



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA LUISA WOIDELLO MIYAZIMA

ÍNDICE DE PERFUSÃO REDUZIDO COMO PREDITOR INDEPENDENTE
DE PADRÃO ESCLERODÉRMICO (SD) À CAPILAROSCOPIA EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

CURITIBA 2025

ANA LUISA WOIDELLO MIYAZIMA

ÍNDICE DE PERFUSÃO REDUZIDO COMO PREDITOR INDEPENDENTE
DE PADRÃO ESCLERODÉRMICO (SD) À CAPILAROSCOPIA EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Lenci Marques
Coorientadora: Profa. Dra. Carolina de Souza Muller

CURITIBA 2025

M685

Miyazima, Ana Luisa Woidello

Índice de perfusão reduzido como preditor independente de padrão esclerodérmico (SD) à capilaroscopia em pacientes com esclerose sistêmica: um estudo transversal [recurso eletrônico] / Ana Luisa Woidello Miyazima. – Curitiba, 2025.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2025.

Orientador: Gustavo Lenci Marques – Coorientadora: Carolina de Souza Muller.

Bibliografia: p. 44-50.

1. Escleroderma sistêmico. 2. Microcirculação. 3. Índice de perfusão. 4. Pletismografia. 5. Fotopletismografia. 6. Oximetria. 7. Angioscopia microscópica. 8. Estudos transversais. 9. Estudos de coortes. 10. Pacientes. 11. Técnicas e procedimentos diagnósticos. I. Universidade Federal do Paraná. II. Marques, Gustavo Lenci. III. Muller, Carolina de Souza. IV. Título.

NLMC: WR 260

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANA LUISA WOIDELLO MIYAZIMA**, intitulada: **Índice de perfusão reduzido como preditor independente de padrão esclerodérmico (SD) à capilaroscopia em pacientes com esclerose sistêmica: um estudo transversal**, sob orientação do Prof. Dr. GUSTAVO LENCI MARQUES, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 21 de Janeiro de 2026.

Assinatura Eletrônica

21/01/2026 11:27:32.0

GUSTAVO LENCI MARQUES

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

21/01/2026 15:20:11.0

RAPHAEL HENRIQUE DEA CIRINO

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica

21/01/2026 17:19:39.0

EDUARDO DOS SANTOS PAIVA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-7948 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 507013

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 507013

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação só foi possível graças ao apoio e à colaboração de muitas pessoas e instituições, às quais deixo aqui meu sincero agradecimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Lenci Marques, e à minha coorientadora, Dra. Profa. Carolina de Souza Muller, pela dedicação, paciência, incentivo constante e pelas contribuições fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. A orientação segura e o olhar atento de ambos foram essenciais para a concretização deste estudo.

Ao Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e à Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de realizar este estudo e por oferecer o ambiente de aprendizado, estrutura e apoio necessários para sua execução.

Aos pacientes com esclerose sistêmica que aceitaram participar da pesquisa, pela confiança e generosidade. Sem eles, este trabalho não seria possível.

Ao meu marido, Rafael, pelo carinho, compreensão e apoio incondicional em todos os momentos.

E a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização desta dissertação, deixo registrado meu mais profundo agradecimento.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o índice de perfusão, obtido por fotopletismografia via oximetria de pulso, como preditor independente do padrão esclerodérmico identificado pela capilaroscopia em pacientes com esclerose sistêmica. Foi conduzida uma análise transversal com 84 pacientes da coorte SCARLET (Systemic Sclerosis with Cardiac, Lung, and Endothelial Testing), avaliados entre setembro de 2023 e agosto de 2024. Os pacientes foram classificados de acordo com o padrão capilaroscópico (esclerodérmico ou não esclerodérmico), e o índice de perfusão foi analisado como variável contínua e comparado entre os grupos. Pacientes com padrão esclerodérmico apresentaram valores significativamente menores de índice de perfusão em comparação àqueles sem padrão esclerodérmico (mediana: 0,4% vs. 1,4%; $p = 0,012$). A análise da curva ROC demonstrou a capacidade discriminatória do índice de perfusão para o padrão esclerodérmico. O ponto de corte obtido pelo índice de Youden foi $IP \leq 1,35$ (sensibilidade 79,4% e especificidade 62,5%), enquanto o ponto de corte customizado de $IP \leq 0,45$ foi selecionado para otimizar a aplicabilidade clínica, privilegiando maior especificidade (81%) com sensibilidade moderada (57%). Na regressão logística, o índice de perfusão manteve associação independente com o padrão esclerodérmico após ajuste para variáveis demográficas e após ajuste para fatores ateroscleróticos. Esses achados sugerem que o índice de perfusão reflete funcionalmente o comprometimento microvascular em pacientes com esclerose sistêmica, complementando a avaliação morfológica realizada pela capilaroscopia. Por ser simples, acessível, não invasivo e de fácil aplicação, o índice de perfusão representa uma ferramenta promissora para avaliação da perfusão microvascular, especialmente em contextos com recursos limitados.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, microcirculação, índice de perfusão, fotopletismografia, capilaroscopia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the perfusion index, obtained by photoplethysmography via pulse oximetry, as an independent predictor of the scleroderma pattern identified by nailfold capillaroscopy in patients with systemic sclerosis. A cross-sectional analysis was conducted including 84 patients from the SCARLET cohort (Systemic Sclerosis with Cardiac, Lung, and Endothelial Testing), assessed between September 2023 and August 2024. Patients were classified according to their capillaroscopic pattern (scleroderma or non-scleroderma), and the perfusion index was analyzed as a continuous variable and compared between groups. Patients with a scleroderma pattern exhibited significantly lower perfusion index values compared with those without this pattern (median: 0.4% vs. 1.4%; $p = 0.012$). ROC curve analysis demonstrated the discriminatory ability of the perfusion index for identifying the scleroderma pattern. The optimal cutoff determined by the Youden index was $PI \leq 1.35$ (sensitivity 79.4%, specificity 62.5%), whereas a customized cutoff of $PI \leq 0.45$ was selected to optimize clinical applicability, prioritizing higher specificity (81%) with moderate sensitivity (57%). In logistic regression models, the perfusion index remained independently associated with the scleroderma pattern after adjustment for demographic variables and after adjustment for atherosclerotic risk factors. These findings suggest that the perfusion index functionally reflects microvascular impairment in patients with systemic sclerosis, complementing the morphological assessment provided by capillaroscopy. Because it is simple, accessible, noninvasive, and easy to apply, the perfusion index represents a promising tool for evaluating microvascular perfusion, particularly in resource-limited settings.

Keywords: systemic sclerosis, microcirculation, perfusion index, photoplethysmography, nailfold capillaroscopy.

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo”.

Nelson Mandela

SIGLÁRIO

Sigla	Significado
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AUC	Área sob a curva (<i>Area Under the Curve</i>)
CHC-UFPR	Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio-padrão
DSLPI	Dislipidemia
EULAR	<i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
ES	Esclerose sistêmica
FAN	Fator antinuclear
FC	Frequência cardíaca
FRy	Fenômeno de Raynaud
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo interquartil
IP	Índice de perfusão
JAMOV	Software estatístico JAMOV (baseado na linguagem R)
LR+	Razão de verossimilhança positiva (<i>Positive Likelihood Ratio</i>)
LR-	Razão de verossimilhança negativa (<i>Negative Likelihood Ratio</i>)
mRSS	<i>Modified Rodnan Skin Score</i> (Escore de Rodnan modificado para espessamento cutâneo)
OR	<i>Odds ratio</i>
PPG	Fotopletismografia (<i>Photoplethysmography</i>)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (curva ROC)
SCARLET	<i>Systemic Sclerosis with Cardiac, Lung, and Endothelial Testing</i> – coorte de esclerose sistêmica com avaliação cardíaca, pulmonar e endotelial

Sigla	Significado
SD	Padrão esclerodérmico (padrão capilaroscópico típico da esclerose sistêmica)
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
UFPR	Universidade Federal do Paraná

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Oxímetro de pulso digital da marca Multilaser®.	26
Figura 2: Triagem, inclusão de participantes e avaliação quanto ao padrão da capilaroscopia.....	28
Figura 3: Distribuição do índice de perfusão (IP) na amostra total	30
Figura 4: Comparação do índice de perfusão (IP) entre os grupos capilaroscópicos por meio de gráfico <i>boxplot</i>	31
Figura 5: Curva ROC do índice de perfusão (IP) para discriminação do padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD).....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil epidemiológico e clínico dos participantes, estratificado pelo padrão capilaroscópico e na amostra total.....	29
Tabela 2 – Comparação do índice de perfusão (IP) entre pacientes com padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD) e não SD.	31
Tabela 3 – Análise de regressão logística multivariada para o índice de perfusão $\leq 1,35$ (ponto de corte de Youden) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico, ajustada por idade, sexo e etnia.....	33
Tabela 4 – Análise de regressão logística multivariada para o índice de perfusão $\leq 1,35$ (ponto de corte de Youden) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico, ajustada por hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo	34
Tabela 5 – Análise de regressão logística multivariada para o índice de perfusão (IP) $\leq 0,45$ (ponto de corte customizado) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD), ajustada por idade, sexo e etnia	35
Tabela 6 – Análise de regressão logística multivariada para o índice de perfusão (IP) $\leq 0,45$ (ponto de corte customizado) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD), ajustada por hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DSL) e tabagismo.....	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 JUSTIFICATIVA	16
1.2 PROBLEMA DA PESQUISA.....	17
2. OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. REFERENCIAIS TEÓRICOS.....	19
3.1 ASPECTOS GERAIS DA ESCLEROSE SISTÊMICA	19
3.2 CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS DO ACR/EULAR DE 2013 PARA ESCLEROSE SISTÊMICA	20
3.3 CAPILAROSCOPIA NA ESCLEROSE SISTÊMICA	22
3.4 OUTROS MÉTODOS DA AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO.....	23
3.5 FOTOPLETISMOGRAFIA (PPG) E ÍNDICE DE PERFUSÃO (IP)	24
4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	26
4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO	26
4.2 DESENHO DO ESTUDO.....	26
4.3 COLETA DE DADOS	27
4.4 AVALIAÇÃO OXIMÉTRICA	27
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5. RESULTADOS	31

6. DISCUSSÃO.....	40
7. CONCLUSÃO.....	44
8. REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune rara e complexa, caracterizada por alterações no tecido conjuntivo (1,2,3,4). No centro de sua patogênese, destaca-se o papel da lesão endotelial (5), evento que envolve espessamento da parede vascular, oclusão e disfunção microvascular. Essa disfunção desencadeia uma cascata de processos inflamatórios e fibrogênicos, culminando em fibrose tecidual progressiva (6,7,8). O comprometimento vascular está associado a elevada morbimortalidade (9).

A capilaroscopia periungueal é atualmente considerada o método padrão-ouro para avaliação da microangiopatia na ES e desempenha papel central tanto na investigação diagnóstica quanto no acompanhamento desses pacientes (5,10,11,12,13,14). O padrão esclerodérmico (SD) visualizado na capilaroscopia é caracterizado por alterações capilares específicas (dilatação capilar, megacapilares, micro-hemorragias) que refletem a disfunção microvascular e podem estimar o risco de novos acometimentos ou da piora das alterações pré-existentes (5,14).

Apesar da relevância da capilaroscopia tradicional, realizada por estereomicroscopia, sua interpretação é subjetiva e suscetível à variabilidade entre observadores. A videocapilaroscopia, por sua vez, apresenta melhor validade e confiabilidade inter e intraobservador, mas exige alta precisão técnica, já que pressões mínimas sobre a prega ungueal podem alterar o fluxo sanguíneo capilar (5,10). Outras técnicas também podem ser utilizadas para avaliar a microcirculação, como a termografia, o Doppler a laser e o *laser speckle contrast imaging* (15,16,17). Contudo, essas modalidades permanecem restritas a centros especializados ou ao âmbito da pesquisa, sendo, em geral, validadas para a avaliação do fenômeno de Raynaud, mas com aplicação limitada na estimativa do prognóstico da ES (15,16).

Diante das limitações das técnicas existentes, surge a necessidade de investigar alternativas adicionais para avaliação da microcirculação, especialmente no âmbito da avaliação funcional. O índice de perfusão (IP), obtido pela fotopleletismografia

(PPG) via oximetria de pulso, apresenta-se como uma ferramenta promissora. A PPG é uma técnica óptica que utiliza a absorção da luz para monitorar variações no volume sanguíneo em determinada região do corpo, geralmente em extremidades como os dedos. O IP é derivado da relação entre a amplitude da componente pulsátil do sinal da PPG e a amplitude da componente não pulsátil, sendo expresso em porcentagem. A porção pulsátil corresponde às alterações de fluxo sanguíneo arterial, enquanto a não pulsátil reflete a absorção de luz por tecidos adjacentes, incluindo capilares não pulsáteis, vasos venosos, pele, músculos e ossos (18,19). Estudos prévios demonstraram que valores mais baixos do índice de perfusão estão associados à perfusão periférica prejudicada, reforçando assim a validade fisiológica do IP como um substituto do fluxo sanguíneo microvascular (20).

Até o momento, não foram identificados estudos que avaliem o IP derivado da oximetria de pulso como marcador de disfunção microvascular em pacientes com ES, ou sua associação com o padrão SD da capilaroscopia. Há, contudo, dados na literatura que integram avaliações morfológicas e funcionais, demonstrando correlação entre a perfusão digital medida pelo Doppler colorido e as alterações capilaroscópicas (21).

Assim, avaliar o IP como preditor do padrão SD pode contribuir para ampliar o conhecimento sobre a disfunção microvascular na ES, fornecendo uma ferramenta complementar, objetiva e de maior aplicabilidade clínica, especialmente em contextos nos quais a capilaroscopia não está amplamente disponível.

1.1 Justificativa

A avaliação da microcirculação é fundamental na ES, uma vez que a disfunção endotelial constitui um dos pilares da doença e está diretamente associada à morbimortalidade. A capilaroscopia, embora amplamente utilizada em centros de referência, apresenta limitações relacionadas à subjetividade da interpretação, à necessidade de equipamentos específicos e de examinadores treinados. Além disso, o exame não está amplamente disponível na prática clínica, estando concentrado em grandes centros urbanos, o que restringe seu acesso por parte de muitos pacientes. Outras modalidades de avaliação da microcirculação, como termografia, Doppler a

laser e *laser speckle contrast imaging*, permanecem restritas a centros de pesquisa, com aplicabilidade clínica limitada.

Nesse cenário, torna-se relevante investigar alternativas complementares que possam fornecer informações objetivas, de fácil execução e aplicáveis em diferentes contextos. O IP, obtido pela PPG via oximetria de pulso, surge como uma possibilidade ainda não explorada na ES. Avaliar se o IP pode atuar como preditor do padrão SD na capilaroscopia contribui para o conhecimento da disfunção microvascular na ES e pode abrir perspectivas para métodos complementares de avaliação clínica, mais acessíveis e potencialmente aplicáveis em diferentes cenários.

1.2 Problema da pesquisa

O IP obtido por PPG via oximetria de pulso é um preditor independente do padrão capilaroscópico SD em pacientes com ES? Qual o ponto de corte do IP, determinado pela análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), apresenta melhor desempenho para discriminar pacientes com ou sem padrão SD?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo avaliar a aplicabilidade do IP, obtido por meio da PPG via oximetria de pulso, como preditor independente do padrão SD identificado pela capilaroscopia em pacientes com esclerose sistêmica.

2.2 Objetivos específicos

1. Descrever o perfil demográfico, clínico, laboratorial e capilaroscópico dos pacientes com ES incluídos na coorte SCARLET
2. Comparar os valores de IP entre os grupos (capilaroscopia com padrão SD vs. sem padrão SD), avaliando a presença de diferenças estatisticamente significativas
3. Avaliar a capacidade discriminatória do IP para identificação do padrão SD à capilaroscopia, por meio da análise da curva ROC e de medidas de desempenho diagnóstico (sensibilidade, especificidade, acurácia, razões de verossimilhança).
4. Identificar o ponto de corte do IP que apresente melhor aplicabilidade clínica (melhor especificidade, sem perder sensibilidade) para prever a presença do padrão SD na capilaroscopia por meio da análise da curva ROC.
5. Investigar se valores reduzidos de IP, definidos a partir de pontos de corte derivados da curva ROC, se associam de forma independente ao padrão SD, após ajustes para variáveis demográficas e fatores de risco ateroscleróticos em modelos de regressão logística multivariada.

3. REFERENCIAIS TEÓRICOS

3.1 Aspectos gerais da esclerose sistêmica

A ES é uma doença autoimune rara, marcada por grande heterogeneidade clínica tanto na extensão quanto na gravidade do acometimento cutâneo e visceral. Os primeiros sinais frequentemente incluem fenômeno de Raynaud e *puffy fingers*, seguidos por espessamento cutâneo das mãos (esclerodactilia), telangiectasias, úlceras digitais e calcinoses (22,23). Tradicionalmente, a doença é classificada em dois subtipos principais: ES cutânea limitada, na qual o espessamento cutâneo restringe-se a extremidades distais e face; e ES cutânea difusa, caracterizada pelo acometimento proximal de tronco e membros, associada a maior risco de envolvimento visceral e mortalidade (23,24). Há ainda a variante *sine scleroderma*, definida pela presença de manifestações viscerais na ausência de espessamento cutâneo (23).

Do ponto de vista fisiopatológico, a ES apresenta caráter complexo e multifatorial, cuja etiologia permanece desconhecida (6,7,8). Acredita-se que fatores ambientais, em indivíduos geneticamente predispostos, desencadeiem uma resposta imunológica anômala que culmina na ativação de vias inflamatórias, vasculares e fibrogênicas (6,8). Três mecanismos fundamentais sustentam a fisiopatologia da doença: (a) ativação aberrante da imunidade inata e adaptativa, levando à autoimunidade celular e produção de autoanticorpos; (b) disfunção vascular; e (c) ativação persistente de fibroblastos, com deposição excessiva de colágeno e componentes da matriz extracelular em vasos e órgãos (8).

A lesão endotelial microvascular parece ser o evento inicial da cascata patológica. Esse dano endotelial é atribuído tanto à ativação imune anômala quanto a fatores ambientais desconhecidos (6,7,8). O caráter precoce da disfunção vascular é corroborado pelo fato de manifestações clínicas, como o fenômeno de Raynaud, frequentemente precederem sinais fibróticos, como o espessamento cutâneo (8).

No contexto do dano endotelial, quatro processos principais contribuem para a progressão da ES: lesão endotelial direta, angiogênese defeituosa, vasculogênese comprometida e alteração da transição endotelial-mesenquimal (8). A lesão endotelial compromete a função das células endoteliais, resultando em níveis baixos de óxido nítrico e alterando a expressão de moléculas de adesão, o que facilita a infiltração de células inflamatórias. Além disso, ativa vias pró-fibróticas que culminam na deposição intravascular de fibrina e promove a transição de células endoteliais para um fenótipo mesenquimal, contribuindo para a fibrose tecidual (6,7,8).

A angiogênese, definida como a formação de novos vasos a partir da proliferação de células endoteliais já existentes, e a vasculogênese, que depende da mobilização de células progenitoras da medula óssea, desempenham papel essencial na manutenção da integridade da estrutura vascular. Alterações nesses processos contribuem para estenose arteriolar, dilatação capilar e perda de capilares (6).

À medida que o processo progride, ocorre remodelamento vascular, caracterizado por proliferação da camada íntima arterial, rarefação capilar e oclusão vascular, eventos que perpetuam o comprometimento microcirculatório (8). Clinicamente, essas alterações se expressam por fenômeno de Raynaud, úlceras isquêmicas digitais, hipertensão arterial pulmonar e crise renal da esclerodermia (6,7).

Embora a microangiopatia seja considerada a marca registrada da ES, estudos recentes também destacam o envolvimento de artérias de médio e grande calibre, sugerindo que a doença contribui para maior risco de aterosclerose acelerada e de doença arterial coronariana, independentemente dos fatores de risco cardiovasculares clássicos (7).

O dano microvascular é refletido por alterações estruturais capilares e é paralelo ao envolvimento da pele e dos órgãos internos, tornando a capilaroscopia da prega ungueal uma candidata atraente para estudo no acompanhamento dos pacientes (5,14).

3.2 Critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2013 para esclerose sistêmica

Os critérios classificatórios do ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/ The European Alliance of Associations for Rheumatology*) de 2013 para ES (25) representam um avanço significativo em relação aos critérios de 1980, sobretudo pela maior sensibilidade na detecção de formas limitadas e de apresentações iniciais da doença. Esses critérios baseiam-se em um sistema de pontos no qual diferentes manifestações clínicas e laboratoriais recebem pontuações específicas, totalizando um escore máximo de 19 pontos. Pacientes que atingem escore igual ou superior a 9 pontos são classificados como portadores de esclerose sistêmica.

O critério maior consiste no espessamento cutâneo dos dedos das mãos que se estende proximalmente às articulações metacarpofalângicas, sendo este, isoladamente, suficiente para a classificação da doença.

Na ausência desse achado, avaliam-se os seguintes critérios menores, cada um com pontuação própria:

1. Espessamento cutâneo dos dedos (esclerodactilia e/ou “puffy fingers”): até 4 pontos.
2. Lesões de polpa digital (úlceras digitais e/ou “pitting scars”): até 3 pontos.
3. Telangiectasias: 2 pontos.
4. Capilaroscopia ungueal anormal: 2 pontos.
5. Comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar e/ou hipertensão arterial pulmonar): 2 pontos.
6. Fenômeno de Raynaud: 3 pontos.
7. Autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, anti-Scl-70, anti-RNA polimerase III): 3 pontos.

A soma dos pontos atribuídos aos itens presentes define a classificação final. A presença de espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalângicas

dispensa a soma dos demais itens, por ser considerada isoladamente suficiente para o diagnóstico classificatório da doença (25).

3.3 Capilaroscopia na esclerose sistêmica

A capilaroscopia é considerada o método padrão-ouro para avaliação da microcirculação e o exame mais amplamente estudado para monitorar e estimar a progressão da ES (5,11,12,13,14). O padrão capilaroscópico característico da doença é denominado padrão SD, na qual são analisados parâmetros como: densidade capilar (normal ≥ 7 capilares/mm), dimensão capilar (dilatação entre 20–50 μm ; megacapilares $> 50 \mu\text{m}$), presença de hemorragias microvasculares e morfologia capilar (normal: capilar em formato de “grampo de cabelo”, tortuoso ou cruzado uma ou duas vezes) (5,14,26).

As alterações capilaroscópicas evoluem de forma dinâmica, podendo ser classificadas em três fases: precoce, marcada por capilares gigantes, mas densidade preservada; ativa, caracterizada por capilares gigantes associados à redução da densidade; e tardia, definida pela perda acentuada de capilares e presença de formas anormais, porém sem megacapilares. Esses estágios tendem a refletir a progressão clínica da doença (5,14).

Há crescente evidência de que a capilaroscopia tem valor prognóstico na ES, funcionando como preditor de novos acometimentos ou da progressão de órgãos/sistemas. Entre os parâmetros avaliados, a área de desvascularização se destaca como o mais consistente preditor de complicações, especialmente para úlceras digitais, hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar intersticial associada à ES, progressão da fibrose cutânea e piora da gravidade da doença. Outros parâmetros, como o diâmetro capilar e a morfologia capilar, têm um valor preditivo menos bem definido do que o da perda capilar (5,14).

O estudo conduzido pelo grupo de Estudo do EULAR sobre microcirculação em doenças reumáticas foi o primeiro estudo multicêntrico e multinacional a avaliar a associação da videocapilaroscopia com um novo envolvimento/ progressão de órgão na ES. Foram avaliados 334 pacientes e foi demonstrado que a presença de

densidade capilar normal está associada menos frequentemente com nova manifestação ou progressão de acometimentos de órgãos e com novo envolvimento vascular periférico (aos 12 ou 24 meses) (27). Previamente ao estudo citado acima, Avouac et al. (28) realizaram um estudo prospectivo de coorte, que foram avaliados 140 pacientes com esclerose sistêmica e foi demonstrado que a redução do número de capilares na videocapilaroscopia foi associada à progressão geral da doença (28).

Outros estudos relevantes nessa área foram o estudo CAP (videoCAPilaroscopia) (4) e a revisão sistemática de Smith et al. (14). O primeiro foi um estudo prospectivo multicêntrico, que avaliou o número médio de capilares por milímetro no dedo médio da mão dominante (no início do estudo) e evidenciou que esse parâmetro foi um dos três preditores para nova ocorrência de úlceras digitais durante um período de 6 meses (4). E o segundo demonstrou que em 02 estudos longitudinais a associação de hipertensão arterial sistêmica na ES com a perda progressiva de capilares e em três estudos transversais associação inversa de Hipertensão arterial pulmonar com a densidade capilar (14).

3.4 Outros métodos da avaliação da microcirculação

Diversas abordagens foram estudadas para avaliar a microcirculação dos pacientes com fenômeno de Raynaud. Além da capilaroscopia, as técnicas exploradas para auxiliar na diferenciação entre o fenômeno de Raynaud primário e secundário incluem a termografia, a imagem Doppler a laser e *laser speckle contrast imaging* (15,16,17).

Em 1978, Nielsen et al, em seu artigo intitulado “Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling” (29) testou a resposta da pressão arterial sistólica digital após resfriamento em 18 pacientes com fenômeno de Raynaud primário e 22 pacientes saudáveis. Neste estudo demonstrou que o método de resfriamento digital e corporal associados tiveram uma elevada capacidade de discernimento entre os pacientes com fenômeno de Raynaud primário e pacientes saudáveis (29).

Em um estudo transversal, Murray et al (15) realizaram a Capilaroscopia ungueal, a imagem térmica e a imagem de Doppler a laser em 46 pacientes, sendo 16 pacientes portadores de ES, 14 pacientes portadores de fenômeno de Raynaud primário e 16 pacientes saudáveis. Estes testes apresentaram boa capacidade de discriminação entre os controles saudáveis e os portadores de fenômeno de Raynaud primário e os portadores de esclerose sistêmica (15).

Porém, além da indisponibilidade destes dispositivos na prática diária, sendo normalmente aplicadas somente em centros especializados para fins de pesquisa, também não foram testadas no sentido de predizer eventos clínicos e definir prognóstico do paciente portador de ES (15,16,17).

3.5 Fotopletismografia e Índice de Perfusão

A PPG é a base técnica da oximetria de pulso que utiliza a absorção da luz para monitorar as mudanças no volume sanguíneo em uma determinada área do corpo, geralmente em extremidades como os dedos (18,19). O dispositivo emprega dois leds, um emitindo luz vermelha e outra luz infravermelha, e um fotodetector que capta a luz transmitida ou refletida pelo tecido (30,31,32). A hemoglobina oxigenada e a desoxigenada apresentam espectros distintos de absorção: a primeira absorve mais luz infravermelha e menos luz vermelha, enquanto a segunda absorve preferencialmente a luz vermelha e menos a infravermelha (33).

O oxímetro diferencia dois componentes do sinal: o pulsátil, que reflete as variações de volume sanguíneo arterial a cada batimento cardíaco, e o não pulsátil, relacionado à absorção da luz por tecidos adjacentes, como pele, músculo, ossos, além de capilares não pulsáteis e vasos venosos (18,19).

O IP é derivado da relação entre a amplitude do componente pulsátil e a do componente não pulsátil da PPG, sendo expresso em porcentagem (18,19,34). Esse cálculo é realizado automaticamente pelo software do oxímetro de pulso e apresentado em tempo real, refletindo a intensidade do fluxo sanguíneo periférico no local do sensor (34).

O IP pode sofrer influência de múltiplos fatores hemodinâmicos, tanto sistêmicos quanto locais, como o retorno venoso, o volume sanguíneo circulante, a função diastólica cardíaca, tônus vascular e compressão vascular local (18). E em relação à PPG, o uso de esmalte nas unhas pode interferir na leitura devido a absorção e dispersão da luz pelos pigmentos presentes no esmalte. A literatura demonstra que esmaltes de determinadas cores, especialmente preto, azul, marrom e roxo, podem causar pequenas reduções estatisticamente significativas nos valores encontrados (35).

O IP tem despertado interesse crescente como ferramenta não invasiva na medicina intensiva e na anestesiologia, sendo estudado, por exemplo, para avaliação hemodinâmica e previsão de sucesso após um bloqueio anestésico (18).

No campo da pesquisa clínica, o estudo realizado por Lima et al. (36) destacou-se como o primeiro estudo que avaliou os valores normais desse índice em indivíduos saudáveis (não doentes críticos), revelando uma média de 2.2 (\pm 2.0) e não observou diferença significativa nos valores do índice de perfusão entre pacientes com doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes, e entre não fumantes e fumantes. Esse estudo também evidenciou que em pacientes gravemente doentes, um valor de IP abaixo de 1,4 reflete a presença de perfusão periférica deficiente (36). Outro estudo, de Keller et al (19) demonstrou um valor médio de IP de 3.5% (\pm 2.4) em pacientes saudáveis.

4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes acompanhados no ambulatório de ES do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) participantes da **coorte SCARLET (Systemic Sclerosis with Cardiac, Lung, and Endothelial Testing)**. Foram elegíveis indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que preenchessem os critérios classificatórios do ACR/EULAR 2013 para ES (score ≥ 9 pontos). Foram excluídos indivíduos sem exame de capilaroscopia disponível, aqueles com uso de esmalte ou com fenômeno de Raynaud ativo durante a aferição do índice de perfusão.

4.2 Desenho do estudo

Este é um estudo transversal, realizado no Ambulatório de ES do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), entre setembro de 2023 e agosto de 2024.

Todos os pacientes incluídos foram abordados previamente às consultas ambulatoriais. Nesse momento, após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pesquisadores realizaram uma entrevista presencial estruturada, com preenchimento do formulário específico da pesquisa. Em seguida, foram realizados o exame físico e a aferição do IP por meio de oxímetro de pulso.

Posteriormente, procedeu-se à revisão dos prontuários para complementar as informações clínicas, laboratoriais e de exames de imagem. As capilaroscopias foram utilizadas a partir dos exames já disponíveis de rotina no seguimento ambulatorial. Os laudos foram revisados e classificados em dois grupos: padrão SD ou não SD (incluindo padrão normal ou microangiopatia inespecífica).

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CHC-UFPR (nº 6.060.736), em conformidade com a Declaração de Helsinque, e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3 Coleta de dados

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos por meio de entrevista estruturada e complementados com a revisão dos prontuários eletrônicos. Foram coletadas informações referentes à idade, sexo, etnia autorreferida, tabagismo e presença de comorbidades, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DSLIP) e outras doenças autoimunes. Também foram registrados o escore de Rodnan modificado e o subtipo clínico da ES, classificados em cutânea limitada, cutânea difusa ou sine escleroderma. O tempo de doença foi definido a partir do início do primeiro sintoma não relacionado ao fenômeno de Raynaud.

As informações laboratoriais foram extraídas do sistema de exames do hospital, contemplando a pesquisa de autoanticorpos, incluindo fator antinuclear (FAN), anti-Scl70 e anti-RNA polimerase III. Os pacientes com FAN apresentando padrão centromérico foram considerados positivos para anticentrômero.

Os resultados da capilaroscopia periungueal foram obtidos a partir dos exames realizados rotineiramente no seguimento ambulatorial. Os laudos foram revisados e categorizados em dois grupos: padrão SD e não SD (incluindo padrão normal ou microangiopatia inespecífica).

Por fim, com base nas informações coletadas durante a entrevista, nos exames laboratoriais, complementares e na revisão de prontuário, foi verificado se os participantes preenchem os critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2013 (25) para ES, considerando-se elegíveis aqueles com escore ≥ 9 pontos.

4.4 Avaliação oximétrica

Após as etapas iniciais de avaliação clínica, procedeu-se à aferição do IP, realizada por meio de um oxímetro portátil (modelo OX-06 HC261, Multilaser™- Figura

1). Os pacientes permaneceram sentados, em posição confortável, com o braço direito relaxado e a mão apoiada sobre a coxa para garantir estabilidade durante a mensuração. Os oxímetros foram posicionados nos dedos indicador e médio da mão direita, sendo o dispositivo mantido na mesma posição por três minutos. No momento da aferição, nenhum dos pacientes apresentava esmalte. Em casos de reabsorção de falange distal, o exame foi realizado apenas no dedo com segmento íntegro (indicador ou médio) disponível para posicionamento do sensor. O maior valor estável obtido de IP ao longo desse período foi registrado para análise. O sinal foi considerado detectável quando havia registro de curva pulsátil e leitura de saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e/ou frequência cardíaca (FC) em pelo menos um dos dedos. Na ausência de detecção em ambos os locais, o exame foi classificado como indetectável e atribuído valor zero.

Pacientes que apresentavam fenômeno de Raynaud ativo no momento do exame foram excluídos. Considerou-se fenômeno de Raynaud ativo a presença de alteração clínica de coloração (palidez, cianose e/ou hiperemia reacional) em qualquer um dos dedos de ambas as mãos, não se restringindo aos dígitos utilizados para a aferição do índice de perfusão. As avaliações ocorreram em ambiente ambulatorial, respeitando as condições rotineiras de atendimento clínico, sem controle térmico artificial do ambiente. Como a coleta de dados se estendeu de setembro de 2023 a agosto de 2024, as aferições contemplaram as diferentes estações do ano.

Figura 1: Oxímetro de pulso 2 pilhas AAA Multi Saúde HC261 da marca Multilaser®.



Fonte: Multilaser (2026)(37).

4.5 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software JAMOVI, versão 2.5.0, baseado na linguagem R. Para fins de análise, os pacientes incluídos no estudo, todos com diagnóstico prévio de esclerose sistêmica, foram estratificados em dois grupos conforme o padrão capilaroscópico observado: padrão SD vs. padrão não SD. As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalos interquartis (IIQ) e comparadas entre os grupos SD e não-SD pelo teste de Mann–Whitney, uma vez que não apresentaram distribuição normal, conforme avaliado pelo teste de Shapiro–Wilk e pela inspeção visual do histograma (formato assimétrico, diferença de média e mediana). As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais, sendo comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado ou, quando apropriado, pelo teste exato de Fisher (tabela 1).

A capacidade discriminatória do IP na identificação do padrão SD foi avaliada por meio da análise da curva ROC, com cálculo da área sob a curva (AUC) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) (figura 4). Foram determinados dois pontos de corte do IP: o primeiro com base no índice de Youden, que maximiza a soma entre sensibilidade e especificidade, e o segundo, definido de forma customizada, priorizando maior especificidade e mantendo sensibilidade $\geq 50\%$, com o objetivo de reduzir o número de falsos positivos e explorar a aplicabilidade clínica do IP como marcador discriminatório. A partir desses valores de corte, foram calculadas as principais medidas de desempenho diagnóstico: sensibilidade, especificidade, acurácia e razões de verossimilhança positiva (LR+) e negativa (LR-).

Para investigar se o IP constitui um preditor independente do padrão SD, foram realizados modelos de regressão logística, tendo o padrão SD (presente/ausente) como variável dependente e o IP dicotomizado, conforme os pontos de corte determinados pela análise ROC, como principal variável independente (tabela 3,4,5 e 6). Embora o IP seja uma variável contínua, optou-se por sua dicotomização, visando facilitar a interpretação clínica dos resultados. Foram incluídas nos modelos multivariados as seguintes variáveis: idade e sexo (variáveis demográficas); etnia, devido à sua influência conhecida sobre as medidas de oximetria (38,39,40,41,42,43); tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus (tendo em vista de que

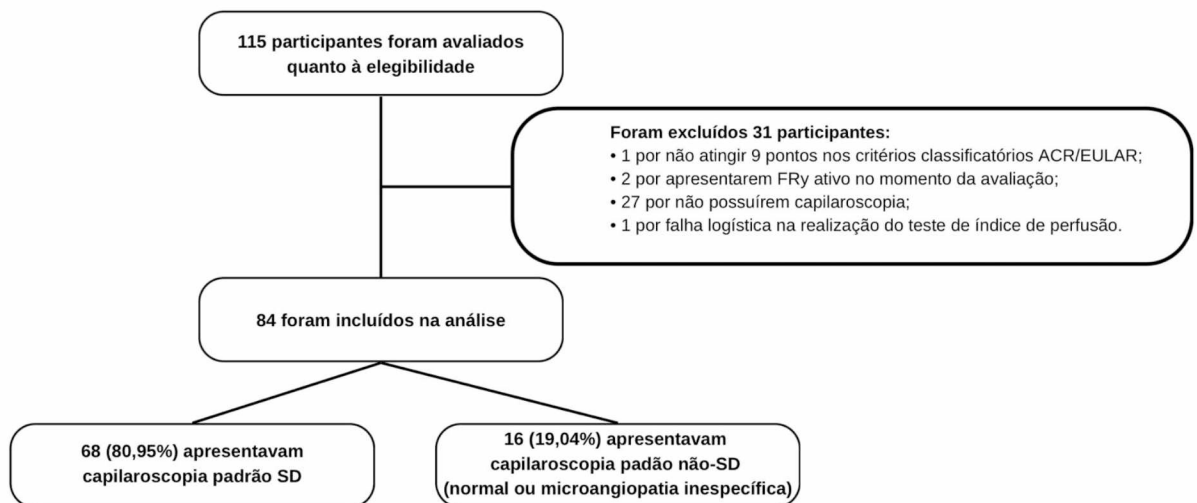
apresentou diferença significativa entre os grupos na análise univariada) e dislipidemia, em função da possível interferência desses fatores de risco ateroscleróticos na perfusão digital.

Todos os testes foram bicaudais, considerando-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

Foram inicialmente incluídos 115 participantes. Quarenta e um foram excluídos (1 por não preencher critérios ACR/EULAR 2013; 2 por fenômeno de Raynaud ativo; 27 por dados faltantes na capilaroscopia; e 1 por falha logística), resultando em amostra final de 84 pacientes com ES (Figura 1).

Figura 2: triagem, inclusão de participantes e avaliação quanto ao padrão da capilaroscopia.



Legenda: ACR/EULAR: American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology. FRy: Fenômeno de Raynaud

Entre os participantes incluídos, 68 (aproximadamente 80%) apresentaram padrão capilaroscópico SD, enquanto 16 (aproximadamente 20%) exibiram padrão não SD (normal ou microangiopatia inespecífica), proporção semelhante à descrita na literatura (80-90%) (44,45,46). A amostra foi predominantemente feminina (95,2%), com mediana de idade de 60,5 anos (IIQ: 55–68,5). A maioria era branca (61,9%), seguida de pardos (28,6%) e negros (7,1%). O fenômeno de Raynaud esteve presente em 98,8% dos casos e o subtipo clínico cutâneo limitado foi o mais frequente (77,4%),

seguido pelo difuso (15,5%) e sine escleroderma (7,1%), distribuição esperada para coortes de ES (47,48,49,50).

Entre as comorbidades, DSLP foi observada em 46,4% dos pacientes, seguida de HAS presente em 39,5% e DM em 9,5%. Tabagismo atual ou prévio foi relatado por 38,1%, e outras doenças autoimunes associadas foram identificadas em 34,5%. Na avaliação laboratorial, 53,6% apresentaram FAN com padrão centromérico, 25,5% foram positivos para anti-Scl-70 e 15% para anti-RNA polimerase III.

Na comparação entre os grupos SD e não SD, não houve diferenças significativas quanto à idade (60,5 vs. 61,5 anos), sexo (94,1% vs. 100% feminino) ou etnia (branca: 58,5% vs. 75,0%; parda: 30,9% vs. 18,8%; negra: 7,4% vs. 6,2%). As demais variáveis clínicas e laboratoriais também apresentaram distribuição semelhante entre os grupos, com exceção do DM, mais frequente no grupo não SD (25,0% vs. 5,9%; $p = 0,039$). As características demográficas, clínicas e laboratoriais, estratificadas conforme o padrão capilaroscópico, estão apresentadas na Tabela 1.

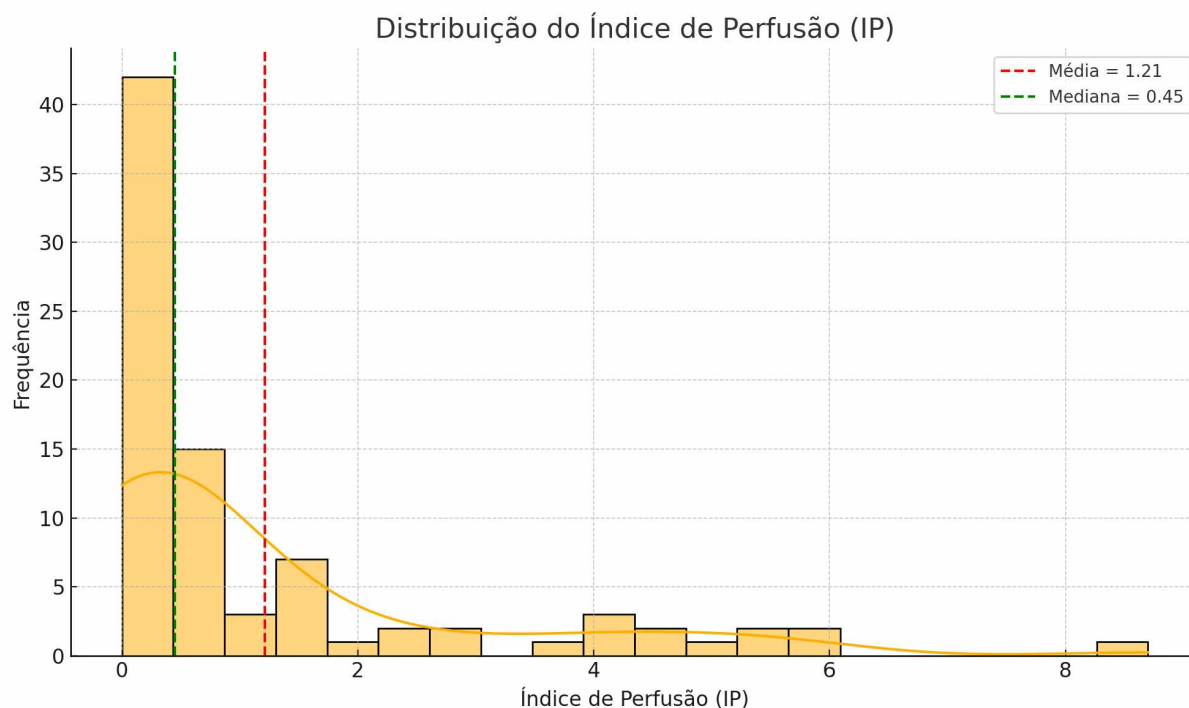
Tabela 1 – Perfil epidemiológico e clínico dos participantes, estratificado pelo padrão capilaroscópico e na amostra total.				
	Padrão SD (N=68)	Padrão não-SD (N=16)	Total (N=84)	Valor P
Idade - Mediana [Q1, Q3]	60,5 [54,7-68,0]	61,5 [57,7-71,0]	60,5 [55,0-68,5]	0,377*
Sexo feminino - n (%)	64 (94,1%)	16 (100%)	80 (95,2%)	0,733**
HAS - n (%)	26 (38,2%)	7 (43,8%)	33 (39,3%)	0,903**
DM - n (%)	4 (5,9%)	4 (25,0%)	8 (9,5%)	0,039***
Dislipidemia - n (%)	28 (41,2%)	11 (68,8%)	39 (46,4%)	0,087
Tabagismo atual ou prévio - n (%)	26 (38,2%)	6 (37,5%)	32 (38,1%)	1,0**
Outra doença autoimune - n (%)	26 (38,2%)	3 (18,8%)	29 (34,5%)	0,241***
Etnia branco - n (%)	40 (58,8%)	12 (75%)	52 (61,9%)	0,558
Etnia pardo - n (%)	21 (30,9%)	3 (18,8%)	24 (28,6%)	
Etnia negro - n (%)	5 (7,4%)	1 (6,2%)	6 (7,1%)	

Peso - Mediana [Q1, Q3]	63,0 [56,0-71,1]	71,0 [62,5-82,0]	64 [56,8-74,0]	0,082*
Altura - Mediana [Q1, Q3]	1,56 [1,50-1,62]	1,56 [1,54-1,58]	1,56 [1,51-1,62]	0,670*
IMC - Mediana [Q1, Q3]	25,7 [23,2-29,2]	27,9 [25,5-33,0]	26,1 [23,5-30,0]	0,138*
História de FRy - n (%)	67 (98,5%)	16 (100%)	83 (98,8%)	1,0**
Anticentrômero - n (%)	35 (51,5%)	10 (62,5%)	45 (53,6%)	0,605**
Anti-Sci70 - n (%)	11 (28,9%)	1 (11,1%)	12 (25,5%)	0,412***
Anti-RNA polimerase III - n (%)	5 (14,7%)	1 (16,7%)	6 (15%)	1,0***
ES cutânea limitada - n (%)	50 (73,5%)	15 (93,8%)	65 (77,4%)	0,209
ES cutânea difusa - n (%)	12 (17,6%)	1 (6,2%)	13 (15,5%)	
ES sine scleroderma - n (%)	6 (8,8%)	0 (0%)	6 (7,1%)	
Escore Rodnan (mRSS) - Mediana [Q1, Q3]	4 [2,0-8,0]	4,0 [2,0-5,0]	4,0 [2,0-7,0]	0,774*
Tempo de doença em anos- Mediana [Q1, Q3]	9,5 [6-14]	9,0 [4-13,5]	9,0 [6-14]	0,477*

Legenda: SD = padrão esclerodérmico; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; ES = esclerose sistêmica; IIQ = intervalo interquartil. Análises realizadas pelos testes de Mann–Whitney U*, qui-quadrado**, exato de Fisher***, conforme aplicável. $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa.

Na avaliação do IP da amostra total, observou-se mediana global de 0,45, com distribuição não normal (Figura 2), conforme demonstrado pelo teste de Shapiro–Wilk ($W = 0,705$; $p < 0,001$). Esses achados justificam a utilização de testes não paramétricos nas análises subsequentes. Quando os pacientes foram estratificados de acordo com o padrão capilaroscópico, observou-se que o IP foi significativamente menor no grupo SD em relação ao grupo não SD (0,4 vs. 1,4; $p = 0,012$; teste de Mann–Whitney U), refletindo menor perfusão capilar periférica entre os pacientes com padrão capilaroscópico SD (tabela 2). A distribuição gráfica apresentada na Figura 3 ilustra de forma consistente esse resultado, evidenciando valores de IP mais baixos e distribuição mais concentrada em torno de valores reduzidos no grupo SD.

Figura 3- Distribuição do Índice de Perfusão (IP) na amostra total

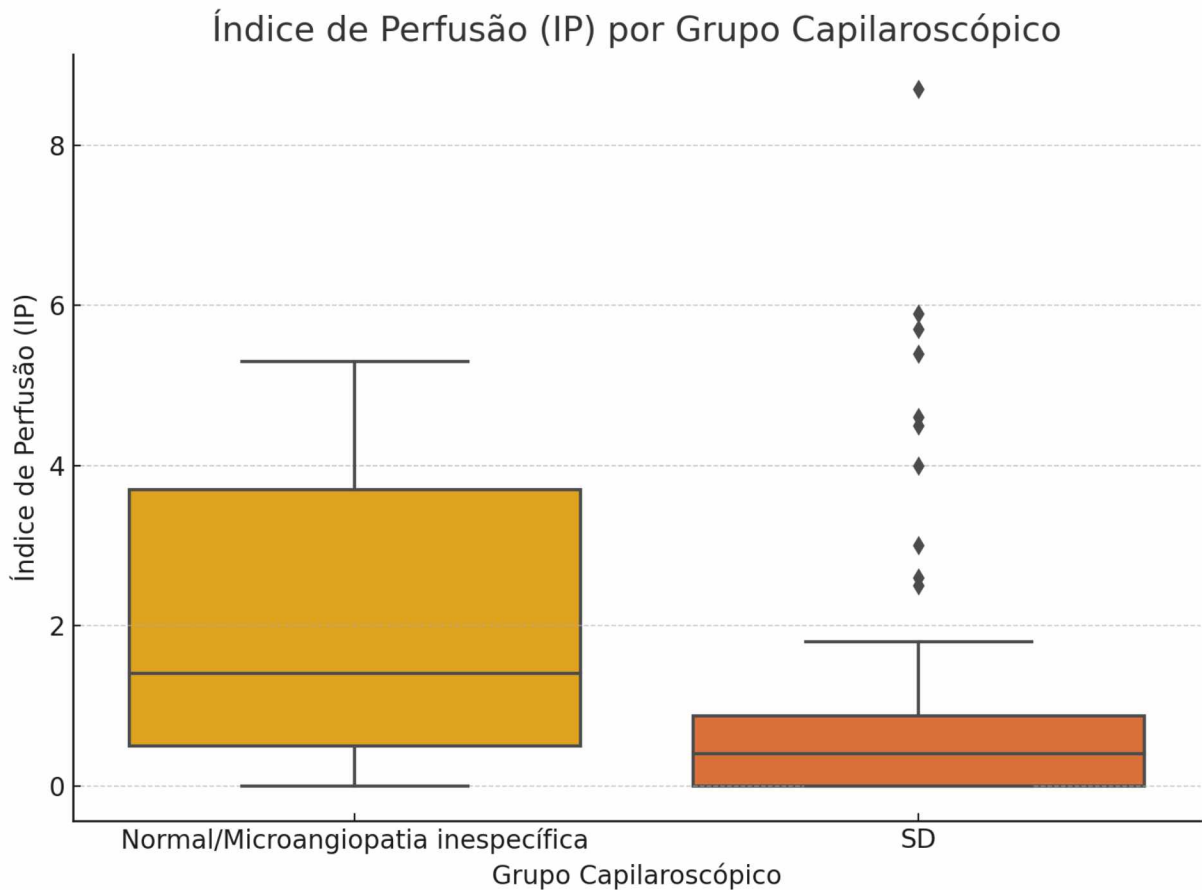


Legenda: IP = índice de perfusão. A linha vermelha tracejada indica a média; a linha verde tracejada indica a mediana. Teste de Shapiro–Wilk ($W = 0,705$; $p = 1,05 \times 10^{-11}$). $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa em relação à hipótese de normalidade.

Tabela 2 – Comparação do índice de perfusão (IP) entre pacientes com padrão capilaroscópico SD e não SD.			
	Padrão SD (N=68)	Padrão não-SD (N=16)	Valor P
IP mediana [Intervalo interquartis]	0,400 [0; 0,87]	1,40 [0,5; 3,7]	0,012

Legenda: IP = índice de perfusão; SD = padrão esclerodérmico; DP = desvio-padrão. Análise realizada pelo teste de Mann–Whitney U, considerando distribuição não normal das variáveis. $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa.

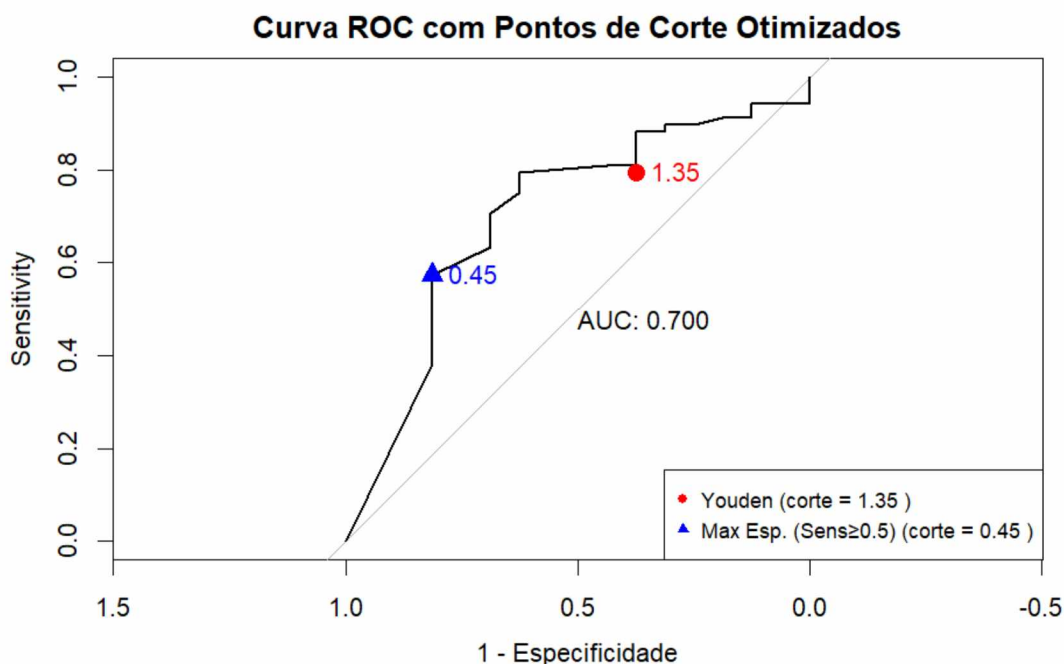
Figura 4 – Comparação do Índice de Perfusão (IP) entre os grupos capilaroscópicos por meio de gráfico *boxplot*.



Legenda: IP = índice de perfusão; SD = padrão esclerodérmico. Eixo X: grupos capilaroscópicos (0 = normal/microangiopatia inespecífica; 1 = padrão esclerodérmico). Eixo Y: valores do IP. Teste de Mann-Whitney ($U = 761,5$; $p = 0,0115$). $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa.

Diante dessa diferença significativa, foi conduzida a análise de acurácia diagnóstica do IP para identificar sua capacidade de discriminar o padrão SD. A análise ROC (Figura 4) demonstrou área sob a curva (AUC) de 0,70, indicando discriminação moderada do IP na identificação do padrão SD. O ponto de corte obtido pelo índice de Youden foi $IP = 1,35$, que representa o valor com melhor equilíbrio entre sensibilidade (79,4%) e especificidade (62,5%), resultando em acurácia de 76,1%, $LR+$ de 2,12 e $LR-$ de 0,33. Além disso, foi explorado um ponto de corte alternativo ($IP = 0,45$), definido para priorizar maior especificidade, mantendo sensibilidade superior a 50%. Esse ponto apresentou sensibilidade de 57,4%, especificidade de 81,3%, $LR+ = 3,06$, $LR- = 0,52$ e odds ratio (OR) de 5,71 (IC95%: 1,39–34,07; $p = 0,011$).

Figura 5 – Curva ROC do índice de perfusão (IP) para discriminação do padrão capilaroscópico SD.



Legenda: AUC = área sob a curva. Critério de Youden e ponto de corte customizado utilizados para determinação dos limiares discriminatórios.

Nos modelos de regressão logística multivariada, o IP manteve associação independente com o padrão SD em ambos os pontos de corte testados. Utilizando o ponto de corte de Youden ($IP \leq 1,35$), observou-se associação significativa após ajuste para idade, sexo e etnia ($p = 0,002$), bem como após ajuste adicional para fatores ateroscleróticos (HAS, DM, DSLP e tabagismo; $p = 0,002$). A variável DM também apresentou significância independente ($p = 0,011$) e um OR = 0,06 (IC95%: 0,01–0,53). (tabela 3 e 4).

Tabela 3 – Análise de regressão logística multivariada para o Índice de Perfusão $\leq 1,35$ (ponto de corte de Youden) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico, ajustada por idade, sexo e etnia

Preditores	OR (IC95%)	Valor de p

IP \leq 1,35 (corte Youden)	6,83 (2,03–22,98)	0,002
Idade (anos)	0,98 (0,92–1,04)	0,486
Sexo (masc=0, fem=1)	0,00 (0,00–Inf)	0,999
Etnia [1]	1,87 (0,40–8,73)	0,426
Etnia [2]	1,00 (0,08–12,13)	0,997

Legenda: IP = Índice de Perfusão; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; SD = padrão esclerodérmico. Regressão logística multivariada com variável dependente: presença de padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD). Valores expressos como OR, IC95% e valor de p. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Etnia 1 = pardo; Etnia 2 = negro. O modelo apresentou R^2 de Tjur = 0,17, indicando discriminação moderada.

De forma semelhante, ao empregar o ponto de corte customizado (IP \leq 0,45), o IP manteve associação significativa com o padrão SD, tanto no modelo ajustado por variáveis demográficas (idade, sexo e etnia; $p = 0,013$) quanto após ajuste por fatores ateroscleróticos (HAS, DM, DSLP e tabagismo; $p = 0,010$). Nesse último modelo, a variável DM apresentou significância marginal ($p = 0,049$) e um OR= 0,06 (IC95%: 0,01–0,53) (Tabelas 5 e 6).

Tabela 4 – Análise de regressão logística multivariada para o Índice de Perfusão \leq 1,35 (ponto de corte de Youden) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico, ajustada por hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo.

Preditor	OR (IC95%)	Valor de p
P \leq 1,35 (ponto de corte de Youden)	10,21 (2,40–43,32)	0,002
HAS ¹	1,79 (0,40–8,14)	0,449
DM ¹	0,06 (0,01–0,53)	0,011
DSLP ¹	0,52 (0,13–2,05)	0,350
Tabagismo ¹	0,81 (0,20–3,30)	0,769

Legenda: IP = índice de perfusão; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; SD = padrão esclerodérmico; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; DSLP = dislipidemia. Regressão logística multivariada com variável dependente: presença de padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD). Valores expressos como OR, IC95% e valor de p. $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa. O modelo apresentou R^2 (Tjur) = 0,23, indicando discriminação moderada. ¹Variáveis dicotômicas (referência = ausência da condição).

Tabela 5 – Análise de regressão logística multivariada para o Índice de Perfusão (IP) \leq 0,45 (ponto de corte customizado) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD), ajustada por idade, sexo e etnia

Preditores	OR (IC95%)	Valor de p
IP \leq 0,45 (ponto de corte customizado)	5,64 (1,43–22,26)	0,013
Idade (anos)	0,98 (0,93–1,04)	0,476
Sexo (masc=0, fem=1)	0,00 (0,00– ∞)	0,999
Etnia [1]	2,00 (0,46–8,79)	0,356
Etnia [2]	0,99 (0,09–11,38)	0,993

Legenda: IP = índice de perfusão; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; SD = padrão esclerodérmico. Regressão logística multivariada com variável dependente: presença de padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD). Valores expressos como OR, IC95% e valor de p. $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa. Etnia 1 = pardo; Etnia 2 = negro. O modelo apresentou R^2 (Tjur) = 0,13, indicando discriminação moderada.

Tabela 6 – Análise de regressão logística multivariada para o Índice de Perfusão (IP) \leq 0,45 (ponto de corte customizado) como preditor do padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD), ajustada por hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DSLP) e tabagismo.

Preditor	OR (IC95%)	Valor de p
IP \leq 0,45 (ponto de corte customizado)	6,69 (1,57–28,54)	0,010

HAS ¹	2,41 (0,57–10,10)	0,230
DM ¹	0,13 (0,02–0,99)	0,049
DSLPL ¹	0,41 (0,11–1,47)	0,171
Tabagismo ¹	0,65 (0,17–2,51)	0,533

Legenda: IP = índice de perfusão; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; SD = padrão esclerodérmico; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; DSLP = dislipidemia. Regressão logística multivariada com variável dependente: presença de padrão capilaroscópico esclerodérmico (SD). Valores expressos como OR, IC95% e valor de p. $p < 0,05$ indica diferença estatisticamente significativa. O modelo apresentou R^2 (Tjur) = 0,20, indicando discriminação moderada. ¹Variáveis dicotômicas (referência = ausência da condição).

Esses achados reforçam a robustez da associação entre valores reduzidos de IP e o padrão capilaroscópico SD, independentemente do ponto de corte adotado ou da presença de fatores clínicos potencialmente confundidores. Observou-se ainda que a presença de DM se associou negativamente ao padrão SD.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que valores reduzidos do IP estão fortemente associados à presença do padrão capilaroscópico SD, tanto pelo ponto de corte definido pelo índice de Youden ($IP \leq 1,35$) quanto pelo ponto de corte customizado ($IP \leq 0,45$). Essa associação manteve-se estatisticamente significativa mesmo após ajustes para variáveis demográficas e fatores clínicos potencialmente confundidores, incluindo hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo. Esses achados sugerem que o IP apresenta potencial como marcador funcional independente de disfunção microvascular em pacientes com esclerose sistêmica.

Sob a perspectiva fisiológica e metodológica, a utilidade do IP como marcador de perfusão encontra respaldo em estudos que demonstraram forte correlação entre esse índice e a perfusão cutânea mensurada diretamente por fluxometria Doppler a laser (20). Contudo, ainda não há um valor de corte universalmente estabelecido para definir normalidade do IP na prática clínica. Nesse contexto, o estudo de Lima et al. (36) destacou-se como o primeiro a avaliar valores de referência do IP em indivíduos saudáveis não criticamente doentes, demonstrando uma média de 2,2 ($\pm 2,0$), sem diferenças significativas associadas à presença de doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, ou ao tabagismo. Adicionalmente, os autores observaram que, em pacientes gravemente enfermos, valores de IP abaixo de 1,4 refletem perfusão periférica inadequada (36). De modo semelhante, Keller et al. (19) demonstrou um valor médio de IP de 3.5% (± 2.4) em pacientes saudáveis.

Nesse contexto, é importante esclarecer aspectos fisiológicos relacionados à interpretação do IP e à detectabilidade do sinal fotopletismográfico. O IP deriva da relação entre os componentes pulsátil e não pulsátil do sinal da PPG, refletindo predominantemente a amplitude do fluxo sanguíneo periférico (51)(52). Sua detectabilidade depende, portanto, da presença de pulsatilidade adequada, não sendo diretamente influenciada por reduções isoladas da saturação arterial de oxigênio (53)(54)(55). A hipoxemia tende a comprometer mais a acurácia da estimativa da saturação, especialmente em faixas mais baixas de SaO_2 , do que a capacidade

intrínseca de detecção do pulso (56)(57)(58). Por outro lado, falhas de leitura, perda intermitente do sinal e valores muito baixos de IP ocorrem predominantemente em cenários de hipoperfusão periférica, vasoconstrição ou baixo fluxo (18). Assim, particularmente em condições com acometimento microvascular, como a esclerose sistêmica, valores muito reduzidos de IP devem ser interpretados prioritariamente como expressão de comprometimento hemodinâmico periférico, e não como evidência direta e isolada de piora da oxigenação arterial sistêmica.

Os resultados deste estudo estão em consonância com evidências previamente descritas na literatura, nas quais medidas de perfusão digital obtidas por Doppler colorido demonstraram correlação com achados capilaroscópicos em pacientes com ES (21). Tais observações reforçam a noção de que avaliações funcionais e morfológicas da microcirculação são abordagens complementares na caracterização do acometimento vascular dessa doença. Entretanto, apesar do crescente interesse por métodos não invasivos de avaliação microvascular, há escassez de estudos que tenham investigado especificamente o IP derivado da oximetria de pulso como preditor do padrão SD à capilaroscopia, o que confere originalidade e relevância aos achados do presente estudo.

Em conjunto, esses dados sustentam a hipótese de que o IP é capaz de refletir as alterações da microcirculação periférica observadas na esclerose sistêmica, caracterizadas por remodelamento vascular progressivo, com proliferação da camada íntima, rarefação capilar e oclusão vascular. Esse processo culmina em redução da perfusão digital e perpetuação do dano microcirculatório (8).

Na análise multivariada, observou-se que o parâmetro DM apresentou significância estatística, porém com OR inferior a 1 (OR = 0,06; IC 95%: 0,01–0,53; $p = 0,011$), sugerindo uma associação inversa com o padrão SD. Esse achado, entretanto, não deve ser interpretado como um efeito protetor do DM sobre a microcirculação em pacientes com esclerose sistêmica. Associações estatísticas inversas podem decorrer de características específicas da amostra, como a baixa prevalência de DM, distribuição assimétrica entre os grupos, diferenças no perfil clínico dos pacientes diabéticos, confusão residual não totalmente capturada pelo modelo ou, ainda, interações não mensuradas. Dessa forma, trata-se de um achado

estatístico que deve ser interpretado com cautela. Ressalta-se que o IP manteve associação robusta com o padrão SD mesmo após os ajustes multivariados, reforçando que esse resultado relacionado ao DM não modifica a principal conclusão do estudo.

Do ponto de vista da performance diagnóstica, a análise da acurácia mostrou que a curva ROC apresentou AUC de 0,7, o que indica capacidade discriminatória moderada do IP para identificar o padrão SD, resultado compatível com a natureza multifatorial da perfusão cutânea e com a variabilidade fisiológica entre indivíduos. Ainda assim, a magnitude da associação para o ponto de corte customizado ($IP \leq 0,45$) foi elevada, com um OR de 5,71 (IC 95%: 1,39–34,07; $p = 0,011$), indicando que pacientes com $IP \leq 0,45$ apresentaram cerca de seis vezes mais chance de exibir padrão SD à capilaroscopia.

A análise dos pontos de corte contribui para a compreensão da aplicabilidade clínica do IP. O ponto de corte customizado ($IP \leq 0,45$), que prioriza maior especificidade e reduz falsos positivos, reforça sua utilidade como ferramenta não invasiva para avaliação da microcirculação, especialmente em contextos nos quais o exame morfológico não está disponível. Ressalta-se, contudo, que ambos os métodos avaliam dimensões distintas da microcirculação, morfológica e funcional, devendo ser interpretados de forma integrada e não substitutiva.

Apesar da robustez dos achados, algumas limitações devem ser consideradas. O delineamento transversal não permite estabelecer relações causais nem determinar a temporalidade entre a redução do IP e o desenvolvimento do padrão SD. Contudo, o objetivo principal foi explorar a associação entre essas variáveis, entendendo-as como manifestações complementares, funcional e estrutural, da vasculopatia característica da ES.

O tamanho amostral e o caráter unicêntrico também podem limitar a generalização dos achados. Além disso, as aferições foram realizadas em ambiente ambulatorial, sem controle térmico artificial. Considerando que o IP pode sofrer influência da temperatura ambiental, essa variável pode ter introduzido alguma variabilidade nas medidas. Entretanto, as avaliações ocorreram ao longo de todas as

estações do ano e refletiram as condições habituais da prática clínica, o que pode conferir maior aplicabilidade externa aos resultados.

Por fim, aspectos técnicos inerentes à oximetria, incluindo possíveis interferências relacionadas à pigmentação cutânea, devem ser considerados. Entretanto, a inclusão da variável etnia nos modelos ajustados não evidenciou efeito confundidor relevante. O uso padronizado da técnica e a consistência interna dos resultados reforçam a solidez das associações observadas.

Estudos multicêntricos com amostras maiores e seguimento longitudinal são necessários para confirmar e expandir esses achados, permitindo avaliar o valor prognóstico do IP na detecção precoce e na progressão da microangiopatia na ES.

Em síntese, os resultados indicam que a mensuração do IP é um marcador funcional independente associado ao padrão capilaroscópico SD, refletindo comprometimento microvascular e por ser uma ferramenta simples, acessível e reproduzível apresenta um potencial para ampliar a avaliação clínica de forma não invasiva e complementar aos métodos tradicionais.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o IP, mensurado por PPG, apresenta redução significativa em pacientes com ES e associa-se de forma independente ao padrão capilaroscópico SD, sugerindo que o IP pode refletir o grau de comprometimento microvascular funcional na doença. Essa relação manteve-se robusta mesmo após o ajuste para potenciais fatores de confusão, indicando que o IP expressa alterações microcirculatórias intrínsecas à fisiopatologia da ES.

A utilização da PPG por oximetria de pulso representa uma ferramenta simples, acessível e não invasiva para avaliação da perfusão periférica, com potencial para complementar a capilaroscopia na prática clínica e em pesquisas, além de se configurar como alternativa viável em locais onde o exame morfológico não está disponível. Considerando que ambos os métodos exploram dimensões distintas da microcirculação, morfológica e funcional, sua integração pode ampliar a compreensão do espectro microangiopático da ES.

Em perspectiva, estudos longitudinais são necessários para confirmar esses achados e determinar se o IP poderá atuar também como marcador prognóstico, permitindo a identificação precoce de pacientes com maior risco de progressão da doença ou de complicações vasculares. A incorporação de medidas funcionais objetivas, como o IP, ao arsenal diagnóstico e de monitoramento da ES pode representar um avanço importante na abordagem personalizada da doença, favorecendo estratégias de acompanhamento mais precisas e individualizadas.

8. REFERÊNCIAS

- [1] VOLKMANN, E. R.; ANDRÉASSON, K.; SMITH, V. Systemic sclerosis. **Lancet (London, England)**, v. 401, n. 10373, p. 304–318, 28 jan. 2023.
- [2] DEL GALDO, F. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 84, n. 1, p. 29–40, jan. 2025.
- [3] DENTON, C. P.; KHANNA, D. Systemic sclerosis. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10103, p. 1685–1699, 7 out. 2017.
- [4] CUTOLO, M. et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 68, n. 10, p. 2527–2539, out. 2016.
- [5] SMITH, V. et al. Nailfold capillaroscopy. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 37, n. 1, p. 101849, mar. 2023.
- [6] ASANO, Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 2687, 19 ago. 2020.
- [7] KO, J. et al. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: The Origin of Fibrosis and Interlink with Vasculopathy and Autoimmunity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 18, p. 14287, 19 set. 2023.
- [8] PATNAIK, E. et al. Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 18, p. 14385, 21 set. 2023.
- [9] BELCH, J. et al. ESVM guidelines – the diagnosis and management of Raynaud’s phenomenon. **Vasa**, v. 46, n. 6, p. 413–423, 1 out. 2017.

- [10] CHOJNOWSKI, M. M.; FELIS-GIEMZA, A.; OLESIŃSKA, M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. **Rheumatology**, v. 54, n. 2, p. 67–72, 30 abr. 2016.
- [11] CUTOLO, M.; SMITH, V. Detection of microvascular changes in systemic sclerosis and other rheumatic diseases. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 17, n. 11, p. 665–677, nov. 2021.
- [12] MARKOUSIS-MAVROGENIS, G. et al. Raynaud phenomenon and microvasculopathy in systemic sclerosis: multi-modality imaging for diagnosis and evaluation. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 35, n. 6, p. 324–333, 1 nov. 2023.
- [13] RUARO, B. et al. Monitoring the microcirculation in the diagnosis and follow-up of systemic sclerosis patients: Focus on pulmonary and peripheral vascular manifestations. **Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)**, v. 27, n. 8, p. e12647, nov. 2020.
- [14] SMITH, V. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 3, p. 102458, mar. 2020.
- [15] MURRAY, A. K. et al. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. **Arthritis and Rheumatism**, v. 61, n. 8, p. 1103–1111, 15 ago. 2009.
- [16] RUARO, B. et al. Innovations in the Assessment of Primary and Secondary Raynaud’s Phenomenon. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 360, 2019.
- [17] WILKINSON, J. D. et al. A Multicenter Study of the Validity and Reliability of Responses to Hand Cold Challenge as Measured by Laser Speckle Contrast Imaging and Thermography: Outcome Measures for Systemic Sclerosis-Related Raynaud’s Phenomenon. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 70, n. 6, p. 903–911, jun. 2018.

- [18] COUTROT, M. et al. Perfusion index: Physical principles, physiological meanings and clinical implications in anaesthesia and critical care. **Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine**, v. 40, n. 6, p. 100964, dez. 2021.
- [19] KELLER, G. et al. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. **Critical Care (London, England)**, v. 12, n. 2, p. R37, 2008.
- [20] MAYROVITZ, H. N. Relationship Between Finger Photoplethysmographic Pulses and Skin Blood Perfusion. **Cureus**, v. 16, n. 10, p. e71035, out. 2024.
- [21] ROSATO, E. et al. In systemic sclerosis macrovascular damage of hands digital arteries correlates with microvascular damage. **Microvascular Research**, v. 82, n. 3, p. 410–415, nov. 2011.
- [22] JERJEN, R. et al. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 87, n. 5, p. 937–954, nov. 2022.
- [23] LESCOAT, A. et al. Cutaneous Manifestations, Clinical Characteristics, and Prognosis of Patients With Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: Data From the International EUSTAR Database. **JAMA Dermatology**, v. 159, n. 8, p. 837–847, 1 ago. 2023.
- [24] LAZZARONI, M.-G. et al. A Narrative Review of Pathogenetic and Histopathologic Aspects, Epidemiology, Classification Systems, and Disease Outcome Measures in Systemic Sclerosis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 64, n. 3, p. 358–377, jun. 2023.
- [25] VAN DEN HOOGEN, F. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 11, p. 1747–1755, nov. 2013.

- [26] SULLI, A. et al. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 6, p. 885–887, jun. 2008.
- [27] VANHAECKE, A. et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression? **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 61, n. 11, p. 4384–4396, 2 nov. 2022.
- [28] AVOUAC, J. et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 47, n. 1, p. 86–94, ago. 2017.
- [29] NIELSEN, S. L. Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 38, n. 8, p. 765–770, dez. 1978.
- [30] TEKIN, K. et al. Everything About Pulse Oximetry-Part 1: History, Principles, Advantages, Limitations, Inaccuracies, Cost Analysis, the Level of Knowledge About Pulse Oximeter Among Clinicians, and Pulse Oximetry Versus Tissue Oximetry. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 38, n. 9, p. 775–784, set. 2023.
- [31] FOUZAS, S.; PRIFTIS, K. N.; ANTHRACOPOULOS, M. B. Pulse oximetry in pediatric practice. **Pediatrics**, v. 128, n. 4, p. 740–752, out. 2011.
- [32] LEPPÄNEN, T. et al. Pulse Oximetry: The Working Principle, Signal Formation, and Applications. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1384, p. 205–218, 2022.
- [33] LUJAN, H. L.; DICARLO, S. E. “Seeing red” reflects hemoglobin’s saturation state: a discovery-based activity for understanding the science of pulse oximetry. **Advances in Physiology Education**, v. 46, n. 3, p. 461–467, 1 set. 2022.
- [34] SUN, X. et al. Peripheral perfusion index of pulse oximetry in adult patients: a narrative review. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n. 1, p. 457, 11 set. 2024.

- [35] AGGARWAL, A. N. et al. Impact of Fingernail Polish on Pulse Oximetry Measurements: A Systematic Review. **Respiratory Care**, v. 68, n. 9, p. 1271–1280, set. 2023.
- [36] LIMA, A. P.; BEELEN, P.; BAKKER, J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1210–1213, jun. 2002.
- [37] MULTI. **Oxímetro de Pulso 2 Pilhas AAA Multi Saúde - HC261 - Multi - Multilaser agora é Multi.** Disponível em: <<https://www.multilaser.com.br/oximetro-de-pulso-2-pilhas-aaa-multi-saude-hc261/p>>. Acesso em: 9 fev. 2026.
- [38] SJODING, M. W. et al. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 25, p. 2477–2478, 17 dez. 2020.
- [39] SEVERINGHAUS, J. W.; KELLEHER, J. F. Recent developments in pulse oximetry. **Anesthesiology**, v. 76, n. 6, p. 1018–1038, jun. 1992.
- [40] HENRY, N. R. et al. Disparities in Hypoxemia Detection by Pulse Oximetry Across Self-Identified Racial Groups and Associations With Clinical Outcomes. **Critical Care Medicine**, v. 50, n. 2, p. 204–211, 1 fev. 2022.
- [41] VALBUENA, V. S. M. et al. Racial bias and reproducibility in pulse oximetry among medical and surgical inpatients in general care in the Veterans Health Administration 2013-19: multicenter, retrospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 378, p. e069775, 6 jul. 2022.
- [42] GOTTLIEB, E. R. et al. Assessment of Racial and Ethnic Differences in Oxygen Supplementation Among Patients in the Intensive Care Unit. **JAMA internal medicine**, v. 182, n. 8, p. 849–858, 1 ago. 2022.
- [43] CROOKS, C. J. et al. Differential pulse oximetry readings between ethnic groups and delayed transfer to intensive care units. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 116, n. 1, p. 63–67, 14 fev. 2023.

- [44] GHIZZONI, C. et al. Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications. **Microvascular Research**, v. 99, p. 92–95, maio 2015.
- [45] INGEGNOLI, F. et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. **Microvascular Research**, v. 89, p. 122–128, set. 2013.
- [46] VON BIERBRAUER, A. F. et al. Intravital microscopy and capillaroscopically guided nail fold biopsy in scleroderma. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 55, n. 5, p. 305–310, maio 1996.
- [47] HUGHES, M. et al. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 16, n. 4, p. 208–221, abr. 2020.
- [48] HAQUE, A.; HUGHES, M. Raynaud's phenomenon. **Clinical Medicine (London, England)**, v. 20, n. 6, p. 580–587, nov. 2020.
- [49] NIHTYANOVA, S. I. et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 72, n. 3, p. 465–476, mar. 2020.
- [50] FRANTZ, C. et al. Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 102452, fev. 2020.
- [51] POORZARGAR, K. et al. Accuracy of pulse oximeters in measuring oxygen saturation in patients with poor peripheral perfusion: a systematic review. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 36, n. 4, p. 961–973, ago. 2022.
- [52] TALKE, P.; STAPELFELDT, C. Effect of peripheral vasoconstriction on pulse oximetry. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 20, n. 5, p. 305–309, out. 2006.
- [53] GRACE, R. F. Pulse oximetry. Gold standard or false sense of security? **The Medical Journal of Australia**, v. 160, n. 10, p. 638–644, 16 maio 1994.

- [54] MENDELSON, Y. Pulse oximetry: theory and applications for noninvasive monitoring. **Clinical Chemistry**, v. 38, n. 9, p. 1601–1607, set. 1992.
- [55] ORTEGA, R. et al. Videos in clinical medicine. Pulse oximetry. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 16, p. e33, 21 abr. 2011.
- [56] VIKNE, H. et al. Validity of pulse oximetry measures for heart rate and oxygen saturation during profound hypoxia in normobaric simulated extreme altitudes. **PloS One**, v. 20, n. 6, p. e0326674, 2025.
- [57] ELRON, E. et al. Overestimation of Oxygen Saturation Measured by Pulse Oximetry in Hypoxemia. Part 1: Effect of Optical Pathlengths-Ratio Increase. **Sensors**, v. 23, n. 3, p. 1434, jan. 2023.
- [58] HARRIS, B. U. et al. Accuracy of Pulse Oximeters Intended for Hypoxemic Pediatric Patients. **Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, v. 17, n. 4, p. 315–320, abr. 2016.