loss on NFC was evaluated using the avascular score (AS), ranging from 0 to 3. The mean number of ectasias, megacapillaries and hemorrhages per finger was also recorded; univariate and multivariate Cox proportional models were used to analyze the association of the AS with the risk of death using hazard ratios (HR).

Results: By univariate Cox analysis, the AS was statistically significantly associated with mortality (HR = 1.54, 95% CI: 1.13 to 2.09, $p=0.006$), but other capillaroscopic variables (number of ectasias, megacapillaries and hemorrhages per finger) were not ($p>0.40$ for all tests). After adjustment for skin score, age, gender, ethnic background, and signs of digital ischemia, the association between the AS weakened and lost statistical significance (HR = 1.23, CI: 0.84 to 1.81, $p=0.276$). There was also no significant association of the avascular score when adjusted for a combination of results of complementary tests.

Conclusions: The severity of devascularization on NCF is related to a higher risk of mortality in SSc. However, the association disappeared after adjustment for other clinical and laboratory variables. Despite the fact that we were not able to show an independent association of the AS

with mortality, we consider it useful in the evaluation in patients diagnosed with systemic sclerosis, since it can give a general and reliable view of the severity of the disease.

Keywords: systemic sclerosis, capillaroscopy, mortality, cohort studies.

INTRODUCCION

Systemic sclerosis is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology characterized by vascular alterations and tissue fibrosis of multiple organs (1). Vascular structural alterations and lesions are detected early and seem to play an important role in SSc pathogenesis. Numerous risk factors have been associated with increased mortality, including the presence of extensive skin involvement, lung, cardiac and/or renal involvement, the presence of topoisomerase I antibody, male gender, and younger age at disease onset. (2) (3) (4). More recent studies have suggested that deaths are more frequently related to pulmonary involvement (pulmonary fibrosis and/or pulmonary hypertension) and primary involvement of the heart (5).

Nailfold capillaroscopy (NFC) and videocapillaroscopy (NVC) are noninvasive and well studied methods that permit the qualitative and quantitative evaluation of capillary abnormalities. Patients with SSc frequently exhibit a distinctive pattern on NFC or NVC, designated “SD pattern” by Maricq *et al.* (6). It is characterized by enlargement of capillary loops, loss of capillaries, disruption of the orderly appearance of the capillary bed and distortion of the capillaries.

Several studies have demonstrated the association of the presence and severity of these capillary abnormalities (especially capillary loss) with lesions in target organs in SSc (2) (3) (7). Capillary loss may be measured using the avascular score (AS) on nailfold capillaroscopy. (8). There are few studies relating capillaroscopic alterations with mortality in SSc, but the results were equivocal (2) (7) (9). In the present study, we examine the association of the severity of peripheral microangiopathy on NFC with mortality in a moderately large cohort of SSc patients, followed for a mean period of 9 years.

METHODS

Patients: One hundred and eighty-eight patients with definite or strongly suspected SSc (according to the evaluation of experienced rheumatologists) were prospectively evaluated between April 2000 to July 2014. To be included, the patient was required to meet the American College of Rheumatology (ACR 1980) criteria for SSc (1) or the criteria suggested by LeRoy and Medsger (1) for diagnosis of early forms of SSc (objective evidence of Raynaud's phenomenon plus scleroderma pattern on nailfold capillary microscopy or SSc selective autoantibodies; alternatively, subjective evidence of Raynaud's phenomenon plus scleroderma pattern on capillaroscopy and SSc-selective autoantibodies). Patients with overlapping syndromes were excluded. However, patients with definite diagnosis of SSc (according to the ACR criteria) who developed inflammatory myopathy or secondary Sjögren's syndrome were not excluded from the analysis. All patients signed the informed consent before the study (10) (19).

To analyze the survival of patients with SSc and avascular score > 1.5 on the NFC it required a minimum of 95 patients considering an HR of 2.0 and statistical significance level of 5%, the statistical power of cohort is 85%. The sample size calculation was based on the values described by Kayser *et al.* (7) through the winpepi v.11.43 program.

Causes of death: Of the 63 deaths can show the cause of death in 28 patients by medical record review. They were: respiratory failure (n=10), heart failure (n=3), acute myocardial infarction (n=2), stroke (n=3), pneumonia (n=2), septicemia (n=5), cancer (n=2), pulmonary embolism (n=1).

Clinical evaluation: The patients were interviewed and examined according to an extensive standardized questionnaire focused on the evaluation of the target organs of SSc, in April 2000, at beginning of cohort. The Rodnan modified score was used to assess the extent of cutaneous involvement (11). Disease subtype was classified as follows: diffuse cutaneous SSc (upper body and acral skin), limited cutaneous SSc (restricted to extremities and/or face) (1) (12). The severity of skin disease was evaluated using the modified-Rodnan skin score (18). The recording of clinical features, laboratory tests, pulmonary high-resolution computed tomography (HRCT), pulmonary function tests, and doppler echocardiography were made as previously described (10) (19).

Nailfold capillary microscopy: NFC was undertaken after the initial baseline evaluation under controlled conditions (after at least 20 minutes of rest in an ambient temperature maintained between 20°C- 25°C) using a standard protocol (10) (20). The digits 2, 3, 4 and 5 from both hands were examined with a stereomicroscope Stemi 2000-C microscope (Zeiss, Jena, Germany) enabling increases of 6.5-65 times. Digits presenting evidence of trauma or other changes that could affect the evaluation were excluded. The illumination of the periungueal area was made with a cold light source (halogen lamp) with incidence of light at 45°. Immersion oil (cedar oil) was used for the visualization of the capillaries. The first 99 capillaroscopic exams were made by an examiner (KGC) with no previous knowledge of the clinical data or results of other tests, but the remaining exams were performed by the researcher who performed all clinical evaluations (MB). Both examiners have extensive clinical and scientific experience in the technique of wide-field NFC.

The degree of devascularization was evaluated semi quantitatively according to the avascular (AS) score developed by Lee *et al* (8), which we briefly describe here. Each finger examined receives a degree of devascularization as follows: 0 = no avascular area; 1 = one or two discrete avascular areas; 2 = more than two discrete avascular areas; 3 = extensive and confluent avascular areas. Avascular or deletion area is an avascular region defined by the absence of more than two successive periungueal capillaries of the distal row. The sum of the degrees of deletion was divided by the number of fingers examined to obtain the avascular score (AS), representing an average value for each patient and ranging from 0 to 3. The AS was dichotomized in low (less or equal to 1.5) and high (higher than 1.5), according to Kayser *et al* (7). In addition to the AS, the number of hemorrhages, ectasias (capillaries with diameters of about 4 or more times of normal) and megacapillaries (giant capillary loops with a diameter of about 10 or more times of normal) counted in each finger are individually summed and divided by the number of examined digits, providing the average number of such abnormalities by finger (8). The presence of the SD pattern was qualitatively defined as the occurrence of avascular areas and/or the presence of definitively dilated capillaries, according to description of Maricq (6).

Evaluation of outcomes: The medical records were reviewed in July 2014 to spot the last day in which the patient attended a clinical consultation or died. For patients who attended medical consultations within the previous 6 months, the date of the last consultation was considered the moment of censoring. For patients whose medical records did not permit the

identification of the life status, telephone contact (with the patient or close family members) and search in the *Cadastro Nacional de Falecidos* (CNF, National Deceased Register, a non-governmental organization (21) were made. The National Register of Deceased (CNF Brazil), is the largest portal search deceased in Brazil, with 20.869.386 deceased records, uses the very best in encryption software in the transmission of information in order to provide the best possible security to all personal data and financial information transmitted. The servers used are the most modern in the market, with security mechanisms that maintain complete control over all systems. The CNF Brazil stand as partner of graveyards, cemeteries, funeral homes, funeral assistance plans, to support family services, notary death records and agreements with public entities, is a useful service for funeral guests can enter in the register the deceased's name. The contracted and registered funeral in CNF Brazil receives an initial password; the registration of the institution in Brazil NFC allows you to enter the data of the deceased on the site database. The information obtained through different manners was cross-checked. There were no discrepancies in report of life status, but in rare occasions (4 cases) the information on the date of given by the family differed from that obtained in CNF. In these cases, the date informed by CNF was registered as the date of death. Using this method, the life status and (if applicable) the date of death could be ascertained for all patients.

Statistical analyses: The data were analyzed using SPSS for Windows, version 20. The association between categorical variables was tested using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. Variables with a normal distribution were presented as the mean and standard deviation (SD), and the between-group comparisons were performed using Student's t-test. Non-normal quantitative variables were presented as the median (25th, 75th percentiles), and the between-group comparisons were performed using the Mann-Whitney test. Bivariate correlations involving non-parametric variables were evaluated using the Spearman correlation coefficient (r_s). Log rank test was used to compare survival plotted in Kaplan-Meier curves. P values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant (all presented P values are 2-tailed). Univariable and multivariable Cox proportional hazards model were built to evaluate the association of the presence of the avascular score with the risk of death. The selection of covariates for the adjustment of the hazard ratio of the avascular score was made considering the univariate association with mortality and evidence from previous studies (no automatic method of variable selection was used). The assumption of proportional hazards was tested using cumulative

hazards plots. Missing data were assumed to occur completely at random, and replacement with the individual mean was used for imputation of missing values.

RESULTS

Out of 188 patients evaluated initially, five were excluded for not meeting the American College of Rheumatology (ACR 1980) or Leroy and Medsger criteria (1) for SSc. Thirteen patients did not undergo capillaroscopy, remaining a total of 170 patients, whose characteristics and a comparison between the living (n=107) and the deceased (n=63) are given in table I. The mean duration of the follow-up was 9.3 years (SD=4.0), ranging from 17 days to 14.2 years. All patients who were alive at the time of evaluation of outcomes were followed for at least 5.3 years. Survival at 5 years for this group of individuals was 82.9%.

The comparison of NFC scores between surviving and deceased patients is presented in table I, demonstrating that deceased patients had significantly higher avascular score (p=0.026). Other NFC variables (mean number of ectasias, megacapillaries, and hemorrhages) did not differ significantly. These latter variables also did not show significant association with higher risk of death in univariate Cox proportional hazard models (p > 0.40 for all tests; see Supplementary table 1).

The figure 1 represents the Kaplan-Meier curves and univariate comparison of survival between patients with high (> 1.5) and low (\leq 1.5) AS, showing significantly survival in the low score group. Table II shows the association of the AS, taken as continuous variable, with the risk of death, with and without adjustment for confounding variables. The assumption of proportional Hazards for the AS (dichotomized as \leq 1.5 and >1.5) was maintained in univariate and multivariate analysis (see Supplementary figures 1 and 2). A significant association of the AS (taken as a continuous variable) with the risk of mortality (HR=1.54, 95% CI: 1.13-2.09, p = 0.006) is evident. This association remains significant when adjusted for the following variables taken individually as covariables: age, ethnic background, male gender and signs of peripheral ischemia. However, when the variable skin score is introduced in the model, the AS loses statistical significance (HR = 1.23, CI: 0.84 to 1.81, p=0.276) (see Supplementary table 2). This may be explained by the moderate correlation observed between these variables ($r_s = 0.39$, p<0.001), which introduces collinearity and eliminates the effect of one of the variables.

Table III shows the association of the avascular score with the risk of death when adjusted for the variables representing results of supplementary tests (anticentromere antibodies, antitopoisomerase I, ESR, presence of interstitial lung disease on HRCT, DLCO, and systolic transtricuspid gradient) taken individually. In these analyses, the AS maintained its statistical significant association with mortality. However, when the effect of AS was adjusted for a combination of these variables, it lost its statistical significance.

DISCUSSION

The present study, which followed a relatively large cohort of SSc patients for more than 9 years and that included 63 deaths, showed reduced survival in patients with more severe peripheral microangiopathy as assessed by NFC. In univariate analysis, patients with higher degree of capillary loss had an increase in mortality rates in comparison to those with lower avascular score.

A few previous studies tried to associate capillaroscopic alterations with mortality. Scussel-Lonzetti *et al.* (2), in a cohort of 309 patients followed for 10 years (66 deaths) observed a statistical trend ($p=0.09$) for higher mortality in patients with severe capillary loss in univariate analysis, but no significant associations emerged after adjustment for other variables. Simeon *et al* (3), studying 79 patients followed for a mean period of 4.5 years (12 deaths) observed higher mortality in patients with SSc presenting higher degrees of devascularization on NFC, but not after adjustment for confounders. Kayser *et al.* (7) observed an association of higher avascular score with the incidence of death in a cohort of 135 patients, in which 12 patients died after a mean follow-up period of 12 months. They presented a Cox proportional hazards model and concluded that the capillary loss on NFC was associated with shorter survival in multivariate analysis. However, the validity of their conclusions (as well as those of Simeon *et al* (3) concerning devascularization and mortality are limited by the small number of events and the short period of follow-up.

Our results agree to some extent with those observed by Scussel-Lonzetti *et al* (2), in which a significant association of capillary loss with mortality was not present after adjustment for other clinical variables. In our study, we observed that after adjustment for cutaneous score or a combination of variables representing abnormalities in complementary exams, the association

of the avascular score with mortality was blunted and lost statistical significance. This is an expected outcome given that NFC abnormalities (specially the avascular score) provide an overall panorama of the disease reflecting the severity of skin, vascular and visceral disease (2) (7) (10) (11) (13) (14) (15) (16).

Our study has some limitations. The sample size and the duration of follow-up may not be large enough to detect a possible independent association of the avascular score with mortality in the entire cohort. We also did not have access to detailed information concerning the cause of death of the majority of patients, making impossible to distinguish deaths related and unrelated to SSc. On the other hand, systemic sclerosis affect many aspects of patients life and may be impossible to differentiate if a particular event is related or not to the disease. Our study protocol did not involve repeating NFC or other clinical or laboratory exams during the period of follow-up, and so improvement in capillaroscopic parameters could not be accounted for in this cohort. The nailfold capillary microscopy was performed by two different observers. The first one was not informed about the clinical characteristics of the patient, but the second examiner had performed clinical interview and examination before the NCF exam. Even if no information is given to the examiner, at the moment of the exam, he may identify features as skin tautness, facial characteristics, digital ischemia, and other features indicating the severity of disease. It is actually almost impossible to blind the examiner to patients features, which may introduce some measurement bias. The performance of video-capillary microscopy (VCM) may eliminate some subjective aspects of NFC, given that it is based on analysis of images that are stored and may be interpreted by someone who has had no contact with the patient. However, evidence has shown that NFC has good concordance rates (17) (22) (23) and correlates very well with findings of VCM (22).

CONCLUSION

The results of the present study demonstrate that the avascular score (AS) in NFC is associated with higher mortality inSSc. However, after adjustment the severity of skin disease, the association of AS with higher risk of dying was blunted and lost its statistical significance. Despite the fact that we were not able to show an independent association of the AS with

mortality, we consider it useful in the evaluation in patients diagnosed with systemic sclerosis, since it can give a general and reliable view of the severity of the disease.

REFERENCE LIST

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
2. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):154-67.
3. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):71-5.
4. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1991;34(4):403-13.
5. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39(10):1971-8.
6. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16(5):619-28.
7. Kayser C, Sekiyama JY, Prospero LC, Camargo CZ, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):103-8.
8. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* 1983;10(6):930-8.
9. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Vilardell M, Candell J, Tolosa C, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(12):723-8.
10. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004;31(2):286-94.
11. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-15.
12. Lee P. Clinical aspects of systemic and localized sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5(6):785-91.
13. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(2A):219-27.

14. Corrado A, Carpagnano GE, Gaudio A, Foschino-Barbaro MP, Cantatore FP. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):570-4.
15. Correa MJ, Andrade LE, Kayser C. Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticemy test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R157.
16. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3039-45.
17. Mazzotti NG, Bredemeier M, Brenol CV, Xavier RM, Cestari TF. Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(2):135-41.
18. Brennan P, Silman A, Black C et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1992;(31):457-460.
19. Bredemeier M, Chies JA, Wieck A et al. TCRBV20S1 and TCRBV3S1 gene segment polymorphisms in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008 Jun;35(6):1058-63. Epub 2008 Apr 15.
20. Andrade LE, Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Aug;20(1):21-31.
21. <https://www.falecidosnobrasil.org.br>
22. Sekiyama, J. Y., Camargo, C. Z., Andrade, L. E. C. and Kayser, C., Reliability of Widefield Nailfold Capillaroscopy and Videocapillaroscopy in the Assessment of Patients With Raynaud's Phenomenon. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1853–1861. doi: 10.1002/acr.22054;
23. Ingegnoli F, et al. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Semin Arthritis Rheum*. 2009

TABLE I: Demographic parameters, autoantibodies, and NFC abnormalities in 170 patients with systemic sclerosis. Data are presented as number (percentage) of patients, except when indicated otherwise.

Characteristic	Surviving n=107	Deceased n=63	<i>P-value</i>
Female	85 (98.8)	49 (77.8)	0.054
Caucasian	89 (83.2)	48 (76.2)	0.266
Age. Yrs. Mean (SD)	46.5 (3.1)	57.3 (12.7)	<0.001
Diffuse form	28 (26.2)	23 (36.5)	0.155
Duration of Raynaud's phenomenon/IQR	6.1 (3.0 to 15.0)	7.0 (3.0 to 17.0)	0.320
Signs of peripheral ischemia*	18 (16.8)	19 (30.2)	0.042
Calcinosis	19 (17.8)	19 (30.2)	0.061
Telangiectases	65 (60.7)	45 (71.4)	0.159
Total skin score. Median (25 th . 75 th)	5.0 (2.03 to 10.0)	9.0 (3.01 to 17.0)	0.001
ANA \geq 1:80	92 (88.5)	49 (84.5)	0.470
Scleroderma pattern on NFC** n (%)	100 (93.5)	7 (100)	0.047
Avascular score (AS)	1.14 (0.88 to 2.13)	1.63 (0.61 to 2.38)	0.026
Anticentromere antibodies	34/104 (32.7)	27/57 (47.5)	0.066
Antitopoisomerase I antibodies	17/103 (16.5)	13/59 (22.0)	0.038
Interstitial lung disease on HRCT**	51/99 (51.5)	39/59 (66.1)	0.073
ESR median, IQR	16 (10.03 to 34.25)	29 (11.75 to 45.75)	0.010
Reduced FVC**	34/101 (33.7)	30/61 (42.9)	0.050
Reduced DLCO**	79/99 (79.8)	51/55 (92.7)	0.034
PAH **	10/ 96 (10.4)	17/61 (27.9)	0.005

*Pitting scars. Reabsorption of the finger fat pad. Or no traumatic finger amputations.

**Data not available for all patients; values represent number of patients with the indicated abnormalities over number of patients examined (percentages); ANA: antinuclear antibodies; IQR: interquartile range; HRCT: high resolution computed tomography; ESR: erythrocyte sedimentation rate; FVC: forced vital capacity; DLCO: carbon monoxide diffusing capacity, PAH: Pulmonary arterial hypertension.

FIGURE 1. Kaplan-Meier survival curve from diagnosis of systemic sclerosis comparing patients with an avascular score higher than 1.5 on NFC with those with an avascular score ≤ 1.5 ($p= 0.033$ by log rank test).

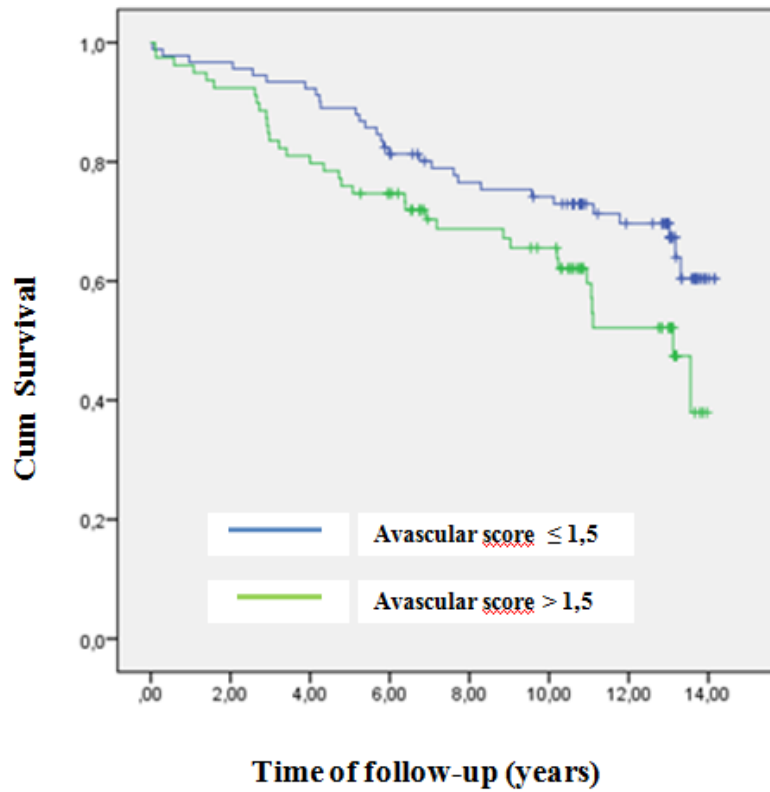


TABLE II: The Cox proportional Hazard models testing the association of avascular score adjusted for clinical variables with risk of death.

Clinical variables included it model	Hazard ratio (CI 95%)	p-value
Avascular score (AS)	1.54 (1.13 to 2.09)	0.006
AS adjusted for age (years)	1.58 (1.14 to 2.20)	0.007
AS adjusted for ethnic background	1.57 (1.15 to 2.13)	0.004
AS adjusted for male gender	1.51 (1.11 to 2.06)	0.009
AS adjusted for: signs of peripheral ischemia*	1.45 (1.05 to 2.00)	0.023
AS adjusted for total skin score	1.34 (0.95 to 1.91)	0.096
AS adjusted for age, ethnic background, male gender, signs of peripheral ischemia*	1.51 (1.06 to 2.13)	0.021

* Pitting scars, reabsorption of the finger fat pad or nontraumatic finger amputations. CI: confidence interval. AS: avascular score. DRP: Duration of Raynaud phenomenon

TABLE III: The Cox proportional Hazard models testing the association of avascular score adjusted for laboratorial variables with risk of death.

Laboratorial variables included it model	Hazard ratio (CI 95%)	p-value
AS adjusted for ACA	1.57 (1.22 to 2.20)	0.009
AS adjusted for antitopoisomerase I	1.54 (1.10 to 2.16)	0.011
Interstitial lung disease on HRCT*	1.47 (1.05 to 2.05)	0.023
AS adjusted for FVC	1.48 (1.07 to 2.04)	0.016
AS adjusted for DLCO	1.52 (1.09 to 2.13)	0.014
AS adjusted for PAH	1.41 (1.02 to 1.96)	0.037
AS adjusted for ESR	1.40 (1.02 to 1.91)	0.035
AS adjusted for ESR, ACA, antitopoisomerase I, PAH, DLCO	1.27 (0.093 to 1.77)	0.155

*Data not available for all patients; values represent number of patients with the indicated abnormalities over number of patients examined (percentages); AS: avascular score. ACA: Anticentromere antibodies. FCV: forced vital capacity. DLCO: carbon monoxide diffusing capacity. PAH: Pulmonary arterial hypertension. ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

7.0 ANEXO 1 – SUPPLEMENTARY TABLES AND FIGURES

Table 1: Variables of NFC association of death in univariate Cox proportional hazard models.

Characteristic	Surviving n=107	Deceased n=63	<i>p-value</i>
Mean number of ectasias per finger	2.63 (1.14 to 5.38)	2.63 (1.02 to 5.13)	0.897
Mean number of megacapillaries per finger	0.50 (0.02 to 1.38)	0.29 (0.01 to 1.13)	0.502
Mean number of hemorrhages per finger	0.75 (0.13 to 2.38)	0.86 (0.02 to 2.50)	0.799

Table 2: The Cox proportional Hazard models testing the association of avascular score adjusted for clinical variables, included skin score, with risk of death.

Clinical variables included in model	Hazard ratio (CI 95%)	<i>p-value</i>
AS adjusted for skin score, age, ethnic background, male gender, signs of peripheral ischemia*	1.23 (0.84 to 1.81)	0.276

* Pitting scars, reabsorption of the finger fat pad or non traumatic finger amputations. CI: confidence interval. AS: avascular score.

Figure 1: The assumption of proportional hazards for the AS (dichotomized as ≤ 1.5 and > 1.5) was maintained in univariate analyses.

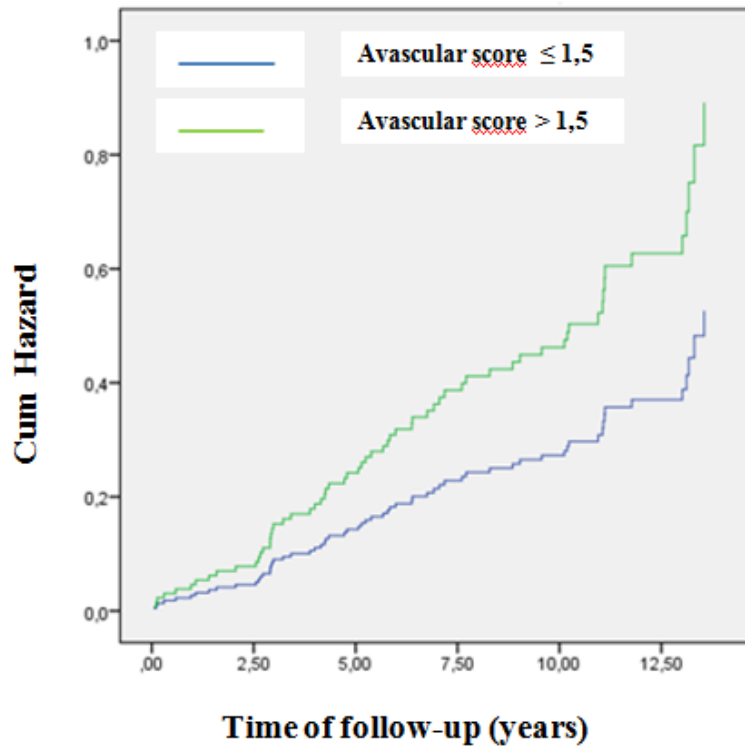
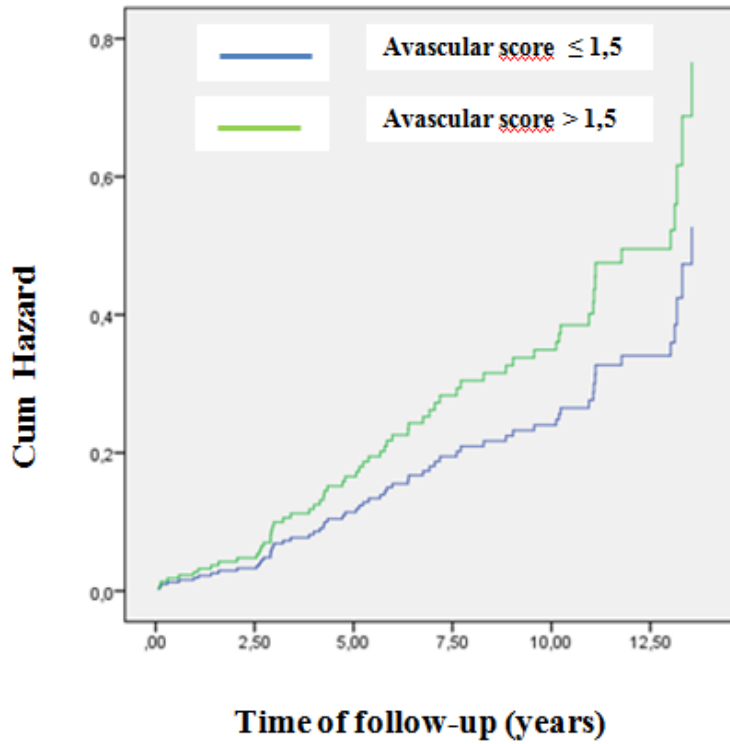


Figure 2: The assumption of proportional Hazards for the AS (dichotomized as ≤ 1.5 and >1.5) was maintained in multivariate analyses.



8.0 ANEXO 2 - PROTOCOLO DE PESQUISA (AMBULATÓRIO DE ESCLEROSE SISTÊMICA)

PROTOCOLO DE PESQUISA (AMBULATÓRIO DE ESCLEROSE SISTÊMICA)

CASO: _____

DATA DA ENTREVISTA: ___/___/___

NOME: _____ REGISTRO: ___/___ IDADE: _____ anos

SEXO ___ (1-masc 2-fem) COR: ___ (1-branco 2-preto3-misto) --- observar

ENDEREÇO _____

NOME E ENDEREÇO DE PARENTE: _____

TELEFONE: casa: _____ celular: _____ TELEFONE DE PARENTE: _____

NYHA: ___ (classe)

- 1- sem limitação; atividade rotineira sem fadiga exagerada ou dispnéia ou palpitação;
- 2- com pequena limitação de atividade física; bem em repouso; atividade rotineira causa fadiga, dispnéia ou palpitação;
- 3- limitação importante; dispnéia aos mínimos esforços; bem em repouso;
- 4- dispnéia em repouso; qualquer atividade com muito desconforto;

Fumo: _____ (1-sim 2-não 3- no passado) dos _____ aos _____ anos _____ cigs/dia.

O Sr.(a) tem pressão alta? _____ (1-sim 2-não)

Sr(a) tem diabetes? _____

Medicação em uso (listar):

Data de início do Raynaud: ___/___/___

Data de início da Doença: (primeira manifestação da doença não-Raynaud: ___/___/___

Qual foi essa manifestação? _____

Data do diagnóstico da doença: - ___

Forma da doença (difusa, limitada, sinescleroderma): _____

FAN em 1/___ data (___/___/___) - o título mais alto. Na dúvida anotar todos, com data.

Anti SS-A: _____ Anti SS-B: _____ Sc170: _____ (data ___/___/___), antiDNA: __, antiSM: __

Capilaroscopia periungueal: padrão SD ou não (data)

EXAME FÍSICO em cada consulta:

Critérios:

Pitting scars: _____ Ativas ou cicatriz? _____

perda de substância distal: _____

calcinosis: _____

teleangiectasias: _____

Apresenta amputação de extremidades MsSs: _____ (1-sim 2-não). Quantos dedos: _____

Apresenta amputação de extremidades MsIs: _____ (1-sim 2-não). Quantos dedos: _____

Apresenta úlceras ativas em MsIs: _____ (1-sim 2-não).

ESCORE CUTÂNEO

Rodnan modificado por Clements: 0= normal 1- espessamento leve 2- moderado 3-severo

DIREITA ESQUERDA

quirodactílos 0 1 2 3 0 1 2 3

mãos 0 1 2 3 0 1 2 3

antebraços 0 1 2 3 0 1 2 3

APÊNDICE B – Termo de Consentimento

Estamos convidando o Sr. (a) para participar de um estudo clínico sobre esclerose sistêmica. Nesse estudo, os pacientes deverão passar por :

- **coleta de sangue** (aprox. 20 ml);
- **entrevista e exame físico;**
- **capilaroscopia periungueal**, que é feita com uma lupa (aparelho parecido com um microscópio) que examina a pele de perto das unhas. É um exame que **não** causa dor e **não** leva qualquer risco para o paciente;
- **tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do pulmão**, que **não** utiliza contraste endovenoso (e que **não** tem risco de causar reações na hora do exame) e utiliza menos da metade da radiação de uma TC normal de tórax. É um exame que faz parte da avaliação de pacientes com fibrose pulmonar causada pela esclerose sistêmica;
- **cintilografia de trânsito esofágico**, exame no qual o paciente deve engolir mais ou menos 10 ml de comida pastosa (que libera quantidades muito pequenas de radiação) e avalia o funcionamento do esôfago. O esôfago é um órgão que funciona como um tubo que transporta a comida da boca para o estômago. Esse exame faz parte da avaliação dos pacientes com esclerose sistêmica;
- **espirometria, teste de difusão pulmonar e volumes pulmonares**, que são exames da capacidade de funcionamento do pulmão e que **não** causam qualquer dor. Todos os pacientes com esclerose sistêmica devem fazer esses exames pelo menos uma vez em cada ano.
- **ecocardiografia** (ecografia do coração) e **eletrocardiograma**.

Todas as informações derivadas dos exames acima podem ter importância clínica na avaliação de sua doença, sendo que todos os dados significativos serão comunicados ao Sr.(a) e ao seu médico assistente.

CONSENTIMENTO PARA PESQUISA:

Eu, _____, autorizo a utilização dos dados coletados durante a investigação, estando ciente que serão utilizados com finalidade científica e clínica, respeitando os todos preceitos da ética.

Assinatura: _____

Data: ___/___/_____

Pesquisador responsável: Prof. Ricardo Machado Xavier - CRM 15491
Doutor em imunologia. Professor de Reumatologia e do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da UFRGS.

10.0 ANEXO 4—GUIDELINE STROBE STATEMEN

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.