

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Introdução	4
Material e métodos	6
Capilaroscopia Periungueal	6
Variáveis	9
Análise estatística	11
Ética	11
Resultados	12
Caracterização da amostra	12
Doentes com FR	13
Relação entre os FRS e FRP sugeridos por CPU e os FRS e FRP diagnosticados	14
Relação entre a presença de DAI na CPU e DAI no diagnóstico em doentes com FR	16
Relação entre a presença de DAI na CPU e DAI no diagnóstico em doentes sem FR	18
Relação entre DAId e DAIf em doentes com FR e sem FR	19
Relação entre ANA (anticorpos anti-nucleares) e DAI diagnosticado no grupo de doentes com FR	21
Grupo de doentes com FR – LES, SSc e DMTC	23
Discussão	25
Agradecimentos	30
Bibliografia	31

Índice de tabelas e figuras

Figura 1 – Padrão normal na CPU	5
Tabela 1 - Descrição das alterações à CPU para SSc, LES, DMTC/overlap e Polimiosite/Dermatomiosite	8
Tabela 2 - Género.....	12
Tabela 3 - Idade	12
Tabela 4 - Presença de Fenómeno de Raynaud	13
Tabela 5 - Número de diagnósticos registados	13
Tabela 6 - Tipo de Fenómeno de Raynaud sugerido por CPU	14
Tabela 7 - Fenómeno de Raynaud ao diagnóstico	14
Tabela 8 - Correlação de Spearman entre FRcpu e FRd.....	15
Tabela 9 - Análise de chi2 da relação entre FRcpu e FRd.....	16
Tabela 10 - Resíduos ajustados entre FRcpu e FRd	16
Tabela 11 - Correlação de Spearman entre DAcpu e DAId	17
Tabela 12 - Teste de chi2 da relação entre DAcpu e DAId.....	17
Tabela 13 - Resíduos ajustados entre DAcpu e DAId.....	18
Tabela 14 - Correlação de Spearman entre DAcpu e DAId em doentes sem FR.....	19
Tabela 15 - Crosstabs entre DAcpu e DAId em doentes sem FR.....	19
Tabela 16 - Correlação de Spearman entre DAcpu e DAId em doentes com e sem FR	20
Tabela 17 - Teste de chi2 da relação entre DAcpu e DAId em doentes com e sem FR	20
Tabela 18 - Resíduos ajustados entre DAcpu e DAId com e sem FR	21
Tabela 19 - Teste de chi2 da relação entre ANA e DAId	22
Tabela 20 - Resíduos ajustados entre ANA e DAId	23
Tabela 21 - Correlação entre sugestão por CPU e diagnóstico final	24
Tabela 22 - Sensibilidade e Especificidade de sugestões da CPU.....	25

Abreviaturas

ACI - Alterações capilaroscópicas inespecíficas

ANA - Anticorpos anti-nucleares

AR - Artrite Reumatóide

CHL - Hospital de Santo André - Centro Hospitalar de Leiria, EPE

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

CPU - Capilaroscopia periungueal

DAI -Doença auto-imune

DMTC - Doença mista do tecido conjuntivo

DMTC/overlap - DMTC ou síndrome de sobreposição

FR - Fenómeno de Raynaud

FRP - Fenómeno de Raynaud primário

FRS - Fenómeno de Raunaud secundário

HDFE - Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

ICV - Imunodeficiência Comum Variável

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

LabMic - Laboratório de Microcirculação

LR - Likelihood ratio = razão de verossimilhança

PHS - Púrpura de Henoch-Schönlein

SAAF - Síndrome do anticorpo antifosfolípido

SSc - Esclerose sistémica

Overlap - Síndrome de Sobreposição

DITC - Doença indiferenciada do tecido conjuntivo

Capilaroscopia Periungueal no estudo do Fenómeno de Raynaud

Resumo

A distinção entre Fenómeno de Raynaud primário (FRP) e Fenómeno de Raynaud secundário (FRS) é difícil. A Capilaroscopia Periungueal (CPU) é uma técnica não-invasiva utilizada para avaliar *in vivo* a microcirculação e as alterações encontradas no Fenómeno de Raynaud (FR) são precoces, frequentemente precedendo a doença subjacente por vários anos.

O objetivo deste estudo é avaliar o valor da CPU e dos achados microcirculatórios na caracterização de diferentes doenças auto-imunes, e na diferenciação entre FR primário e FR secundário.

Foi utilizada uma amostra com 333 doentes, com CPU realizada entre Janeiro de 2011 e Junho de 2014. Os dados que não existiam nos registos da CPU foram adicionados consultando os processos clínicos, a rede informática hospitalar e/ou o médico assistente.

Nos doentes com FR secundário e FR primário foi obtida uma relação entre o tipo de FR sugerido pela CPU e o tipo de FR diagnosticado. Em doentes com FR foi obtida também uma relação entre a presença de DAI na sugestão da CPU e DAI no diagnóstico, assim como entre uma CPU normal e ausência de doença/FR primário.

Foi também demonstrada uma relação entre titulações baixas ou ausentes de ANA com ausência de doença/FR primário, e titulações altas com diagnóstico de DAI, e uma ausência de relação com qualquer uma das hipóteses para titulações de ANA 1:320.

O estudo revelou ainda com a CPU sensibilidades de 85%, 53% e 100% para SSc, LES e DMTC/overlap, respectivamente, e especificidades de 97%, 98% e 96% para SSc, LES e DMTC/overlap, respectivamente.

Foi concluído que a CPU é útil na diferenciação entre FR secundário e FR primário, assim como na presença ou ausência de DAI em doentes com FR.

A alta especificidade obtida para LES, esclerose sistémica e DMTC/overlap sugere a utilidade do teste para identificar corretamente os indivíduos sem doença, enquanto a sensibilidade para esclerose sistémica sugere a capacidade do teste para identificar aqueles que têm a doença.

Palavras chave:

Capilaroscopia periungueal; Fenómeno de Raynaud; ANA; doenças auto-imunes

Abstract

The differentiation between primary and secondary Raynaud's Phenomenon (RP) is difficult. Nailfold capillaroscopy (NC) is a useful technique used to evaluate *in vivo* the microcirculation and its findings are early, often preceding the actual disease by several years.

The goal of this study is to assess the importance of NC and its microcirculatory findings in the characterization of different autoimmune diseases (AD), and in the differentiation of primary RP and secondary RP.

A sample with 333 patients was used, corresponding to NC performed between January 2011 and June 2014. Data that was not recorded in NC registries was

added by checking clinical records, the hospital digital database and/or the attending physician.

The patients with secondary and primary RP were found to have an association, between the type of RP suggested by NC and the type of RP diagnosed. In the group of patients with RP, an association between the presence of AD suggested by NC, and AD diagnosed, was obtained, as well as an association between a normal NC and absence of disease/primary RP.

A connection was found between low or absent titers of ANA and absence of disease/primary RP, as well as between high titers of ANA and the presence of AD. Titers of 1:320 showed no association to neither AD nor absence of disease/Primary RP.

Furthermore, the study revealed NC sensitivities of 85%, 53% and 100% for SSc, SLE and MCTD/overlap, and specificity of 97%, 98% and 96% for SSc, SLE and MCTD/overlap.

It was determined that the NC is useful in differentiating primary from secondary RP, as well as distinguishing the presence of AD or its absence in patients with RP.

The high specificity obtained for SLE, SSc and MCTD/overlap suggests the NC ability to identify correctly patients without the disease. The sensitivity for SSc on the other hand, suggests the NC ability to identify those with the disease.

Keywords:

Nailfold capillaroscopy; Raynaud's Phenomenon; ANA; autoimmune diseases

Introdução

O Fenómeno de Raynaud (FR) é uma das manifestações mais comuns e mais precoces de doenças auto-imunes sistêmicas [1,2,3]. No entanto, a distinção entre FR primário (FRP) e FR secundário (FRS) é difícil e exige medidas objectivas de forma a, por um lado, realizar um diagnóstico seguro de FR primário e, por outro, nos casos sugestivos de FR secundário, obter pistas sobre a possível patologia subjacente e quantificar a progressão da doença e resposta ao tratamento. [4,5] Embora tenham existido avanços nos últimos 10 anos, a sua fisiopatologia ainda não é totalmente conhecida. [6]

A Capilaroscopia Periungueal (CPU) é uma técnica não-invasiva utilizada para avaliar *in vivo* a microcirculação. [1,3,7] Está indicada como exame de rotina no diagnóstico diferencial ou acompanhamento evolutivo de múltiplas patologias que revelem sinais clínicos de microangiopatia [3], das quais se destaca: acrossíndromes vasculares [3,7], diabetes *mellitus* e outras doenças metabólicas, doenças vasomotoras [7] e especialmente doenças auto-imunes sistêmicas, que são as mais estudadas por CPU e aquelas em que o valor da CPU se encontra mais bem documentado [3].

As alterações encontradas à CPU num doente com FR são precoces, frequentemente precedendo a doença subjacente por vários anos. Essas alterações têm, muitas vezes, um valor preditivo no FR. [3]

O FR primário apresenta, tipicamente, um padrão capilaroscópico normal, caracterizado por uma disposição paralela de capilares em gancho de cabelo, finos e longos, de tamanho homogéneo, em número de 9 a 14 por mm² (Figura 1). Por outro lado, o padrão capilaroscópico no FR secundário apresenta-se com alterações qualitativas e quantitativas, sendo exemplos as alterações da organização arquitetural ou da morfologia. [4]

Figura 1 – Padrão normal na CPU



O valor da CPU está bem validado na Esclerose Sistêmica (SSc) [2,3]; no entanto, o mesmo não acontece nas outras DAI onde carece de validação por estudo de maior consistência [1].

O presente trabalho pretende avaliar o valor da CPU e dos achados microcirculatórios na caracterização de diferentes doenças auto-imunes e na diferenciação entre FR primário e FR secundário.

Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo com base nos registos dos doentes submetidos a CPU no período compreendido entre 13 de Janeiro de 2011 e 23 de Junho de 2014. A base de dados consultada foi a do Laboratório de Microcirculação (LabMic) do Serviço de Medicina Interna – consulta de DAIS, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Destes registos foram seleccionados os doentes pertencentes a: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC); Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE (HDFE); e Hospital de Santo André - Centro Hospitalar de Leiria, EPE (CHL). Foram obtidos os padrões de autoimunidade e diagnósticos finais, consultando os processos clínicos, a rede informática hospitalar e/ou o médico assistente.

Foram analisados os registos de 393 doentes, dos quais se excluíram 60 doentes, sendo a base de dados final composta por 333 doentes. Os critérios de exclusão foram: idade < 17 anos (8 doentes), ausência de dados de auto-imunidade e ausência de diagnóstico final (23 doentes), CPU inconclusiva (15 doentes), impossibilidade de aferir presença ou ausência de FR (10 doentes), inexistência de registo no servidor do LabMic (4 doentes).

Capilaroscopia Periungueal

A CPU realiza-se com uma metodologia de rotina em todos os doentes observados. É visualizado o rebordo periungueal, para observação do leito capilar, dos dedos das mãos. O exame é efetuado, sistematicamente, em ambas as mãos, do 2º ao 5º dedos, com recurso a videocapilaroscópio “Videocap® 3.0”, com software

dedicado da DS MEDICA® e munido de lente de ampliação de 200x, utilizando parafina como meio líquido.

O protocolo utilizado contempla a quantificação da densidade capilar média, a aferição da existência de edema pericapilar, a caracterização qualitativa das principais distorções capilares encontradas, com especial atenção às dilatações de ansas capilares, a aferição da existência de hemorragias espontâneas, a caracterização qualitativa e quantitativa das principais alterações arquiteturais encontradas e a avaliação semi-quantitativa da circulação com gradação da estase de I a IV.

As alterações à CPU que sugerem SSc, LES, DMTC/overlap e Polimiosite/Dermatomiosite estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Descrição das alterações à CPU para SSc, LES, DMTC/overlap e Polimiosite/Dermatomiosite

Alterações à CPU		
SSc	critérios gerais	Presença de rarefação capilar; Presença de megacapilares; Presença de hemorragias espontâneas; Presença de neovascularização
	precoce	Rarefação capilar discreta; Megacapilares
	ativo	Rarefação mais evidente; Muitos megacapilares; Hemorragias espontâneas
	tardio	Rarefação capilar intensa; Menos megacapilares; Evidência de neovascularização
LES		Maioria dos capilares dismórficos; Tortuosidades, enrolamentos e rendilhamento; Formas "em saca-rolhas"; Desorganização arquitetural; Cruzamento de vasos; Plexo venoso sub-papilar visível; Podem existir dilatações que não correspondem a megacapilares
DMTC/overlap		Características mistas incluindo SSc e LES
Polimiosite/Dermatomiosite		Rarefação capilar; Megacapilares; Hemorragias; Neovascularização; Formas complexas e bizarras

SSc = Esclerose Sistémica; LES = Lúpus Eritematoso Sistémico; DMTC/overlap = Doença Mista do Tecido Conjuntivo ou Síndrome de sobreposição

Variáveis

Os dados recolhidos foram: data do exame, género, idade, ano de nascimento, presença ou ausência de FR, sugestão de patologia pela CPU, marcadores auto-imunes e diagnóstico final proposto pelo médico assistente. A partir do diagnóstico capilaroscópico sugerido obteve-se o tipo de FR - primário ou secundário, e o espectro de patologia indicado. Com o diagnóstico final obteve-se o tipo de FR, e o espectro de doença diagnosticada.

Os resultados obtidos na CPU enquadram-se nas seguintes sugestões: alterações capilaroscópicas inespecíficas (ACI), capilarite, doença auto-imune (DAI), artrite reumatóide (AR) doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) ou síndrome de sobreposição (overlap), lúpus eritematoso sistémico (LES), Fenómeno de Raynaud Secundário, neoplasia, doença metabólica, normal, padrão juvenil, padrão senil, patologia local, polimiosite, síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF), esclerose sistémica, e qualquer combinação de padrões supracitados.

A variável “espectro de patologia sugerida”, criada subsequentemente, foi dividida nas seguintes categorias: ACI, DAI (que inclui DAI, capilarite, DMTC/overlap, LES, polimiosite, SAAF, SSc e suas combinações), DAI/Neoplasia, DAI/Senil, doença metabólica, Fenómeno de Raynaud Secundário, normal (que inclui normal, padrão senil, padrão juvenil e patologia local) e possível neoplasia. O FRS por CPU resulta do espectro “DAI”, “DAI/neoplasia”, “Fenómeno de Raynaud Secundário” e “possível neoplasia”, enquanto o FRP por CPU resulta do espectro “normal”.

A partir do diagnóstico final, foi considerado como FRS o FR associado às seguintes patologias: artrite reativa, artrite reumatóide, doença de Behçet, beta-talassémia, doença de Buerger, carcinoma do cólon, crioglobulinémia, doença mista

do tecido conjuntivo, espondilartropatias, espondilite, hepatite auto-imune, hepatite B, hemocromatose, imunodeficiência comum variável (ICV), lúpus eritematoso sistêmico, macroglobulinemia de Waldenström associada adenocarcinoma gástrico, síndrome de sobreposição LES / SSc, púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), polimiosite, pseudotumor orbitário recidivante, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome do anticorpo antifosfolípido, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, tiroidite auto-imune, trombocitose, doença indiferenciada do tecido conjuntivo (DITC) e vasculite. O FRP foi atribuído a doentes sem patologia associável a FR.

A variável “espectro de doença diagnosticada” foi dividida nas seguintes categorias, de acordo com o diagnóstico: DAI, doença hematológica, doença imunomediada, doença inflamatória, doença neoplásica, neoplásica / DAI, possível doença metabólica, FRP ou sem doença, doença vírica e doença em estudo.

Foram consideradas DAI: arterite de células gigantes, artrite reumatóide, doença de Behçet, DMTC, doença inflamatória intestinal, hepatite auto-imune, LES, miosite, morfeia localizada, SAAF, sarcoidose, síndrome de Sjögren, SSc limitada, SSc difusa, doenças do espectro da SSc, tiroidite auto-imune, DITC e vasculite. As doenças hematológicas incluíram beta-talassémia, hemocromatose e trombocitose. As doenças imunomediadas incluíram artrite reactiva, doença de Buerger, crioglobulinemia, doença de crioaglutininas, ICV, PHS e púrpura trombocitopénica idiopática. As doenças inflamatórias incluíram espondilartropatia, espondilite, espondilodiscite e artrite sero-negativa.

As titulações de anticorpos anti-nucleares (ANA) foram designadas “+” para titulações 1:160, “++” para titulações de 1:320, “+++” para titulações de 1:640 e “++++” para titulações de 1:1280.

Em suma, todas estas variáveis podem ser entendidas como categóricas uma vez que se encontram definidas por categorias que representam classificações dos indivíduos. Especificamente, as sugestões de patologia da CPU, o “espectro de patologia sugerida”, o FRS, o “espectro de doença diagnosticada” e o DAI consideram-se como variáveis nominais; por sua vez as titulações de anticorpos anti-nucleares (ANA) consideram-se como variável ordinal.

Análise estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa IBM SPSS 20.0®. Considerando o tipo de variáveis em estudo foram realizadas correlações de spearman de forma a perceber a tendência da relação - positiva ou negativa; testes de χ^2 de forma a aferir a existência de relação; análises descritivas bivariadas (crosstabs) devido a elevados números de categorias, e análise de resíduos ajustados para demonstrar especificamente onde existe a relação. Para comprovar a validade da sugestão da CPU no diagnóstico, foi realizado o cálculo de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, likelihood ratios e restantes cálculos associados utilizando o Microsoft Excel 2011®. A determinação da probabilidade pós-teste foi realizada seguindo as instruções de *McGee* [8].

Ética

Para a realização do estudo foi obtida autorização da Comissão de Ética do CHUC.

Resultados

Caracterização da amostra

A base de dados era composta por 277 doentes do sexo feminino e 56 do sexo masculino (tabela 2). A mediana de idades foi de 48 anos, sendo a moda 50 anos, em idades que variaram entre 17 e 88 anos (tabela 3). Do total, 1,8% dos doentes pertenciam ao HDFS, 8,7% ao CHL e os restantes 89,5% ao CHUC.

A CPU analisou 233 doentes com FR (70%) e 100 doentes sem FR (tabela 4). No total, 7,8% dos casos não tinham diagnóstico registado (tabela 5).

Tabela 2 - Género

	Frequência	%
Feminino	277	83,2
Masculino	56	16,8
Total	333	100,0

Tabela 3- Idade

	Anos
Média	47,17
Mediana	48,00
Moda	50
Desvio padrão	17,095
Cobertura	71
Mínimo	17
Máximo	88

Tabela 4 - Presença de Fenómeno de Raynaud

	Frequência	%
Não	100	30,0
Sim	233	70,0
Total	333	100,0

Tabela 5 - Número de diagnósticos registados

	Frequência	%
Com registo de diagnóstico	307	92,2
Sem registo de diagnóstico	26	7,8
Total	333	100,0

Doentes com FR

Dentro do grupo de doentes com FR, a CPU (tabela 6) sugeriu em 20,2% dos casos FR primário (FRP), em 66,1% FR secundário (FRS), em 2,1% FR secundário a doença metabólica, em 0,4% possibilidade de ser FRS e em 11,2% alterações capilaroscópicas inespecíficas.

O FR foi considerado, clinicamente, “FRS” em 64,8% dos casos, “FRP” em 28,7%, “possível metabólico” em 2,3%, “possível secundário” em 0,9% e “em estudo” em 3,2% (tabela 7). Foram retirados 17 doentes por não apresentarem registo de diagnóstico.

Foi realizada uma análise descritiva bivariada que mostrou que, dos doentes com FR diagnosticado e com CPU mostrando alterações capilaroscópicas

inespecíficas, 61,5% (16 doentes) dos casos eram atribuídas a FRS e em 38,5% (10 doentes) atribuídas a FRP.

Tabela 6 - Tipo de Fenómeno de Raynaud sugerido por CPU

	Frequência	%
ACI	26	11,2
Possível Secundário	1	0,4
Primário	47	20,2
Secundário	154	66,1
Secundário metabólico	5	2,1
Total	233	100

ACI = Alterações capilaroscópicas inespecíficas

Tabela 7 – Tipo de Fenómeno de Raynaud (diagnóstico clínico)

		Frequência	%
Tipo de Fenómeno de Raynaud	Possível Secundário	2	0,9
	Secundário	140	64,8
	Primário	62	28,7
	Em estudo	7	3,2
	Possível metabólico	5	2,3
	Total	216	100
Total		233	

Relação entre os FRS e FRP sugeridos por CPU e os FRS e FRP diagnosticados clinicamente

Para a descrição dos resultados das correlações que se seguem é respeitado o

critério proposto por *Mukaka* [9] em que se considera que correlações entre 0 e .30 são negligíveis, .30 e .50 são baixas, .50 e .70 são moderadas, .70 e .90 elevadas e entre .90 e 1.00 muito elevadas. Para os resíduos ajustados padronizados, as observações foram consideradas significativamente diferentes da frequência esperada para valores $\geq 1,96$ ou $\leq -1,96$, ou seja, existiam associações positivas para valores $\geq 1,96$ e negativas para valores $\leq -1,96$.

De forma a testar a relação entre o tipo de FR sugerido por CPU (FRcpu) e o tipo de FR diagnosticado clinicamente (FRd), a amostra foi reduzida de forma a ser restringida a apenas FRP e FRS. Tal como é possível observar na tabela 8, obteve-se uma correlação moderada de 0,689.

De forma a testar se existia uma relação significativa entre o tipo de FR sugerido por CPU e o tipo de FR diagnosticado foi realizada uma análise χ^2 (tabela 9).

A associação entre as duas variáveis foi significativa ($\chi^2=83,001$; $p<0,001$). Como o resultado do χ^2 foi significativo, determinaram-se os resíduos ajustados padronizados (tabela 10), que demonstraram associações fortes $>1,96$ entre FRS por CPU e FRS diagnosticado, e entre FRP por CPU e FRP diagnosticado.

Tabela 8 - Correlação de Spearman entre FRcpu e FRd

	FRcpu	FRd
FRcpu	1,000	.689**
FRd	.689**	1,000

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

FRcpu = Fenómeno de Raynaud sugerido por CPU; FRd = Fenómeno de Raynaud diagnosticado

Tabela 9 – Análise de chi2 da relação entre FRcpu e FRd

	FR diagnosticado				X ²	d.f.	Sig.	
	Secundário		Primário					
	N	%	N	%				
FRcpu	Secundário	119	96,7	18	34,6	83,001	1	.000*
	Primário	4	3,3	34	65,4			

*. The Chi-square statistic is significant at the .05 level.

FRcpu = Fenómeno de Raynaud sugerido por CPU; FRd = Fenómeno de Raynaud diagnosticado

Tabela 10 - Resíduos ajustados entre FRcpu e FRd

		FRd		Total	
		Secundário	Primário		
		N	119		18
FRcpu	Secundário	Adj. Res.	9,1	-9,1	38
	Primário	Adj. Res.	-9,1	9,1	
Total			123	52	175

FRcpu = Fenómeno de Raynaud sugerido por CPU; FRd = Fenómeno de Raynaud diagnosticado

Relação entre a presença de DAI na CPU e DAI no diagnóstico em doentes com FR

De forma a testar a relação entre a presença de DAI na sugestão da CPU (DAIcpu) e DAI no diagnóstico (DAId) a amostra de 233 doentes com FR foi restringida a 157 doentes que incluem doentes com DAI na CPU, CPU normal, diagnóstico de DAI e diagnóstico de FRP/sem doença, correspondendo a 67,4% da amostra.

Através da aplicação da correlação de Spearman (tabela 11) obteve-se uma correlação elevada de 0,733.

A associação entre sugestão de DAI na CPU, e DAI no diagnóstico foi significativa ($\chi^2=84,328$; $p<0,001$). Como o resultado do χ^2 foi significativo (tabela 12), determinaram-se os resíduos ajustados padronizados (tabela 13), que demonstraram que as sugestão de DAI na CPU e DAI no diagnóstico, assim como a CPU normal e FRP/sem doença ocorreram mais frequentemente de forma significativa.

Tabela 11 - Correlação de Spearman entre DAICpu e DAId

	DAIcpu	DAId
DAIcpu	1,000	.733**
DAId	.733**	1,000

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

DAIcpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune

Tabela 12 – Teste de chi2 da relação entre DAICpu e DAId

	DAId				X ²	d.f.	Sig.
	FRP/sem DAI		DAI				
	N	%	N	%			
Normal	34	68.0%	2	1.9%	84.328	1	.000*
DAIcpu							
DAI	16	32.0%	105	98.1%			

*. The Chi-square statistic is significant at the .05 level.

DAIcpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune

Tabela 13 - Resíduos ajustados entre DAICpu e DAId

		DAId		Total	
		FRP/sem doença	DAI		
DAIcpu	Normal	N	34	2	36
		Adj. Res.	9,2	-9,2	
	DAI	N	16	105	121
		Adj. Res.	-9,2	9,2	
Total			50	107	157

DAIcpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune

Relação entre a presença de DAI na CPU e DAI no diagnóstico em doentes sem FR

A amostra de 100 doentes sem FR foi reduzida a 67 doentes que incluem doentes com DAI na CPU, CPU normal, diagnóstico de DAI e diagnóstico de FRP/sem doença.

Obteve-se uma correlação baixa de 0,482 (tabela 14).

Não foi possível aplicar o teste χ^2 por existirem células sem o número mínimo de doentes necessário. Alternativamente foi realizada uma análise descritiva bivariada (tabela 15) que revelou que para as sugestões na CPU de “DAI”, 16,1% eram atribuídas a ausência de doença e 83,9% eram atribuídas a “DAI” no diagnóstico. Revelou ainda que para a sugestão na CPU de “Normal” 72,7% eram atribuídas a “sem doença” e 27,3% atribuídas a DAI. Para o diagnóstico de “sem doença” 47,1% eram atribuídas a CPU “normal” e 52,9% atribuídas a DAI.

Tabela 14 - Correlação de Spearman entre DAICpu e DAId em doentes sem FR

	DAIcpu	DAId
DAIcpu	1,000	.482**
DAId	.482**	1,000

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

DAIcpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico

Tabela 15 - Crosstabs entre DAICpu e DAId em doentes sem FR

		DAI no diagnóstico		
		sem doença	DAI	
DAIcpu	Normal	N	8	3
		% dentro de DAICpu	72,7%	27,3%
	DAI	% dentro de DAId	47,1%	6,0%
		N	9	47
		% dentro de DAICpu	16,1%	83,9%
		% dentro de DAId	52,9%	94,0%

DAIcpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico

Relação entre DAICpu e DAId em doentes com FR e sem FR

Para testar a relação entre a presença de DAI na sugestão da CPU e DAI no diagnóstico clínico, a amostra de 333 doentes foi restringida a 224 doentes que

incluem doentes com DAI na CPU, CPU normal, diagnóstico de DAI e diagnóstico de FRP/sem doença, correspondendo a 67,3% do total.

Obteve-se uma correlação (tabela 16) moderada de 0,669.

A associação (tabelas 17 e 18) entre sugestão de DAI na CPU, e DAI no diagnóstico foi significativa ($\chi^2=100,280$; $p<0,001$). A análise de resíduos padronizados demonstra evidência de uma relação forte entre sugestão de DAI e DAI no diagnóstico, assim como relação forte entre CPU normal e FRP/sem doença.

Tabela 16 - Correlação de Spearman entre DAICpu e DAId em doentes com e sem FR

	DAICpu	DAId
DAICpu	1,000	.669**
DAId	.669**	1,000

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

DAICpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico

Tabela 17 – Teste de chi2 da relação entre DAICpu e DAId em doentes com e sem FR

	DAId				X ²	d.f.	Sig.
	FRP/sem DAI		DAI				
	N	%	N	%			
Normal	42	62.7%	5	3.2%	100.280	1	.000*
DAICpu							
DAI	25	37.3%	152	96.8%			

*. The Chi-square statistic is significant at the .05 level.

DAICpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune

Tabela 18 - Resíduos ajustados entre DAICpu e DAId com e sem FR

		DAId		Total	
		FRP/sem doença	DAI		
DAIcpu	Normal	N	42	5	47
		Adj. Res.	10,0	-10,0	
	DAI	N	25	152	177
		Adj. Res.	-10,0	10,0	
Total			67	157	224

DAIcpu = Sugestão de DAI na CPU; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune

Relação entre ANA (anticorpos anti-nucleares) e DAI diagnosticado no grupo de doentes com FR

A amostra de 233 doentes com FR foi restringida a 178 doentes com registo de DAI ou FRP/sem doença ao diagnóstico clínico.

De forma a testar se existia uma relação significativa entre a titulação de ANA e o diagnóstico (apenas entre DAI e FRP/sem doença) foi realizada uma análise Chi² (tabela 19). Demonstrou uma associação significativa ($\chi^2=53,597$; $p<0,001$) entre ANA e o diagnóstico que inclui DAI ou FRP/sem doença.

Tabela 19 – Teste de chi2 da relação entre ANA e DAId

		DAId				X ²	d.f.	Sig.
		FRP/sem DAI		DAI				
		N	%	N	%			
-		17	1,9%	6	5,0%			
+		18	31,0%	10	8,3%			
ANA	++	16	27,6%	30	25,0%	59.597	4	.000*
	+++	6	10,3%	32	26,7%			
	++++	1	1,7%	42	35,0%			

*. The Chi-square statistic is significant at the .05 level.

ANA = Anticorpos antinucleares; ANA - = negativo; ANA+ = 1:160; ANA++ = 1:320; ANA+++ = 1:640; ANA++++ = 1:1280; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune; FRP/sem doença = Fenômeno de Raynaud Primário ou ausência de doença

Visto que Chi² foi significativo, foram determinados os resíduos ajustados padronizados (tabela 20). Obtiveram-se os seguintes resultados: ANA negativo e ANA+ têm uma relação forte com FRP/sem doença; ANA++ não demonstra capacidade de distinção entre DAI e FRP/sem doença; ANA+++ e ANA ++++ demonstram uma forte relação com diagnóstico de DAI.

Tabela 20 - Resíduos ajustados entre ANA e DAId

		DAI no diagnóstico		Total	
		FRP/sem doença	Sim		
ANA	-	N	17	6	23
		Adj. Res.	4,5	-4,5	
	+	N	18	10	28
		Adj. Res.	3,9	-3,9	
	++	N	16	30	46
		Adj. Res.	,4	-,4	
	+++	N	6	32	38
		Adj. Res.	-2,5	2,5	
	++++	N	1	42	43
		Adj. Res.	-4,9	4,9	
Total	N	58	120	178	

ANA = Anticorpos antinucleares; ANA - = negativo; ANA+ = 1:160; ANA++ = 1:320; ANA+++ = 1:640; ANA++++ = 1:1280; DAId = DAI no diagnóstico; DAI = Doença Auto-imune; FRP/sem doença = Fenómeno de Raynaud Primário ou ausência de doença

Grupo de doentes com FR – LES, SSc e DMTC

De modo a testar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos da CPU e probabilidade pós-teste para SSc, lúpus eritematoso sistémico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo ou síndrome de sobreposição (DMTC/overlap), foram retirados aos 233 doentes com FR 26 casos sem registo de diagnóstico final e 10 casos com diagnóstico final em estudo, obtendo-se uma amostra de 197 doentes (tabela 21).

Tabela 21 - correlação entre sugestão por CPU e diagnóstico final

Sugestão CPU	Diagnóstico				Total
	SSc	LES	DMTC/overlap	Outros	
SSc	41	0	0	5	46
LES	1	9	0	2	12
DMTC/overlap	0	4	7	5	16
Outros	5	5	0	113	123
Total	47	18	7	125	197

SSc = esclerose sistêmica; LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMTC/overlap = Doença Mista do Tecido Conjuntivo e síndrome de sobreposição; Outros = outros resultados incluindo patologias ou sem doença

Os resultados descritos em seguida podem ser consultados na tabela 22.

Para Esclerose Sistêmica a CPU obteve uma sensibilidade (S) de 85%, especificidade (E) de 97%, valor preditivo positivo (VPP) de 89% e valor preditivo negativo (VPN) de 96%, com razão de verossimilhança positiva (LR+) de 27,5042 e razão de verossimilhança negativa (LR-) de 0,1505. A prevalência de SSc nos doentes com FR que realizaram CPU foi de 0,2297 a probabilidade pós-teste foi de 89%.

Para LES apresentou uma sensibilidade de 53%, especificidade de 98%, VPP de 75% e VPN de 96%, com LR+ de 17,4559 e LR- de 0,4242. A prevalência de LES nos doentes com FR que realizaram CPU foi de 0,0813 a probabilidade pós-teste foi de 75%.

Para DMTC/overlap obteve-se uma sensibilidade de 100%, especificidade de 96%, VPP de 44% e VPN de 100%, com LR+ de 22,4444 e LR- de 0,0000. A probabilidade pós-teste foi de 44%.

Tabela 22 - Sensibilidade e Especificidade de sugestões da CPU

	Sugestão CPU		
	SSc	LES	DMTC/overlap
Sensibilidade	85%	53%	100%
Especificidade	97%	98%	96%
VPP	89%	75%	44%
VPN	96%	96%	100%
Prevalência	0,2297	0,0813	0,0335
LR+	27,5042	33,8824	22,4444
LR-	0,1505	0,4781	0
Opre	0,2981	0,0885	0,0347
Opost	8,2	3	0,7778
Ppost	89%	75%	44%

Prevalência=Probabilidade pré-teste; VPP = Valor Preditivo Positivo; VPN = Valor Preditivo Negativo; LR+ = Razão de verossimilhança positivo = Likelihood ratio positive; LR- = Razão de verossimilhança negativo = Likelihood ratio negative; Opre = pre-test Odds; Opost = post test odds; Ppost = Probabilidade pós-teste = Post test odds

Discussão e conclusões

A análise da base de dados demonstra, atestada pela análise χ^2 (tabela 9), que a CPU tem valor na diferenciação entre FR primário e FR secundário, como referido em estudos anteriores [1,2]. Foi obtida uma relação entre a sugestão por CPU de FRS e o diagnóstico de FRS, e entre a sugestão por CPU de FRP e o diagnóstico de FRP, demonstrada pela presença de resíduos ajustados padronizados com valor superior a 1,96 (tabela 10).

No grupo de doentes com FR a análise demonstra também o valor da CPU na distinção entre DAI e FRP ou ausência de doença, visto que foi demonstrada a existência de uma relação (tabelas 12 e 13) entre a presença de DAI na sugestão da CPU e DAI no diagnóstico, assim como entre CPU normal e FRP/ausência de doença.

A pesquisa desta relação para doentes sem FR foi inconclusiva devido ao reduzido número de doentes da amostra.

A amostra que inclui os doentes sem FR e os doentes com FR foi testada, e demonstrou a existência de uma relação (tabelas 17 e 18) entre a presença de DAI na sugestão da CPU e DAI no diagnóstico, assim como entre CPU normal e FRP/ausência de doença. Não se pode no entanto retirar conclusões uma vez que a grande maioria dos doentes dessa amostra tinham FR, e conseqüentemente tinham a relação descrita anteriormente para doentes com FR (tabelas 12 e 13).

Embora não incluído nos objetivos iniciais deste estudo, quando testada a relação entre anticorpos e DAI em doentes com FR (tabelas 19 e 20), o estudo demonstrou que a titulação de ANA é útil no diagnóstico de DAI para titulações elevadas (ANA+++ e ANA++++), e no diagnóstico de FRP/sem doença para titulações ausentes ou muito baixas (ANA negativo ou ANA +). O estudo revelou ainda que a titulação ANA++ é inconclusiva, tanto para o diagnóstico de DAI como para o diagnóstico de FRP/sem doença, visto que não demonstra resíduos ajustados significativos ($>1,96$ ou $<1,96$) com nenhuma das duas hipóteses.

O estudo demonstrou que para a amostra de doentes com FR, os padrões de CPU para SSc, LES e DMTC/overlap têm uma especificidade elevada superior a 90% (tabela 22), revelando uma boa capacidade de identificar corretamente os indivíduos que não têm doença. *Wu P-C, et al.* [1] apresenta resultados concordantes, com especificidades superiores a 90% para LES e DMTC, mas com especificidade de 80% para SSc, diferença esta que pode ser explicada pela sua utilização de uma amostra com 67 doentes com FR, entre os quais 0 apresentavam CPU normal, enquanto o presente estudo utilizou uma amostra de 197 pacientes que incluiu doentes com FR e achados na CPU normais e anormais.

O padrão de SSc obtido no presente estudo revelou uma sensibilidade de 85%, concordando com o estudo de *Wu P-C, et al.* [1], que obteve 89%, e concordando com *Cutolo M.*, que descreve uma alta sensibilidade da CPU no diagnóstico de SSc [10]. Dado que o VPP e o VPN dependem da prevalência da doença [11], não devem ser utilizados em comparações com outros estudos. Além deste problema, a acuidade do VPP e do VPN é pior à medida que a prevalência decresce [12]. Visto que a prevalência de uma doença rara como a Esclerose Sistémica está estimada em 1 para 6500 adultos [13], a extrapolação dos valores preditivos para a população não é útil. Sendo os LR independentes da prevalência [12] podem demonstrar que um teste é útil quando elevados, embora não necessariamente que o teste é um bom indicador de doença [11]. *McGee* [8] refere que $LR > 1$ argumenta a favor do diagnóstico de interesse, valores entre 0 e 1 argumentam contra, e quanto mais próximo do 0 menos provável será a doença. Assim, para o padrão de SSc, o valor de LR+ argumenta a favor da presença de doença.

A sensibilidade para LES foi de 53%. *Wu P-C, et al.* [1] registou um valor de 33,33% para a sensibilidade, que, embora com valores comparativos díspares, aponta também no sentido de não ter sensibilidade alta. A disparidade pode ser explicada pelas pequenas dimensões de ambas as amostras, por cada amostra pertencer a duas populações distintas (Portugal e Taiwan) e por a CPU ser um exame dependente do utilizador que a executa. No entanto, LR+ de 33,8824 argumenta a favor da presença de doença com a sugestão de LES na CPU.

A sensibilidade para DMTC/overlap foi de 100%. Estes resultado é discordante de *Wu P-C, et al.* [1], que revela uma sensibilidade de 20%. Esse estudo continha apenas 1 doente com padrão DMTC e 5 doentes diagnosticados com DMTC, o que corresponde a uma amostra pequena que condiciona o cálculo da sensibilidade.

O presente estudo regista 7 doentes com DMTC ou overlap e 16 padrões positivos para DMTC/overlap na CPU o que contribui para um cálculo da sensibilidade e VPP numa amostra maior, mas também com uma representatividade de doentes com DMTC/overlap pequena. Como no presente estudo se considera DMTC e overlap uma só sugestão na CPU (DMTC/overlap), a influência desta variável não deve ser descartada ao comparar resultados visto que estudos como o de *Wu P-C, et al.* [1] diferenciam DMTC e síndrome de sobreposição. Um estudo com mais doentes com DMTC/overlap poderá ser útil para definir melhor o papel da sugestão capilaroscópica no seu diagnóstico.

Embora a prevalência destas doenças raras na população seja muito baixa, pode considerar-se a prevalência da amostra para inferir outras conclusões específicas.

O grupo de doentes com FR que realizaram CPU (tabela 22) apresentou uma prevalência para SSc de 0,2297 nesta amostra. Ao calcular a probabilidade pós-teste conclui-se que, dentro do grupo de doentes com FR que realizaram CPU, a probabilidade de um indivíduo ter SSc com CPU positiva é de 89%.

A sugestão capilaroscópica LES (tabela 22) revela uma probabilidade de 75% de um doente nesta amostra apresentar diagnóstico de LES com CPU positiva, e a sugestão DMTC/overlap revela uma probabilidade de 43,75% de um doente desta amostra apresentar diagnóstico de DMTC ou síndrome de sobreposição nesta amostra.

Os resultados das probabilidades pós-teste equivalem aos VPP correspondentes visto que a prevalência utilizada é a da amostra. No entanto, se for determinada a prevalência neste grupo (população de doentes com FR que realizaram CPU), a probabilidade pós-teste será diferente.

Estes resultados sugerem que a obtenção da prevalência das doenças na população de doentes com FR que realizaram CPU no LabMic tornará possível a definição da probabilidade individual [12] de um doente (com FR que realize CPU no LabMic) ter a patologia.

Em conclusão, foi possível confirmar que a CPU é útil na diferenciação entre FR secundário e FR primário, assim como na presença ou ausência de DAI nos doentes com FR.

A ausência de ANA ou ANA 1:160 relacionou-se com FRP/sem doença em doentes com FR. Titulações de ANA 1:640 ou 1:1280 revelaram-se úteis para o diagnóstico de DAI em doentes com FR, contudo, ANA 1:320 não demonstra capacidade para diferenciar uma entidade da outra.

A alta especificidade obtida para LES, esclerose sistémica e DMTC/overlap revela a capacidade de o teste identificar corretamente os indivíduos que não têm doença, enquanto a sensibilidade para esclerose sistémica e DMTC/overlap sugere a capacidade do teste para identificar aqueles que têm a doença. No entanto, estudos de maior escala serão necessários para estabelecer esta relação para DMTC/overlap.

O cálculo das probabilidades pós-teste com a prevalência da amostra, indicam a possibilidade de existir uma relação entre a sugestão da CPU e diagnóstico para SSc e LES. Além disso, as razões de verossimilhança para SSc, LES e DMTC/overlap são a favor da presença de doença com a sugestão da doença correspondente na CPU.

Por fim, o cálculo da prevalência das doenças (como SSc por exemplo) num grupo correspondente à população de doentes com FR que realizaram CPU no LabMic seria extremamente útil: permitiria definir a probabilidade de um doente (com FR que realize CPU no LabMic) ter a doença dentro desse grupo.

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores, Dr. Manuel Gomes e Prof. Doutora Lelita Santos, o apoio que me deram ao longo de toda a recolha de dados e execução da tese, abdicando frequentemente do tempo que tinham reservado a outras tarefas ou mesmo às suas vidas pessoais.

Agradeço à Caroline Jordão pela ajuda indispensável, à Prof. Doutora Catarina Joana Gomes pela ajuda preciosa no trabalho estatístico, à Dr^a. Diana Fernandes pelo tempo e ajuda concedida na colheita de dados e aos meus pais pela incentivo e paciência demonstrados.

Agradeço também ao Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE e à Dr^a. Ana Linda pela ajuda concedida na recolha dos dados; ao Hospital de Santo André - Centro Hospitalar de Leiria, EPE; e ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.

Bibliografia

1. Wu P-C et al. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2012 August; 112(8).
2. Cutolo M, Sulli A, Smith V. *Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management.*: Macmillan Publishers Limited; 2010.
3. Cutolo M, al. e. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*. First Edition ed. Cutolo M, Smith V, Sulli A, editors. Milano: Elsevier Srl; 2010.
4. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013 April; 27(2): p. 237-248.
5. Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MIV. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *British Journal of Rheumatology*. 1996 November; 35: p. 1127-1131.
6. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raunaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2014 June; 13(6): p. 655-667.
7. Aguiar L, Villela N, Bouskela E. Microcirculation in Diabetes: Implications for Chronic Complications and Treatment of the Disease. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007 March; 51(2).
8. McGee S. Simplifying Likelihood Ratios. *Journal of General Internal Medicine*. 2002 August; 17(8): p. 647-650.
9. Mukaka M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012 September; 24(3): p. 69-71.
10. Cutolo M, Cerinic MM. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007 Sep-Oct; 25(5): p. 663-665.
11. Altman DG, Bland MJ. Diagnostic tests 2: predictive values. *British Medical Journal*. 1994 July 9; 309(4): p. 102.
12. Attia J. Moving beyond sensitivity and specificity: using likelihood ratios to help interpret diagnostic tests. *Australian Prescriber*. 2003 October; 26(5): p. 111-113.
13. Orphanet [Online].; 2010 [cited 2015 01 24]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=90291 .