

RENATA MIOSSI

**Capilaroscopia periungueal em pacientes com
dermatomiosite recém-diagnosticada: estudo
transversal e prospectivo**

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

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Áreas de concentração: Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Miozzi, Renata

Capilaroscopia periungueal em pacientes com dermatomiosite recém-diagnosticada : estudo transversal e prospectivo / Renata Miozzi. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Ortopedia e Traumatologia.
Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Capilares 2.Capilaroscopia periungueal 3.Citocinas 4.Dermatomiosite 5.Miosite

USP/FM/DBD-396/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico minha tese ao meu pai, meu grande herói, que sempre continuará vivo nos meus pensamentos.

Agradeço à minha família e amigos pelo apoio incondicional; à equipe do Laboratório de Miopatias Inflamatórias por todo o auxílio; aos pacientes que tornaram tudo possível e são minha grande motivação; e ao meu orientador pela paciência e compreensão.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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 Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
3	MÉTODOS	6
4	RESULTADOS.....	12
5	DISCUSSÃO	21
6	CONCLUSÃO	28
7	ANEXOS	30
8	REFERÊNCIAS.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
ALT	- Alanina aminotransferase
ANG	- Angiogenina
AST	- Aspartato aminotransferase
CPK	- Creatinofosfoquinase
CPU	- Capilaroscopia periungueal
DHL	- Desidrogenase láctica
DM	- Dermatomiosite
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	- Escala Visual Analógica
HAQ	- <i>Health Assessment Questionnaire</i>
IMACS	- <i>International Myositis Assessment & Clinical Studies Group</i>
MMT	- <i>Manual Muscle Testing</i>
MYOACT	- <i>Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales</i>
<i>rho</i>	- Correlação de Spearman
SD	- <i>Scleroderma pattern</i>
VEGF1	- <i>Vascular Endothelial Growth Factor-1</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes com dermatomiosite e grupo controle	16
Tabela 2 - Atividade de doença, citocinas e parâmetros da capilaroscopia periungueal dos pacientes com dermatomiosite e parâmetros laboratoriais do grupo controle.....	17
Tabela 3 - Correlação de Spearman entre as anormalidades da capilaroscopia periungueal e os diferentes parâmetros da doença e angiogenina.....	18
Tabela 4 - Atividade da doença, parâmetros laboratoriais e tratamento dos pacientes com dermatomiosite no início do tratamento e durante o seguimento	19
Tabela 5 - Características da capilaroscopia periungueal dos pacientes com dermatomiosite no início do tratamento e no seguimento	20

RESUMO

Miozzi R. *Capilaroscopia periungueal em pacientes com dermatomiosite recém-diagnosticada: estudo transversal e prospectivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivos. Analisar prospectivamente os dados de capilaroscopia periungueal (CPU) em pacientes com dermatomiosite recém-diagnosticada (DM) e correlacioná-los com citocinas angiogênicas séricas e características clínicas e laboratoriais. **Métodos.** Vinte e três pacientes com DM com < 12 meses de sintomas foram incluídos no estudo. Para avaliar os níveis de citocinas séricas, os pacientes foram pareados 23 voluntários saudáveis por idade, sexo e etnia. As características da CPU e os parâmetros da atividade da DM foram analisados. **Resultados.** Foram observados níveis aumentados de angiogenina (ANG) e de fator de crescimento de endotélio vascular-1 (VEGF1) séricos de forma significativa em pacientes com DM em comparação com os controles saudáveis. Os níveis de ANG sérica correlacionaram-se positiva e negativamente, respectivamente, com a densidade capilar e as áreas avasculares. Além disso, a densidade capilar correlacionou-se inversamente com o número de capilares ectasiados, capilares gigantes e áreas avasculares. O número de capilares ectasiados correlacionou-se positivamente com a Escala Visual Analógica (EVA) do paciente e do médico, a presença de eritema facial, capilares gigantes e micro-hemorragias. Os capilares gigantes apresentaram correlação positiva com EVA do médico e da atividade cutânea, capilares ectasiados, áreas avasculares, micro-hemorragias e capilares em forma de arbustos e correlação negativa com a densidade capilar. Micro-hemorragias correlacionaram-se positivamente com o sinal de “V do decote” e EVA do médico. O VEGF1 sérico não mostrou relação com os parâmetros da CPU ou com características clínicas e laboratoriais relacionadas a DM. Além disso, 15 dos 23 pacientes foram avaliados prospectivamente após 3,21 anos. Todos os pacientes tiveram resposta clínica com melhora significativa em todos os parâmetros da CPU, exceto em relação a capilares ectasiados e número de capilares em forma de arbustos. **Conclusões.** A CPU pode ser uma ferramenta útil para avaliar a atividade da doença em DM de início recente e a sua correlação com a ANG sérica sugere a participação desta citocina na neoangiogênese da doença.

Descritores: capilares; capilaroscopia periungueal; citocinas; dermatomiosite; miosite.

ABSTRACT

Miozzi R. *Nailfold capillary changes in the adult newly onset-dermatomyositis: a prospective cross-sectional study* [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Objectives. To prospectively analyze nailfold capillaroscopy (NC) findings in new-onset dermatomyositis (DM) and to correlate NC findings with serum angiogenic cytokines and DM clinical and laboratory features. **Methods.** Twenty-three patients with DM who experienced < 12 months of symptoms were included in the study. To assess serum cytokine levels, 23 age-, sex- and ethnicity-matched healthy volunteers were used. NC characteristics and DM activity parameters were analyzed. **Results.** Significantly higher serum angiogenin (ANG) and vascular endothelial growth factor-1 (VEGF1) levels were observed in DM patients than in controls. Capillary density and avascular areas correlated positively and negatively, respectively, with serum levels of ANG. Moreover, the capillary density correlated inversely with the number of enlarged and giant capillaries and avascular areas. The number of enlarged capillaries correlated positively with patient and physician VAS, the presence of a facial rash, giant capillaries and microhemorrhages. Giant capillaries had a positive correlation with physician and cutaneous VAS, enlarged capillaries, avascular areas, microhemorrhages and bushy capillaries and a negative correlation with capillary density. Microhemorrhages correlated positively with the “V-neck” sign and physician VAS. VEGF1 showed no relationship with the NC parameters with DM-related clinical and laboratory features. Additionally, 15 out of 23 patients were assessed prospectively after 3.21 years. All patients had a major clinical response with significant improvement in all NC parameters, except for enlarged and bushy capillaries. **Conclusions.** The NC may be a useful tool to assess disease activity in recent-onset DM, and it can also reinforce the role of ANG in the angiogenesis of this myopathy.

Descriptors: capillaries; nailfold capillaroscopy; cytokines; dermatomyositis; myositis.

1 INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é uma miopatia autoimune sistêmica rara caracterizada predominantemente por fraqueza muscular esquelética simétrica proximal associada a lesões cutâneas¹⁻³. As lesões cutâneas clássicas são o heliótropo e as pápulas de Gottron, mas outras podem ocorrer, como telangiectasias periungueais associadas à hipertrofia cuticular, calcinoses, vasculite, sinal do “xale”, sinal do “V” do decote, úlceras, entre outras¹⁻⁴.

Os vasos sanguíneos têm um papel importante na patogênese da DM. Sugere-se que o envolvimento da microcirculação seja mediado por processos humorais com depleção vascular secundária, hipóxia e necrose das fibras musculares⁵⁻⁷. Este processo pode induzir o aumento da expressão gênica de citocinas angiogênicas com o consequente aumento de seus níveis séricos⁸. Dessa forma, a neovascularização local compensa a depleção vascular e a isquêmica gerada⁹. Nesse contexto, algumas citocinas angiogênicas, como a angiogenina (ANG) e o fator de crescimento endotelial vascular-1 (VEGF1), podem desempenhar papel na patogênese da DM^{8,10}.

Este mecanismo fisiopatológico com o envolvimento vascular pode estar presente em outras áreas além dos músculos, como também na pele e no leito periungueal. Deste modo, a capilaroscopia periungueal (CPU) é um método relativamente simples para avaliar anormalidades vasculares e, diferentemente das biópsias musculares e cutâneas, é um procedimento não invasivo.

Em contraste com a DM juvenil, atualmente existem poucos estudos que analisam a CPU em adultos com DM¹¹⁻²⁴. Além disso, não há estudos feitos para avaliar longitudinalmente a CPU em DM recém-diagnosticada em adultos e correlacionar possíveis anormalidades vasculares periungueais com níveis de citocinas angiogênicas (ANG e VEGF1) séricas e características clínicas, laboratoriais e de tratamento relacionadas à doença.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- a) Avaliar os aspectos de CPU em pacientes adultos com DM recém-diagnosticada.
- b) Correlacionar possíveis anormalidades vasculares periungueais com níveis de ANG e VEGF1 séricas e características clínicas, laboratoriais e de tratamento relacionadas à doença.

3 MÉTODOS

Desenho do estudo. Estudo prospectivo, conduzido entre o período de 2013 e 2017, no qual foram incluídos 23 pacientes adultos consecutivos com DM recém-diagnosticada. Os pacientes preenchem pelo menos quatro dos cinco critérios de Bohan e Peter, incluindo lesões cutâneas clássicas (heliótopo e/ou pápulas/sinal de Gottron)¹ e os novos critérios de classificação da *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) para DM²⁵.

Dados do paciente. Todos os pacientes foram inicialmente internados para investigação de fraqueza muscular progressiva, lesões cutâneas (heliótopo e/ou pápulas/sinal de Gottron) e elevação de enzimas musculares sem causa aparente e com menos de 12 meses de sintomas (definido neste estudo como DM de início recente ou recém-diagnosticada). Os pacientes foram submetidos à biópsia muscular (músculo vasto lateral) e/ou eletromiografia, com resultados, respectivamente, compatíveis com miopatia inflamatória e padrão miopático.

Como parte do protocolo de atendimento do Serviço de Miopatias Inflamatórias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, esses pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada de tórax, coleta de amostras de sangue periférico e CPU (estas duas últimas no mesmo dia) no período de investigação inicial da doença.

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente e uma nova CPU foi repetida após aproximadamente 3 anos de acompanhamento. Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de tratamento, de acordo com a gravidade da doença.

Foram excluídos pacientes com DM clinicamente amiopática, sobreposição de doenças autoimunes, miosite associada a câncer, infecções sistêmicas, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica crônica não controlada, tabagismo e etilismo.

Grupo controle. Para avaliar os níveis séricos das citocinas angiogênicas, 23 voluntários saudáveis pareados por idade, sexo e etnia foram recrutados como grupo controle durante o mesmo período de estudo.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Parâmetros clínicos. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica que incluiu uma entrevista padronizada. Foram analisados os seguintes parâmetros: idade atual, sexo, etnia, tempo entre o diagnóstico e o início dos sintomas, sintomas constitucionais, envolvimento cutâneo, envolvimento pulmonar (dispneia moderada associada à tomografia computadorizada dos pulmões com evidências de pneumopatia intersticial e/ou vidro-fosco), tratamento medicamentoso prévio e atual (glicocorticoide, agentes imunossupressores, imunomoduladores e/ou agentes biológicos).

A atividade de doença foi avaliada pelo mesmo observador, com base no conjunto de medidas do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS): Manual Muscle Testing (MMT-8)*²⁶, escalas visuais

analógicas globais (EVA) do médico e do paciente²⁷, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)²⁸, *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales* (MYOACT)²⁹ e níveis de enzimas musculares séricas. A resposta clínica (mínima, moderada ou importante) para a atividade da DM (acompanhamento *versus* início) foi baseada nos critérios estabelecidos pelo IMACS³⁰.

Parâmetros laboratoriais. Uma amostra de sangue periférico (20 mL de sangue) foi coletada de cada paciente após jejum de 12 horas, e os seguintes níveis séricos foram analisados: creatinofosfoquinase (CPK: faixa normal: 24 U/L - 173 U/L), aldolase (1,0 U/L - 7,5 U/L), desidrogenase láctica (DHL: 240 U/L - 480 U/L), alanina aminotransferase (ALT: < 31 U/L) e aspartato aminotransferase (AST: < 31 U/L), que foram medidos usando o método cinético automatizado. Os anticorpos antinucleares foram detectados por imunofluorescência indireta usando células HEp-2 como substrato. Os autoanticorpos anti-Mi-2 e anti-Jo-1 foram avaliados com um *kit* disponível comercialmente (*Myositis Profile Euroline Blot, Euroimmun, Lübeck, Alemanha*), que foi utilizado de acordo com o protocolo do fabricante. A positividade da reação foi definida de acordo com estudo publicado anteriormente³¹.

Citocinas. Parte da amostra de sangue periférico (5 mL de sangue) de cada paciente foi coletada e imediatamente (< 30 minutos) centrifugada a 3.000 rpm por 10 minutos a 4°C. O soro foi armazenado a - 80°C até que a análise de citocinas (ANG e VEGF1) fosse realizada usando o *kit* Luminex 200 - xMAP (Millipore, EUA)³². O soro foi coletado antes da pulsoterapia com metilprednisolona e/ou imunoglobulina humana intravenosa.

Capilaroscopia periungueal. Os exames de CPU foram realizados pelo mesmo observador (R.M.). Os indivíduos foram aclimatados por 20 minutos à temperatura de 20°C a 22°C antes do exame. A CPU foi realizada nos dez dedos de ambas as mãos, usando estereomicroscópio bifocal (Olympus®) com aumento de 10x a 20x e fonte de luz externa com filtro verde para melhor visibilidade. Óleo de imersão foi aplicado para aumentar a transparência da pele, e toda a região periungueal foi examinada. Os dados da CPU³³ foram registrados da seguinte forma: densidade capilar (número médio de capilares por mm dos dez dedos); número total de micro-hemorragias; número total de capilares ectasiados (maior que três vezes o diâmetro da alça capilar considerada o padrão para o paciente); número total de capilares gigantes (maior que 10 vezes o diâmetro da alça capilar considerada o padrão para o paciente), número total de capilares em formato de arbusto; e áreas avasculares (perda de duas alças consecutivas do leito ungueal). As áreas avasculares foram graduadas em cada dedo (0: ausência da perda de alças; 1: uma ou duas áreas avasculares; 2: mais de duas áreas avasculares; 3: áreas extensas maiores que 0,5 mm sem capilares) e apresentadas como a soma de todos os dez dedos. O padrão *scleroderma pattern* (SD) foi definido como a presença de áreas avasculares ou capilares ectasiados associados a pelo menos um parâmetro adicional (micro-hemorragias, densidade capilar reduzida e áreas avasculares)³³.

Análise estatística. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição normal de cada parâmetro contínuo. As características demográficas e clínicas foram expressas como média \pm desvio padrão para variáveis contínuas ou como frequências e porcentagens (%) para variáveis categóricas. A mediana (interquartil 25% - 75%) foi calculada para variáveis contínuas com distribuição não normal. Comparações entre os parâmetros dos pacientes e controles foram realizadas através do teste de *t*-Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, enquanto o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar variáveis categóricas. A correlação (*rho*) entre os parâmetros foi analisada por correlação de *Spearman*. Valores de $P < 0,050$ foram considerados significantes. Todas as análises foram realizadas com o software de estatística SPSS 15.0 (Chicago, EUA).

4 RESULTADOS

Vinte e três pacientes com DM e 23 controles foram avaliados. A idade, sexo e etnia foram comparáveis entre os grupos (Tabela 1). A média de idade no início da doença foi de 46,3 anos, com uma mediana de 3,0 meses de sintomas antes do diagnóstico. Sintomas constitucionais e envolvimento cutâneo estiveram presentes em todos os casos. Já o envolvimento pulmonar esteve presente em 47,8% dos pacientes. Aproximadamente metade dos pacientes tinha anticorpos antinucleares, enquanto 17,4% e 0% dos pacientes tinham os autoanticorpos anti-Mi-2 e anti-Jo-1 positivos, respectivamente.

Em relação ao tratamento medicamentoso, 22 (95,7%) usaram prednisona com mediana de 60 mg/dia. A dose cumulativa mediana de glicocorticoide foi de 1,9 g até a CPU. Quinze (65,2%) pacientes receberam pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia por 3 a 5 dias consecutivos) ao diagnóstico. Além disso, 8 (34,8%) destes 15 pacientes também receberam imunoglobulina humana intravenosa (2 g/kg, dividida em 2 dias consecutivos). Aproximadamente metade dos pacientes iniciou o uso de um agente imunossupressor após o diagnóstico: 9 (39,1%) receberam azatioprina e 5 (21,7%) receberam metotrexato (Tabela 1).

Os parâmetros do estado da doença (HAQ, MMT-8, EVA do médico e do paciente, MYOACT e enzimas musculares) são mostrados na Tabela 2.

Em relação às citocinas, níveis significativamente elevados de ANG ($P = 0,017$) e VEGF1 ($P < 0,001$) séricas foram identificados em pacientes com DM em comparação ao grupo controle (Tabela 2).

Foram analisadas as correlações entre as características da CPU e os parâmetros dos pacientes DM mostrados previamente nas Tabelas 1 e 2 e apenas as correlações relevantes e estatisticamente significantes estão presentes na Tabela 3. A densidade capilar se correlacionou positivamente com os níveis séricos de ANG e as áreas avasculares, negativamente. Além disso, a densidade capilar correlacionou-se inversamente com o número de capilares ectasiados e gigantes e as áreas avasculares. O número de capilares ectasiados apresentou correlação positiva com a EVA do paciente e do médico, a presença de eritema facial, capilares gigantes e micro-hemorragias. Além disso, o número de capilares ectasiados correlacionou-se negativamente com o HAQ. Os capilares gigantes também apresentaram correlação positiva com a EVA do médico e a EVA cutânea, áreas avasculares, micro-hemorragias e capilares ectasiados e correlação negativa com a densidade capilar. Micro-hemorragias correlacionaram-se positivamente com o sinal de “V” do decote e a EVA do médico.

O VEGF1 não mostrou correlação com os parâmetros da CPU ou com características clínicas relacionadas a DM nem mesmo com dados laboratoriais.

Durante o período de acompanhamento, três pacientes morreram e cinco perderam o seguimento. Sendo assim, os parâmetros da CPU foram avaliados em 15 dos 23 pacientes com DM após uma duração mediana de 3,21 [2,64 - 3,43] anos.

A comparação entre o grau de atividade da doença e seu tratamento no início do seguimento e após algum tempo de acompanhamento são mostrados na Tabela 4. Os pacientes obtiveram resposta clínica importante e redução significativa da dose de prednisona com o tratamento.

Em relação às características da CPU, houve melhora significativa na densidade capilar e redução das áreas avasculares, além de redução do número de capilares gigantes e de micro-hemorragias durante o período de acompanhamento (Tabela 5). No entanto, a presença do padrão SD e o número de capilares ectasiados e arbustos foram comparáveis entre o início do tratamento e o seu acompanhamento.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes com dermatomiosite e grupo controle

	DM (N=23)	Controles (N=23)	p
Idade (anos)	46,3±15,5	45,9±13,4	0,935
Sexo (feminino)	16 (69,6)	16 (69,6)	1,000
Etnia (caucasiana)	20 (87,0)	20 (87,0)	1,000
Tempo entre início dos sintomas ao diagnóstico (meses)	3,0 [2,0-6,0]	-	-
Características clínicas			
Sintomas constitucionais	23 (100)	-	-
Envolvimento cutâneo			
Pápulas/sinal de Gottron	23 (100)	-	-
Heliótopo	22 (95,7)	-	-
Eritema facial	17 (73,9)	-	-
Sinal do "V" do decote	15 (65,2)	-	-
Sinal do "xale"	14 (60,9)	-	-
Vasculite	4 (17,4)	-	-
Úlceras	3 (13,0)	-	-
Envolvimento pulmonar	11 (47,8)	-	-
Características laboratoriais			
Fator antinuclear	13 (56,5)	-	-
Anticorpo anti-Mi-2	4 (17,4)	-	-
Anticorpo anti-Jo-1	0	-	-
Tratamento			
Pulsoterapia com metilprednisolona	15 (65,2)	-	-
Prednisona			
Uso atual	22 (95,7)	-	-
Dose atual (mg/dia)	60 [40-60]	-	-
Dose cumulativa de glicocorticoide (g)**	1,9 [0,4-5,3]	-	-
Imunoglobulina humana intravenosa	8 (34,8)	-	-
Drogas imunossupressoras***			
Azatioprina	9 (39,1)	-	-
Metotrexato	5 (21,7)	-	-

Os dados estão expressos como média ± desvio padrão, mediana [interquartil 25% - 75%] ou porcentagem (%). DM: dermatomiosite

* No diagnóstico da doença; ** até a capilaroscopia periungueal; *** drogas imunossupressoras: azatioprina (2 mg/kg/dia a 3 mg/kg/dia), metotrexato (15 mg/semana a 25 mg/semana)

Tabela 2 - Atividade de doença, citocinas e parâmetros da capilaroscopia periungueal dos pacientes com dermatomiosite e parâmetros laboratoriais do grupo controle

	DM (N=23)	Controles (N=23)	p
Questionários			
HAQ (0,00 - 3,00)	2,10 [1,50-2,63]	-	-
MMT-8 (0 - 80)	64 [58-74]	-	-
EVA (0 - 10 cm)			
Médico	6,0 [5,0-8,0]	-	-
Paciente	6,0 [5,0-8,0]	-	-
MYOACT (0 - 60)	21,0 [14,0-27,0]	-	-
Sintomas constitucionais	6,0 [4,0-9,0]	-	-
Cutâneo	6,0 [4,0-7,0]	-	-
Musculoesquelético	6,0 [3,0-8,0]	-	-
Gastrointestinal	0,0 [0,0-5,0]	-	-
Pulmonar	0,0 [0,0-0,0]	-	-
Cardíaco	0,0 [0,0-0,0]	-	-
Dados laboratoriais			
CPK (U/L)	433 [138-1494]	127 [88-183]	0,002
Aldolase (U/L)	9,4 [4,7-19,0]	3,8 [3,2-4,7]	<0,001
DHL (U/L)	353 [324-518]	370 [319-406]	0,955
AST (U/L)	49 [32-142]	22 [19-24]	<0,001
ALT (U/L)	32 [27-125]	20 [15-25]	<0,001
Citocinas			
ANG (µg/mL)	14,47 [14,10-15,00]	14,00 [13,35-14,44]	0,017
VEGF1 (ng/mL)	436 [198-1150]	57 [26-140]	<0,001
Capilaroscopia periungueal			
Padrão SD	22 (95,7)		
Densidade capilar (capilares/mm)	5,0 [4,0-6,9]	-	-
Número total de:			
Capilares ectasiados	31 [16-56]	-	-
Capilares gigantes	5 [2-19]	-	-
Áreas avasculares	22 [13-30]	-	-
Micro-hemorragias	30 [12-88]	-	-
Capilares arbustos	2 [1-6]	-	-

Os dados estão expressos como média ± desvio padrão, mediana [interquartil 25% - 75%] ou porcentagem (%)
 ANG: angiogenina; AST: aspartato aminotransferase; ALT; alanina aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DM: dermatomiosite; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; DHL: desidrogenase láctica; MMT: *Muscle Manual Testing*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale*; VEGF1: *Vascular Endothelial Growth Factor-1*

Tabela 3 - Correlação de Spearman entre as anormalidades da capilaroscopia periungueal e os diferentes parâmetros da doença e angiogenina

	Densidade capilar		Capilares ectasiados		Capilares gigantes		Áreas avasculares		Micro-hemorragias		Capilares arbustos	
	<i>rho</i>	<i>P</i>	<i>rho</i>	<i>P</i>	<i>Rho</i>	<i>P</i>	<i>rho</i>	<i>P</i>	<i>Rho</i>	<i>P</i>	<i>rho</i>	<i>P</i>
Eritema facial			0,441	0,035								
Sinal do "V" do decote									0,448	0,032		
EVA paciente			0,497	0,016								
EVA médico			0,569	0,005	0,506	0,014			0,481	0,020		
HAQ			-0,417	0,048								
EVA cutâneo					0,420	0,046						
ANG	0,607	0,016					-0,598	0,019				
VEGF1												
Densidade capilar	1,000		-0,547	0,007	-0,531	0,009	-0,848	<0,001	0,591	0,003		
Capilares ectasiados	-0,547	0,007	1,000		0,764	<0,001			0,558	0,006	0,424	0,044
Capilares gigantes	-0,531	0,009	0,764	<0,001	1,000		0,549	0,007				
Áreas avasculares	-0,848	<0,001			0,549	0,007	1,000					
Micro-hemorragias			0,591	0,003	0,558	0,006			1,000			
Arbustos					0,424	0,044					1,000	

Somente os parâmetros que apresentaram correlação com os resultados capilaroscópicos foram tabulados

ANG: angiogenina; HAQ: Health Assessment Questionnaire; EVA: escala visual analógica; rho: correlação de Spearman; VEGF1: Vascular Endothelial Growth Factor-1

Tabela 4 - Atividade da doença, parâmetros laboratoriais e tratamento dos pacientes com dermatomiosite no início do tratamento e durante o seguimento

	Início tratamento (N=15)	Seguimento * (N=15)	p
Atividade de doença			
HAQ (0,00 - 3,00)	2,10 [1,60-2,50]	0,00 [0,00-1,00]	0,001
MMT-8 (0 - 80)	65 [58-76]	80 [80-80]	0,001
EVA (0 - 10 cm)			
Médico	6,0 [5,0-9,0]	1,0 [0,0-3,0]	0,001
Paciente	6,0 [5,0-9,0]	0,0 [0,0-1,0]	0,001
MYOACT (0 - 60)			
Sintomas constitucionais	7,0 [3,0-9,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,001
Cutâneo	7,0 [5,0-8,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,001
Musculoesquelético	7,0 [3,0-8,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,001
Gastrointestinal	2,0 [0,0-7,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,011
Pulmonar	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]	1,000
Cardíaco	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]	1,000
Dados laboratoriais			
CPK (U/L)	575 [138-2550]	330 [167-326]	0,041
Aldolase (U/L)	421 [325-974]	248 [229-259]	0,003
DHL (U/L)	26 [32-205]	28 [21-35]	0,010
AST (U/L)	32 [26-204]	27 [18-40]	0,272
Tratamento			
Pulsoterapia com metilprednisolona	11 (73,3)	5 (33,3)	-
Prednisona			
Uso atual	14 (93,3)	1 (6,7)	<0,001
Dose atual (mg/dia)	50 [40-60]	0 [0-0]	0,004
Imunoglobulina humana intravenosa			
Rituximabe	-	3 (20,0)	-
Drogas imunossupressoras **			
Azatioprina	6 (40,0)	6 (40,0)	1,000
Metotrexato	4 (26,7)	8 (53,3)	0,450
Outras ***	-	3 (20,0)	-

Os dados estão expressos como medianas [interquartil 25% - 75%] ou porcentagens (%)

AST: aspartato aminotransferase; ALT; alanina aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DM: dermatomiosite; EVA: Escala Visual Analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; DHL: desidrogenase láctica; MMT: *Muscle Manual Testing*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale*

* Seguimento: mediana da duração de tempo do início da doença: 3,21 [2,64 - 3,43] anos; ** Drogas imunossupressoras: azatioprina (2 mg/kg/dia a 3 mg/kg/dia), metotrexato (15 mg/semana a 25 mg/semana); *** leflunomida (20 mg/dia), micofenolato de mofetila (2 g/dia a 3 g/dia)

Tabela 5 - Características da capilaroscopia periungueal dos pacientes com dermatomiosite no início do tratamento e no seguimento

	Início do tratamento (N=15)	Seguimento (N=15)	<i>p</i>
Padrão SD	14 (93,3)	13 (86,7)	1,000
Densidade capilar (capilares/mm)	5,0 [4,0-5,8]	7,3 [6,6-8,0]	0,010
Número de:			
Capilares ectasiados	31 [14-60]	18 [6-48]	0,118
Capilares gigantes	12 [2-19]	0 [0-4]	0,012
Áreas avasculares	22 [19-30]	5 [1-17]	0,023
Micro-hemorragias	43 [13-92]	6 [0-15]	0,005
Arbustos	2 [1-6]	3 [0-10]	0,305

Os dados estão expressos como mediana [interquartil 25% - 75%]

* Seguimento: intervalo de tempo entre as avaliações: 3,21 [2,64 - 3,43] anos

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avalia, transversal e longitudinalmente, a CPU em pacientes adultos com DM recém-diagnosticada e correlaciona suas características com os níveis séricos de citocinas angiogênicas, assim como características clínicas, laboratoriais e de tratamento da DM.

Apesar de a DM ser uma doença rara e de critérios rigorosos de exclusão serem empregados no estudo, foram incluídos na amostra 23 pacientes consecutivos com DM recém- diagnosticada. O fato de serem recém-diagnosticados permite a avaliação das características iniciais da doença com pouca influência do tratamento e de sua progressão natural. Além disso, foram excluídos os fatores de confusão que poderiam interferir na avaliação e interpretação das citocinas angiogênicas. Finalmente, o estudo adotou uma padronização de avaliações e intervenções, reduzindo a variabilidade entre examinadores.

Embora existam vários estudos sobre os dados de CPU em esclerose sistêmica e DM juvenil, a literatura ainda é escassa em relação a CPU nos DM adultos¹¹⁻²⁴. Além disso, até os dias de hoje, não há estudos que envolvam exclusivamente pacientes com DM de início recente em adultos. Nesse grupo de pacientes, espera-se que encontrar mais alterações que possam ajudar no diagnóstico, na quantificação da gravidade ou na definição de prognóstico da doença.

No presente estudo, todos os pacientes apresentavam-se em atividade da doença e tinham duração mediana desde os sintomas até o diagnóstico de apenas três meses. Apesar desse curto período de tempo, anormalidades nas avaliações capilaroscópicas foram observadas, e as citocinas angiogênicas (ANG e VEGF1) séricas foram significativamente aumentadas nas medidas séricas em comparação com o grupo controle.

A base da patogênese da DM envolve distúrbios vasculares que levam à hipóxia, necrose capilar e atrofia muscular perifascicular³. Conseqüentemente, esse processo pode estimular a expressão de ANG e VEGF1, que está relacionada ao mecanismo de angiogênese, ativando a proliferação e migração de células endoteliais, à quimiotaxia e a hiperpermeabilidade capilar^{8,34,35}.

Kikuchi *et al.*³⁶ identificaram nível sérico elevado de VEGF em pacientes com DM em comparação aos controles saudáveis. No entanto, em contraste com o presente estudo, informações detalhadas sobre o regime de tratamento, grau de atividade ou duração da doença (que podem influenciar os níveis séricos de VEGF) não foram explicitadas. Semelhante ao presente estudo, Grundtman *et al.*⁸ demonstraram aumento nos níveis séricos de VEGF em pacientes com DM recém-diagnosticados. Além disso, eles observaram um grande número de fibras musculares expressando VEGF com número reduzido de capilares, em comparação com biópsias musculares de indivíduos saudáveis.

Em contraste com os dados obtidos neste estudo, Kuwahara *et al.*¹⁰ encontraram níveis séricos comparáveis de ANG entre o grupo controle e pacientes com miopatias autoimunes (incluindo 21 DM, 5 polimiosite e 11 pacientes com DM clínica amiopática). No entanto, o estudo não informa o regime de tratamento dos pacientes ou o estado da doença, que poderiam influenciar os níveis de ANG sérica.

Os níveis de VEGF1 sérica não apresentaram correlação com nenhum dos parâmetros analisados. Já os níveis de ANG sérica correlacionaram-se positiva e negativamente com a densidade capilar e as áreas avasculares, respectivamente. Esses dados reforçam a hipótese de que alterações vasculares que levam à hipóxia e à necrose capilar poderiam estimular a produção de citocinas angiogênicas, como a ANG. Como não houve nenhuma correlação com os níveis de VEGF1 sérica, a sua expressão *in situ* (pele ou músculo) e não sua fração sérica poderia ser parcialmente responsável pelo envolvimento vascular. No presente estudo, não foi possível estudar a expressão de citocinas nesses tecidos para comprovar esta hipótese.

Os pacientes em deste estudo estavam com doença ativa e nos estágios iniciais do tratamento. Assim, várias anormalidades da CPU foram encontradas e, de alguma forma, correlacionaram-se com o número de capilares ectasiados, densidade capilar, áreas avasculares e micro-hemorragias. Capilares ectasiados, capilares gigantes e micro-hemorragias correlacionaram-se respectivamente com eritema facial, EVA cutânea e o sinal do “V” do decote, sugerindo que os estudos capilaroscópicos podem

fazer parte da avaliação do envolvimento cutâneo. Neste contexto, esses parâmetros se correlacionaram positivamente com a EVA do paciente e do médico e a EVA cutânea.

Além disso, o padrão SD é caracterizado inicialmente por capilares ectasiados que podem progredir para capilares gigantes. As micro-hemorragias estão ligadas a alteração da integridade da parede do vaso e a alteração na matriz de células endoteliais. Surgem com o colapso dos vasos e, posteriormente, ocorre à deleção dos capilares com a formação de áreas avasculares. A perda capilar gera hipóxia tecidual e a produção local de fatores de crescimento vascular (como o VEGF), o que pode estimular a formação de novos capilares (neoangiogênese), como capilares em forma de arbustos³⁷. Assim, as anormalidades da CPU estão inter-relacionadas, como foi demonstrado no presente estudo.

Na literatura, ainda não há consenso no que diz respeito à correlação dos dados capilaroscópicos na DM com a atividade global da doença, o envolvimento de órgãos, as características clínicas e o seu prognóstico. Deste modo, Mugii *et al.* demonstraram que as alterações na CPU estavam significativamente associadas à atividade da doença¹⁹. Pacientes com padrão SD mais frequentemente apresentavam níveis séricos elevados de CPK e maiores EVAs relacionados à atividade da doença muscular do que pacientes sem esse padrão. O mesmo não foi demonstrado para o envolvimento cutâneo¹⁹. Em outro estudo, a atividade e a gravidade da doença foram significativamente associadas a um maior número de dados capilaroscópicos assim como a existência de acometimento pulmonar, com

doença pulmonar intersticial¹⁸. Mercer *et al.*¹⁷ não encontraram associação entre a densidade capilar e a atividade da doença e os escores de gravidade em sua coorte transversal e longitudinal de pacientes com DM. Finalmente, Shenavandeh e Nezhad²³ não demonstraram associação entre o padrão SD e outros dados da CPU com o acometimento extra-muscular ou a atividade global de doença.

Quinze pacientes do grupo inicial de pacientes foram acompanhados, com nova CPU, alcançando a remissão da doença com redução significativa da dose de prednisona em um período de tempo médio de 3,21 anos. Seguindo protocolo do serviço, os pacientes receberam o mesmo tratamento intensivo que incluiu pulsoterapia com metilprednisolona, imunoglobulina humana intravenosa, drogas imunossupressoras e até mesmo rituximabe, de acordo com a gravidade da doença.

Assim como a atividade da doença, todos os parâmetros da CPU melhoraram durante o período de acompanhamento, exceto o número de capilares ectasiados e arbustos. Os resultados deste estudo estão de acordo com Mugii *et al.*¹⁹, que demonstraram, longitudinalmente (em um período de tempo médio de 9,2 meses), que as alterações na CPU (hemorragias, perda de capilares e capilares dilatados) melhoraram significativamente com a estabilização da doença. Sendo assim, a redução do número de micro-hemorragias, de capilares gigantes e de áreas avasculares, assim como o aumento da densidade capilar podem significar mudanças importantes para demonstrar melhora do grau de atividade de doença.

Uma das limitações do presente estudo foi que os níveis séricos das citocinas angiogênicas foram medidos apenas no início da doença. Tais níveis poderiam ter mudado durante a evolução da doença e o estabelecimento do tratamento. Além disso, as expressões de citocinas nas biópsias musculares não foram avaliadas.

Os resultados do presente estudo reforçam a utilidade da CPU como possível biomarcador de atividade de doença em DM de início recente, além de enfatizar o papel da ANG no processo de neoangiogênese nesta doença.

6 CONCLUSÃO

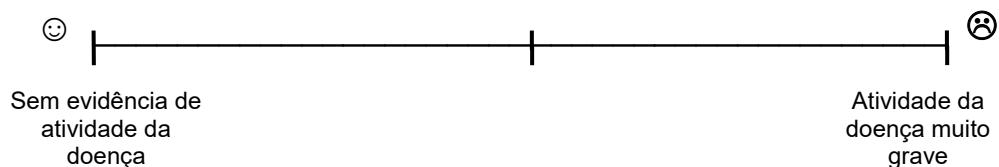
Os resultados do presente estudo reforçam a utilidade da CPU como possível biomarcador de atividade de doença em DM de início recente, além de enfatizar o papel da ANG no processo de neoangiogênese nesta doença.

7 ANEXOS

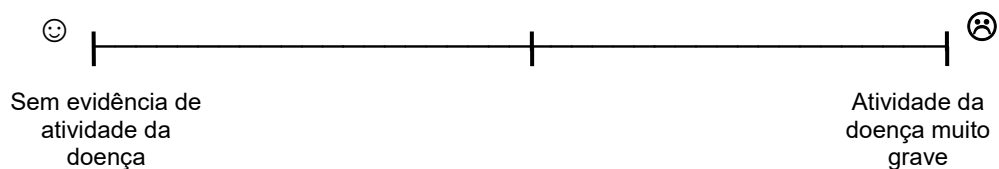
Anexo A - Questionários da doença

International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS)

A) Esala visual analógica (EVA) do paciente



B) Esala visual analógica (EVA) do médico



C) MMT (Muscle Manual Testing)

- Lado direito, pontuação de 0 (ausência de força muscular) à 10 (força muscular normal)

- Valor total de 0 à 80

Flexão cervical	_____
Deltoide	_____
Bíceps braquial	_____
Glúteo máximo	_____
Glúteo médio	_____
Quadríceps	_____
Extensor do punho	_____
Dorsiflexão plantar	_____

D) HAQ (Health Assessment Questionnaire)

- Pontuação 0,00 à 3,00

Capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA

	Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1 VESTIR-SE E ARRUMAR-SE				
- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 LEVANTAR-SE				
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosta reto e sem braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 COMER				
- Cortar um pedaço de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levar a boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir um saco de leite comum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 ANDAR				
- Caminhar em lugares planos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Subir cinco degraus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 HIGIENE PESSOAL				
- Lavar e secar seu corpo após o banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tomar banho de chuveiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 ALCANCAR COISAS				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 AGARRAR				
- Segurar-se em pé no ônibus ou metro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 ATIVIDADES				
- Fazer compras nas redondezas onde mora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Entrar em e sair de um ônibus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E) Enzimas musculares

Creatinofosfoquinase

Aldolase

Aspartato aminotransferase

Alanina aminotransferase

Desidrogenase láctica

F) MYOACT

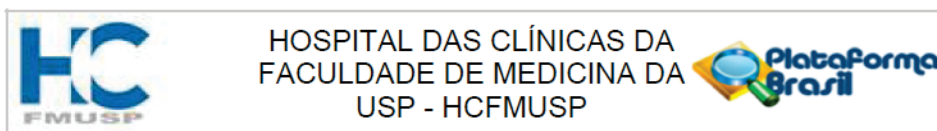
(Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales)

(Nas últimas 4 semanas, características atribuídas à miopatia)

Atividade da doença:

Constitucional	0 _____	10
Esquelética	0 _____	10
Gastrintestinal	0 _____	10
Pulmonar	0 _____	10
Cardiovascular	0 _____	10
Cutâneo	0 _____	10

Anexo B - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO PROSPECTIVA ENTRE A CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL, A BIÓPSIA MUSCULAR E A CAPILAROSCOPIA DA MUCOSA GENGIVAL EM PACIENTES COM DERMATOMIOSITE RECÉM DIAGNOSTICADA

Pesquisador: Renata Mlossi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33836714.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 777.853

Data da Relatoria: 03/09/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de extensão do projeto 324/11 já aprovado, relativo a acompanhamento e exames em pacientes portadores de dermatomiosite

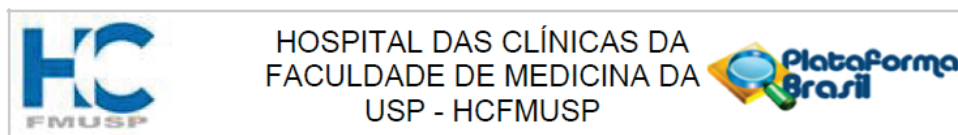
Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar alterações vasculares identificadas por capilaroscopia, biópsia muscular e de mucosa gengival em pacientes com dermatomiosite refratária, correlacionar os achados com dados demográficos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes com dermatomiosite, e também as possíveis alterações encontradas na capilaroscopia ungueal com as observadas na mucosa gengival e dados terapêuticos evolutivos. O grupo controle será com pacientes com dermatomiosite com doença controlada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos envolvidos são aqueles inerentes a realização de biópsias de mucosa gengival e biópsia de músculo, além dos procedimentos de coleta de sangue. A pesquisa foi reclassificada como de RISCO MÉDIO

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 777.853

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

não apresenta questionamentos de natureza ética

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores atenderam às solicitações formuladas, adequando o TCLE

Recomendações:

aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado sem pendencias

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 03 de Setembro de 2014

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

São Paulo, 28 de janeiro de 2016.

À Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP,

ADENDO referente ao projeto com parecer consubstanciado do CEP Nº 777.853, “Correlação prospectiva entre a capilaroscopia periungueal, a biópsia muscular e a capilaroscopia da mucosa gengival em pacientes com dermatomiosite recém diagnosticada” (CAAE: 33836714.1.0000.0068).

Informo, para os devidos fins, que a pesquisadora responsável, Renata Miossi, utilizará dados do projeto acima relacionado para desenvolvimento de sua tese de doutorado, cujo título é: “Capilaroscopia periungueal em dermatomiosite recém-diagnosticada: correlação com a biópsia muscular e as citocinas séricas pró-angiogênicas e pró-inflamatórias”, tendo o mesmo orientador, Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo. A tese de doutorado será realizada dentro do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sem mais, aguardo respeitosamente o parecer desse Comitê,



Dra Renata Miossi

Pesquisadora responsável

8 REFERÊNCIAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
2. Dalakas MC. Review: an update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(3):226-42.
3. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-47.
4. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):337-56.
5. De Visser M, Emslie-Smith AM, Engel AG. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J Neurol Sci*. 1989;94(1-3):181-92.
6. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol*. 1990;27(4):343-56.
7. Lundberg IE, Grundtman C. Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):220.

8. Grundtman C, Tham E, Ulfgren AK, Lundberg IE. Vascular endothelial growth factor is highly expressed in muscle tissue of patients with polymyositis and patients with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3224-38.
9. Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(2):159-71.
10. Kuwahara A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Angiogenin expression in the sera and skin of patients with rheumatic diseases. *Biosci Trends.* 2012;6(5):229-33.
11. Ganczarczyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(1):116-9.
12. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol.* 1996;15(2):148-53.
13. Ohtsuka T. The relation between nailfold bleeding and capillary microscopic abnormality in patients with connective tissue diseases. *Int J Dermatol.* 1998;37(1):23-6.
14. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* 2003;139(8):1027-30.

15. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(1):62-8.
16. Szabo N, Csiki Z, Szanto A, Danko K, Szodoray P, Zeher M. Functional and morphological evaluation of hand microcirculation with nailfold capillaroscopy and laser Doppler imaging in Raynaud's and Sjögren's syndrome and poly/ dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(1):23-9.
17. Mercer LK, Moore TL, Chinoy H, Murray AK, Vail A, Cooper RG, et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1699-705.
18. Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguas E, Martinez-Gomez X, Simeon-Aznar CP, Labrador-Horrilo M, Vilardell-Tarrés M. Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(5):398-404.
19. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, Inoue K, Someya F, Fujimoto M, Takehara K. Association between nailfold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(6):1091-8.
20. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Stojanovic R, Vujasinovic Stupar N, Stanisavljevic D. 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.
21. De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, Bertolazzi C, Salaffi F, Grassi W. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S67-70.
 22. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Pipitone N, Giuggioli D, Colaci M, Salvarani C, Ferri C. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(2):279-84.
 23. Shenavandeh S, Zarei Nezhad M. Association of nailfold capillary changes with disease activity, clinical and laboratory findings in patients with dermatomyositis. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:233.
 24. Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, Gutierrez M. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):432-444.
 25. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, De Visser M, et al.; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2271-82.

26. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, Feldman BM, Wright SJ, Lindsley CB, Pachman LM, Villalba ML, Lovell DJ, Bowyer SL, Plotz PH, Miller FW, Hicks JE. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):465-72.
27. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, Wallace CA, Ballinger SH, Bowyer SL, Reed AM, Passo MH, Katona IM, Miller FW, Lachenbruch PA. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):1976-83.
28. Alexanderson H, Lundberg IE, Stenstrom CH. Development of the myositis activities profile-validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2386-92.
29. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, Oddis C, Pilkington C, Plotz P, Scott D, Vencovsky J, Cooper R, Rider L, Miller F; International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):49-54.

30. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al.; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organization Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):792-801.
31. Cruellas MG, Viana V dos S, Levy-Neto M, Souza FH, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7):909-14.
32. Silva MG, Borba EF, Mello SB, Shinjo SK. Serum adipocytokine profile and metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):709-14.
33. Maricq, HR. Wide field capillary microscopy. *Arthritis Rheum*. 1981;24(9):1159-65.
34. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med (Berl)*. 1999;77(7):527-43.
35. Gao X, Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2008;40(7):619-24.

36. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, IHN H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol*. 1998;139(6):1049-51.
37. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(2):237-48.