



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Medicina I

Mestrado Integrado de Medicina

Hospital de Santa Maria

Ano Lectivo 2015/2016

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Envolvimento Cardíaco na Esclerose Sistémica

A Propósito de um Caso Clínico

Aluna: Maria Margarida Fernandes Soeiro Martins Pereira

Orientador: Dra. Alba Acabado

RESUMO

A esclerose sistêmica é a doença crônica do tecido conjuntivo com maior morbidade e mortalidade associadas, ainda que se tenha conseguido alguns avanços relativamente à terapêutica nos últimos anos. Apesar de o fenômeno de Raynaud e o envolvimento da pele serem as manifestações típicas desta doença, é o atingimento de órgão que lhe confere maior gravidade, principalmente o envolvimento cardiovascular que constitui a principal causa de morte nestes doentes. Com este caso clínico procuramos chamar a atenção para o diagnóstico precoce do atingimento cardíaco na Esclerose Sistêmica como principal meio de evitar uma progressão acelerada da mesma.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, envolvimento cardíaco

ABSTRACT

Systemic Sclerosis is the chronic connective tissue disease with higher morbidity and mortality, although some progress has been achieved on treatment in recent years. Despite Raynaud phenomenon and skin involvement are the typical manifestations of this disease, is organ involvement that gives greater severity to the disease, especially cardiovascular disease which is the leading cause of death in these patients. With this clinical case we seek to draw attention to the early diagnosis of cardiac involvement in Systemic Sclerosis as the primary mean to prevent the fast progression of the disease.

Key Words: systemic sclerosis, cardiac involvement

INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistémica (ESc) ou Esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por deposição aberrante de matriz extracelular na pele e órgãos internos, aterosclerose fibrótica dos vasos periféricos e viscerais e presença de anticorpos auto-imunes em circulação.

Engloba um largo espectro de apresentações clínicas que definem a sua classificação em diversos tipos, sendo a forma difusa a com maior morbidade e mortalidade. O fenómeno de Raynaud e o espessamento cutâneo são as manifestações clínicas mais prevalentes, sendo que a progressão da doença para os órgãos internos (gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular e renal) é variável de pessoa para pessoa e relaciona-se com o prognóstico. Apesar de o atingimento pulmonar ser o mais frequente, o envolvimento cardíaco (EC) na ESc é uma complicação conhecida com um grande aumento da mortalidade associada.

O EC pode ser classificado em primário, quando é causado pelos mecanismos fisiopatológicos da doença, ou em secundário quando é decorrente da disfunção de outro órgão no contexto de ESc, principalmente pulmonar ou renal. Tem uma grande variedade de entidades clínicas associadas e o diagnóstico diferencial entre envolvimento cardíaco primário da ESc e a doença cardíaca provocado pelos normais factores de risco da população em geral é um desafio actual.

O diagnóstico precoce deste envolvimento, principalmente com recurso a métodos imagiológicos mais sofisticados, é importante. Apesar de a afecção cardíaca na ESc carecer de terapêutica específica e dirigida à sua fisiopatologia, a intervenção prévia com terapêutica sintomática pode diminuir a comorbilidade e mortalidade precoce.

Apresento o caso clínico de uma doente com diagnóstico de Esclerose Sistémica com 20 anos de evolução e Hipertensão Arterial que foi internada por síndrome coronário agudo, tendo sido identificada doença coronária por coronariografia. Discute-se a existência de envolvimento primário da ESc ou doença aterosclerótica coronária nesta doente com base nos conhecimentos científicos actuais.

CASO CLINICO

Doente do sexo feminino, 51 anos de idade, casada, natural do Cacém/Lisboa, residente em Torres Vedras, empregada de balcão.

Aos 30 anos de idade por um quadro de vasculite periungueal, fenómeno de Raynaud, “dedos em salsicha” e artrite das articulações interfalângicas das mãos com anticorpos anti-centrómero e anticorpos antinucleares positivos foi-lhe diagnosticada Esclerodermia. Nesta altura foi também diagnosticada Hipertensão Arterial (HTA).

Em 2008 foi identificado envolvimento esofágico da doença por queixas de disfagia que motivou realização de manometria esofágica que mostrou hipomobilidade esofágica com esfíncter esofágico inferior hipotónico e motilidade esofágica ineficaz.

Durante o follow-up em consulta de doenças auto-imunes e até à história actual, não foi detectado envolvimento de outro órgão, nomeadamente pulmonar ou cardíaco, através de TC Tórax, Provas de Função Respiratória e Ecocardiograma. Os anticorpos anti-Scl-70 e anti-dsDNA foram sempre negativos.

Medicada habitualmente com Colquicina 1mg/dia, Pentoxifilina 400mg 2cp/dia e Lisinopril + Hidroclorotiazida 20 + 12,5 mg 1cp/dia.

Desde 2007 pelas queixas de artrite e vasculite iniciou terapêutica com Prednisolona 5mg/dia e Azatioprina 75mg/dia (como poupador de corticóide). Após diagnóstico de envolvimento esofágico, iniciou Pantoprazol 40mg/dia, Domperidona 10mg 2-3cp/dia e Sucralfato em SOS.

Um mês antes do internamento inicia queixas de dor retroesternal tipo aperto, com irradiação cervical, desencadeada pelo esforço e com alívio em repouso. Estes episódios tornaram-se mais frequentes para esforços progressivamente menores.

No dia do internamento descreve episódio de dor retroesternal com as mesmas características, de intensidade 6/10, desencadeada após uma marcha de 200 metros, com duração de 5 minutos e alívio total após o repouso. Como sintomas acompanhantes teve dispneia, náuseas e vômito alimentar, negando existência de diaforese ou síncope. Recorre ao Serviço de Urgência, tendo ficado internada com a hipótese diagnóstica de síndrome coronário agudo.

Ao exame objectivo apresentava fácies incharacterístico com rugas de expressão adequadas à idade e telangiectasias malares, sem espessamento cutâneo ao nível do tronco e membros superiores; apirética, eupneica, normotensa, à auscultação cardíaca tinha S1 e S2 rítmicos, sem sopros ou outros extrassons, auscultação pulmonar com murmúrio vesicular presente e simétrico bilateralmente, sem ruídos adventícios; abdómen livre e indolor à palpação, sem massas ou organomegalias. Nos membros superiores destaca-se vasculite periungueal e “dedos em salsicha”, ausência de deformações articulares ou úlceras digitais. Membros inferiores sem alterações articulares ou cutâneas, sem edemas ou sinais de trombose venosa profunda. Da investigação complementar realizada salienta-se:

- Exames laboratoriais (Tabela 1), destaca-se enzimologia cardíaca negativa
- Electrocardiograma – ritmo sinusal com alterações inespecíficas da repolarização ventricular, sem sinais de isquémia aguda.
- Ecocardiograma transtorácico que concluiu existência de hipertrofia ventricular esquerda, com função sistólica normal, e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo de grau I/IV ($E/E' = 6$) observada por doppler tecidual. Restantes cavidades cardíacas sem alterações, raiz da aorta não dilatada e válvulas cardíacas sem alterações estruturais ou funcionais. Sem hipertensão pulmonar (Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar – PSAP 31mmHg), pericárdio sem alterações.

Admitido o diagnóstico de angina instável (angina em crescendo) foi submetida a coronariografia que mostrou padrão de dominância direita, tronco comum sem lesões, artéria coronária direita apenas com lesão no ramo postero-lateral em zona de calibre reduzido e não relevante e doença coronária significativa no segmento proximal da descendente anterior e do segmento médio da circunflexa, com angioplastia e implantação de dois stents ORSIRO nestes vasos, com bom resultado final.

Teve alta a D3 de internamento com indicação para manter a terapêutica de ambulatório e fazer dupla antiagregação com aspirina 100mg/dia e ticagrelor 90mg 2cp/dia durante 12 meses e posteriormente antiagregação simples *ad eternum*.

Tabela 1 Análises realizadas durante o internamento

SANGUE	D1	D2	Valores de Referência
Eritrócitos	4,99	4,68	3,6 – 5,1 x 10 ⁸ /μL
Hemoglobina	15,6	14,5	12,0 – 15,3 g/dL
Hematócrito	45,9	42,6	36 – 46 %
V. G. M.	92,1	91,1	80 – 97 fl
H. G. M.	31,3	31	27 – 33 pg
C. M. H. G.	34	34,1	31,5 – 35,5 g/dL
R. D. W.	13,9	13,9	11,5 – 14,5 CV%
Leucócitos	14210	10320	4000 – 11000 /μL
Neutrófilos	12040	5400	(1,8-6,9)%
Eosinófilos	0,01	0,12	(<0,6)%
Basófilos	0,04	0,06	(<0,2)%
Linfócitos	1,62	4,19	(1,2-3,3)%
Monócitos	0,5	0,59	(0,2-1,0)%
Plaquetas	318000	244000	150000 – 450000 /μL
Tempo de Protrombina	11,7/11,6	-	10 – 14 sec
A. P. T. T.	26,6/31	-	20 – 40 sec
INR	1,01	-	
PCR	0,54	-	< 0,5 mg/dL
Glicose	124	-	70 – 110 mg/dL
Ureia	46	-	10 – 50 mg/dL
Creatinina	0,92	-	0,5 – 1,1 mg/dL
Ácido Úrico	5,8	-	3,1 – 7,8 mg/dL
Bilirrubina	0,49	0,77	0,2 – 1,0 mg/dL
Proteínas Totais	7,5	-	6,4 – 8,2 g/dL
Albumina	5,1	-	3,2 – 4,8 g/dL
Fosfatase Alcalina	61	-	45 – 129 UL
A. S. T./T. G. O.	30	20	< 34 U/L
A. L. T./T. G. P.	37	28	10 – 49 U/L
L. D. H.	555	410	208 – 378 U/L
C. K.	233	63	33 – 211 U/L
G. G. T.	73	63	< 38 U/L
Amilase	16	-	13 – 53 U/L
Potássio	5	-	3,5 – 5,0 mmol/L
Sódio	140	-	135 – 145 mmol/L
Cloretos	103	-	95 – 110 mmol/L
Cálcio	10,3	-	8,6 – 10,2 mg/dL
Troponina I	0,02	0,03	< 0,07 ng/mL
NT pró-BNP	37	-	<450 pg/mL
Hemoglobina A1c	5,7	-	(3,8-5,8)%

Legenda: VGM – Volume Globular Médio; HGM – Hemoglobina Globular Média; CMHG – Concentração de Hemoglobina Globular Média; RDW – Índice de Distribuição Eritrocitária; APTT – Tempo de Tromboplastina Parcialmente Activada; INR – Razão Normalizada Internacional; PCR – Proteína C Reactiva; AST/TGO - Aspartate Aminotransferase/Transaminase Glutâmico-oxalacética; ALT/TGP – Alanina Aminotransferase/Transaminase Glutâmico-Pirúvica; LDH – Desidrogenase Láctica; CK – Creatina Quinase; GGT - Gama Glutamil Transpeptidase; NT pró-BNP – N-Terminal da Pró-hormona do Péptido Natriurético do tipo B; Hemoglobina A1c – Hemoglobina Glicada

DISCUSSÃO

A esclerodermia ou esclerose sistémica (ESc) é uma doença crónica do tecido conjuntivo, caracterizada por hipereactividade auto-imune com produção de anticorpos e alterações progressivas a nível vascular e do estroma, levando a microvasculopatia progressiva e síntese aberrante de proteínas da matriz extracelular nos tecidos com consequentes alterações severas a nível da pele, pulmões, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular e rins. É a doença do tecido conjuntivo com maior morbidade e mortalidade.

É mais frequente nas mulheres do que nos homens numa proporção de 3:1. Contudo, o papel das hormonas estrogénio e progesterona na etiologia da doença é desconhecido.¹

Relativamente aos mecanismos fisiopatológicos da ESc, estes ainda não são totalmente conhecidos. A ESc não é considerada uma doença hereditária, mas acredita-se que tem uma componente genética. Estudos mostram que a presença dos auto anticorpos anticentromero e antitopoisomerase I estão relacionados com alelos do complexo de histocompatibilidade major classe II¹; contudo, mutações de outros genes parecem também estar envolvidos na doença, particularmente o DNASE1L3 e VCAM1 loci, sendo que o DNASE1L3 foi associado à positividade dos anticorpos anti-centrómero e a induzir a expressão de interleucina-12.^{2 3}

Considerando esta susceptibilidade genética, existem também factores ambientais que são despoletadores da doença, nomeadamente infecções virais, poluição automóvel e anormalidades da homeostase do selenio. No que se refere às infecções virais, os agentes referenciados como podendo estar implicados são o citomegalovírus (CMV) e o parvovírus B19. Relativamente à poluição, o fumo de escape dos veículos movidos a diesel libertam nanopartículas que provocam uma resposta inflamatória e fibrótica em doentes com predisposição genética para ESc; as nanopartículas vão induzir a expressão de Interleucina-1a (IL-1a), Interleucina-9 (IL-9) e metaloproteases 2 e 9.²

A etapa final do processo imuno-inflamatório local da ESc é a activação de um constante mecanismo de reparação de tecidos, semelhante ao que acontece nas feridas da pele. É caracterizado pelo recrutamento de fibrócitos circulantes, fibroblastos existentes e os seus precursores e activação dos miofibroblastos com exagerada produção de proteínas da matriz extra celular, processo que vai ser agravado por

alterações microvasculares e redução da densidade capilar e fluxo sanguíneo que predispõem um ambiente de hipoxia. Em relação com este processo, a transição celular endotélio-mesenquima parece ter um papel fundamental neste processo e está a ser considerada como possível alvo de novas terapêuticas.⁴

Clinicamente a doença apresenta duas manifestações principais: fenómeno de Raynaud (FR) e espessamento cutâneo da pele. A prevalência de atingimento de órgãos internos varia com a gravidade da doença e a pessoa. O FR é considerado o sinal sentinela para a identificação de ESc na sua forma precoce.

Ilustração 1 Apresentações clínicas: a. Características típicas na face: telangiectasias faciais, rugas radiais com ponto de partida na boca, microstomia. b. Alterações no pigmento da pele, distrofia das unhas, esclerodactilia, alterações na cor dos dedos por vasoespasmo e calcinose (seta). c. Espessamento da pele que se estende proximalmente aos cotovelos. d. Espessamento generalizado da pele, pele seca e rarefação pilosa.⁵



O Fenómeno de Raynaud pode ocorrer em população saudável, sem nenhuma doença de base – Raynaud primário –, ou pode ser Fenómeno de Raynaud secundário a outra doença. 90% dos doentes apresentam FR como primeiro sintoma, pelo que é fundamental identificar se um doente tem FR primário ou secundário, recorrendo à combinação de videocapilaroscopia ungueal e às serologias de biomarcadores. Para além disso, é importante identificar os doentes que têm apenas FR primário mas que poderão evoluir para FR secundário a ESc, o que acontece em 13,6% dos casos.⁴

Alterações na capilaroscopia ungueal num indivíduo com FR primário consegue prever a evolução para uma doença do tecido conjuntivo em 2 anos. Estudos mostraram que a existência de dilatação capilar e ligeira redução do número de capilares representa maior probabilidade de evolução para ESc, sendo que um deles estabeleceu que diâmetros capilares acima de 30 μm poderiam representar alterações estruturais que precediam a formação de capilares gigantes (acima de 50 μm) patognômicos de padrão precoce de ESc.⁴

Em conjunto com a capilaroscopia, os anticorpos específicos Anticorpos Anti-Nucleares (ANA), Anticorpos Anti-Cardiolipina (ACA) e Anticorpos Anti-Topoisomerase I (TOPO-I) parecem ser biomarcadores fidedignos para monitorizar a evolução para ESc. Um estudo mostrou que a presença de padrão de capilaroscopia específico de ESc juntamente com anticorpos específicos positivos (anti-centromero, anti-topoisomerase II, anti-Th/To e anti-RNA polimerase III) num grupo com FR tinha um valor preditivo de 79% em prever que pacientes iriam desenvolver ESc no futuro; por outro lado, capilaroscopia normal e ausência de qualquer um destes anticorpos mostrou um valor preditivo negativo de 93%.⁴

De acordo com a classificação modificada de LeRoy e Medsger, podemos definir quatro formas de apresentação da ESc de acordo com com a extensão de pele afectada:

- Difusa: espessamento da pele estende-se proximalmente até aos cotovelos e joelhos ou pode atingir o tronco.
- Limitada: esclerose da pele confinada distalmente aos cotovelos e joelho ou à face.
- Sine Escleroderma: ausência de esclerose ao nível da pele, mas presença de fenómeno de Raynaud, tumefacção dos dedos ou um seu equivalente (úlceras digitais, capilaroscopia ungueal anormal), apresentação clínica de ESc (hipomobilidade gastrointestinal, doença pulmonar intersticial, hipertensão arterial pulmonar, crise renal esclerodérmica ou atingimento cardíaco típico) e anticorpos antinucleares específicos.
- Precoce: ausência de esclerose da pele com existência de fenómeno de raynaud com capilaroscopia ungueal anormal e/ou anticorpos específicos positivos.

Existem ainda a esclerose induzida por factores ambientais/tóxicos associada a exposição a um agente suspeito, e a síndrome de sobreposição que resulta da combinação de características clínicas de ESc e de outras doenças reumáticas, como o lúpus eritematoso sistémico, a dermatomiosite ou a artrite reumatóide.

Os critérios de diagnóstico da ESc do American College of Rheumatology (ACR) de 1980 tinham reduzida sensibilidade para os casos de ESc precoce e limitada. Novos critérios foram introduzidos em 2013, resultantes de uma colaboração entre o ACR e a European League Against Rheumatism (EULAR), tendo melhorado significativamente em termos de sensibilidade e especificidade com a introdução de telangiectasias e capilaroscopia como critérios para avaliar a existência de dano microvascular. Estes novos critérios permitem então começar o tratamento adequado à doença nesta janela de oportunidade que existe antes dos processos irreversíveis de fibrose se começarem a desenvolver.⁶

Tabela 2 Critérios para diagnóstico de ESc pela ACR/EULAR (2013)*

Item	Sub-Item	Score [‡]
Espessamento da pele dos dedos em ambas as mãos com extensão proximal às articulações metacarpofalângicas (sufficient criteria)	-	9
Espessamento da pele dos dedos (apenas considerar o score mais alto)	“Puffy fingers” Esclerodactilia dos dedos (distalmente às articulações metacarpofalângicas mas proximal às articulações proximais interfalângicas)	2 4
Lesões dos dedos (apenas considerar o score mais alto)	Úlceras digitais Cicatrizes de “pitting” digital	2 3
Telangiectasia	-	2
Capilaroscopia ungueal anormal	-	2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (score máximo é 2)	Hipertensão arterial pulmonar Doença pulmonar intersticial	2 2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Auto-anticorpos (score máximo é 3)	Anti-centrómero Anti-topoisomerase I Anti-RNA polimerase III	3

*Estes critérios são aplicáveis a qualquer doente considerado para inclusão num estudo de ESc. Os critérios não são aplicáveis a doentes com pouco espessamento da pele dos dedos ou a doentes com uma doença esclerodermia-like que explique melhor os sinais e sintomas (fibrose nefrogénica sistémica, morfeia generalizada, fascíte eosinofílica, esclerodermia diabetorum, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, lichen esclerose, doença enxerto contra hospedeiro, quiroartropatia diabética)

[‡]O score total é determinado pela soma do score máximo em cada item. Pacientes com um score ≥ 9 são diagnosticados com ESc.

Para além do FR e do envolvimento da pele, as outras complicações frequentes são úlceras digitais, associadas a grande morbilidade e envolvimento gastrointestinal em 90% dos doentes, sendo que em 10% dos casos é a manifestação inicial da doença. Os órgãos do tracto gastrointestinal mais afectados são o esófago, ânus e recto e o intestino delgado. Outras complicações menos frequentes mas com grande mortalidade associada são a hipertensão arterial pulmonar, fibrose pulmonar severa, atingimento do miocárdio e crise renal esclerodérmica.

Tem-se conseguido alguns progressos no tratamento da doença, com um melhor controlo das complicações de órgão e follow up mais sistemático, o que permite uma identificação precoce das lesões orgânicas e a instituição de terapêutica adequada. Quanto ao tratamento da fisiopatologia da doença em si, apesar de esta ainda não ser totalmente conhecida foram já identificados tipos celulares e mediadores que poderão ser utilizados como possíveis alvos terapêuticos.

Tabela 3 Abordagem prática ao doente com ESc⁵



O conceito de terapia dirigida integra três abordagens: tratamento precoce dos mecanismos da doença (activação auto-imune, inflamação, doença vascular e fibrose), tratamento das complicações a nível dos órgãos internos (hipertensão arterial pulmonar, crise esclerodérmica renal, refluxo gastroesofágico, entre outros) e a terapêutica dirigida a células e mediadores específicos, sendo que o principal objectivo é que com uma

única intervenção numa interacção celular se consiga alterar uma via celular que tenha impacto em múltiplos processos fisiopatológicos.

Tratamento combinado com imunossupressão e fármacos vasoactivos deve ser uma importante abordagem inicial à doença (tabela 3). O tratamento da afecção dermatológica e pulmonar da doença são os principais estandartes da actual prática clínica; a maioria consiste em imunossupressores também usados noutras doenças reumatológicas, tais como metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato mofetil.⁷ A eficácia destes fármacos é, no entanto, limitada. Actualmente está em estudo e expansão a utilização do transplante autólogo de células estaminais em casos refractários à terapêutica habitual, que mostrou já ter benefícios a longo prazo, apesar de mais uma vez os mecanismos não serem bem compreendidos: pensa-se que o transplante induz um restabelecimento da tolerância imunológica, mas mais estudos estão em curso. Contudo, tem uma mortalidade associada elevada que pode chegar aos 10%, facto que reflecte o desafio em submeter a quimioterapia doentes com ESc severa que podem ter afecção pulmonar e renal, o que os torna particularmente susceptíveis a complicações decorrentes da imunossupressão, fluidoterapia intensa, sépsis e toxicidade directa dos agentes quimioterapêuticos.⁷

Apesar da presença de auto anticorpos na maioria dos pacientes, a agressão endotelial/microvascular e a activação dos miofibroblastos referidas anteriormente são eventos cruciais para o desenvolvimento da fibrose e como tal são um alvo terapêutico fulcral. A proliferação descontrolada de fibroblastos está relacionada com o aumento da produção de factores de crescimento locais, nomeadamente o Factor de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β), Endotelina-1 (ET-1), Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Factor de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crescimento Fibroblástico (FGF). Tratamentos dirigidos a estes potenciais mediadores da fibrose estão a ser testados em ensaios clínicos. Destes, o mais estudado nos últimos anos foi a activação genética do TGF- β em fibroblastos, conduzindo a fibrose na pele e órgãos internos.⁸ Assim sendo, este é um alvo muito atractivo para utilização de novas terapêuticas, embora estudos já realizados com um anticorpo específico para TGF- β não tenham mostrado resultados muito eficaz em reduzir a fibrose da pele.^{7 9}

Os melhores resultados até agora são aqueles que utilizam agentes já conhecidos no tratamento de outras doenças, nomeadamente os antagonistas da acção da Interleucina-6 (IL-6) na Artrite Reumatóide.

Assim sendo, a terapia específica que está actualmente a ser activamente estudada é ⁴:

- Vascular: antagonistas dos receptores ET-1; inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE-5), inibidores da enzima conversora da angiotensina, prostaciclina
- Sistema Imunitário e/ou Processo Fibrótico: medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (“DMARDs – disease modifying anti-rheumatic drugs”) como o metotrexato, ciclosporinas ou mofetil micofenolato, biológicos como rituximab, tocilizumab ou abatacept
- Transplante autólogo de células hematopoiéticas (HSTC) e Imunoglobulinas intra-venosas (IVIG) para doentes que não respondem à terapêutica convencional
- Estudos epigenéticos com microRNAs

Tabela 4 Possíveis terapêuticas dirigidas (incluindo agentes ainda em estudo clínico)⁴

ALVOS TERAPÊUTICOS	AGENTES
Imunidade/Inflamação	
CD-20	Rituximab
TNF- α	Adalimumab, infliximab, etanercept
CD80/CD86	Abatacept
IL-6	Tocilizumab
IL-2R α	Basiliximab
IL-1	Riloncept
BLYS	Belimumab
LFS1/ICAM1	Efalizumab
CCR2	MLM-1202
α MSH, IL-10, CCL2	AIMSPRO (HCS)
LPA1	ACT12339
Ig	Imunoglobulina EV
Vascular	
Receptor ETA/ETB	Bosentan, Macitentan
Receptor ETA	Ambrisentan, Zibotentan
Agonista cGMP	Riociguat
Receptor agonista IP	Selexipag
Moléculas Pró-fibróticas	
c-Abl, c-Kit, PDGF	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
VEGF, PDGF, FGF	Nintedanib
TGF- β	Integrina anti- α v β 6
TGF- β 1	CAT-192, P144
TGF- β 1, β 2, β 3	GC-1008
CCN2	FG-3019
TNF- α , IL-1 β , TGF- β	Pirfenidone

Uma outra abordagem terapêutica a doentes que não respondem à medicação convencional é a administração de imunoglobulinas intravenosas, que mostrou melhorar significativamente as manifestações clínicas da doença ao nível da pele, articulações e pulmão.⁴ No entanto, o seu mecanismo de acção, tempo de administração e dosagem ainda não são completamente conhecidas, estando a decorrer estudos que investigam estes parâmetros.

Por último, os estudos epigenéticos parecem também ser uma aposta promissora em busca de um tratamento para a ESc. Aparentemente, 60% dos genes codificadores de proteínas são regulados por miRNAs, sendo que muitos destes são regulados epigeneticamente.⁴ Cada miRNA pode controlar cerca de 100 a 200 RNAs mensageiros e fazem a sua “downregulation”. Actualmente, já existe evidência do papel importante desempenhado pelos miRNAs em processos fibróticos, tanto localizados como sistémicos. Apesar de os alvos exactos da maioria destes miRNAs não serem conhecidos, sabemos que o miRNA-29 é um factor chave no desenvolvimento de fibrose. A terapia genética em animais com a restauração do miRNA-29 mostrou eficácia clínica.⁴

Concluindo, a terapêutica combinada parece ser a melhor abordagem, sendo fundamental a intervenção precoce nas manifestações da doença em doentes em risco.

No que respeita ao Envolvimento Cardíaco na ESc (tema deste trabalho final), por norma é clinicamente silenciosa por longos períodos de tempo o que se traduz no seu diagnóstico tardio, com mau prognóstico e aumento da mortalidade.

Podemos considerar que existem duas formas: o EC primário que é consequência directa dos mecanismos fisiopatológicos da doença a nível cardíaco e o EC secundário, provocado indirectamente pelo envolvimento de outro órgão, como dilatação ou hipertrofia do ventrículo direito devido a hipertensão arterial pulmonar ou disfunção provocada pelo envolvimento renal.

O EC pode estar presente nas formas difusa, limitada ou sine scleroderma da doença. Segundo a base de dados EUSTAR, os factores de risco associados com o EC são a idade, sexo masculino, doença cutânea difusa, existência de úlceras digitais e/ou miosite e a não utilização de bloqueadores de canais de cálcio.¹⁰

As manifestações mais comuns do EC primário são a regurgitação mitral, alterações da condução e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Como entidades clínicas relacionadas com este envolvimento temos miocardite, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, isquemia do miocárdio, anormalidades das artérias coronárias, pericardite e derrame pericárdico e valvulopatia.¹¹

O envolvimento pericárdico e insuficiência cardíaca são mais frequentes na forma difusa de ESc do que nas restantes e nesta apresentação os doentes desenvolvem problemas cardíacos mais precocemente, principalmente no primeiro ano após o desenvolvimento da doença.¹¹ Todas estas formas de EC podem existir tanto separada como concomitantemente.

A afecção cardíaca na ESc é considerada um factor de risco de morte independente, sendo responsável por 20% das mortes na ESc¹¹, principalmente nos primeiros 5 anos de follow-up. Segundo uma meta-análise internacional que realizou uma análise de várias variáveis ajustadas ao sexo e à idade, a mortalidade na doença aumentava com existência de envolvimento cardíaco, envolvimento renal, doença pulmonar e/ou anticorpos anti-topoisomerase I. O envolvimento cardíaco, pulmonar e renal tendem a ocorrer em simultâneo, o que era esperado considerando a estreita relação entre estes sistemas.^{12 13}

Um estudo recente com 393 doentes mostrou que 44% tinha envolvimento cardíaco. Por outro lado, e relativamente às alterações da condução, a fibrilhação auricular foi a mais frequente. O bloqueio do ramo direito, recentemente descrito como um factor preditivo de morte independente, estava presente em 6% dos doentes.¹¹

Relativamente ao enfarte agudo do miocárdio (EAM), um estudo recente mostrou que doentes com esclerose sistémica têm risco aumentado de enfarte de miocárdio até quatro vezes superior ao da população em geral e três vezes superior quando falamos de acidentes vasculares cerebrais (AVC).¹⁴ Este risco era maior no primeiro ano após o diagnóstico e, apesar de diminuir com a evolução da doença, este risco continuava aumentado até 5 anos após o diagnóstico.^{15 16}

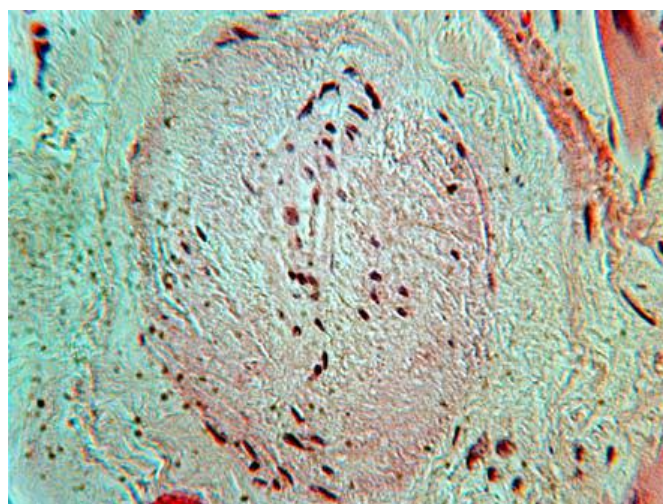
A patogénese de EC primário está relacionada com fibrose do miocárdio, vasospasmo coronário e doença arterial coronária. A evolução da doença leva a lesão endotelial das arteríolas resultando em fibrose e obliteração dos vasos. A fibrose miocárdica é a principal manifestação de EC, mas o mecanismo de alteração estrutural do músculo

cardíaco ainda não é conhecido. Uma teoria descreve o recrutamento e diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos provocado pela necrose dos cardiomiocitos; uma outra diz que a evolução da doença com permanente lesão da parede arteriolar vai provocar isquemia irreversível do miocárdio e fibrose (fenómeno de Raynaud coronário).^{17 18} Por outro lado, estudos têm observado evidência radiográfica de aterosclerose na ESc e concluíram que estes doentes têm mais aterosclerose do que os grupos de controlo^{14 19 20}, apesar de outros estudos considerarem o vasospasmo como principal causa de EAM e não a presença de aterosclerose.

São diversos os mecanismos pelos quais a ESc pode provocar um aumento da incidência de EAM, tanto microvasculares como macrovasculares; contudo, qual deles é a causa primária ainda está por esclarecer.

Lesões microvasculares aumentam o stress oxidativo que predispõe ao aparecimento de aterosclerose, patologia macrovascular, e a sua maior incidência pode estabelecer a ligação entre ESc e EAM.^{14 21 22} No entanto, a patologia microvascular pode desempenhar um papel independente na fisiopatologia da doença.

Ilustração 2 Hiperplasia perivascular com deposição de tecido fibrótico num vaso coronário sem deposição de placa de ateroma mas com total oclusão do lúmen.²³



A vasculopatia associada à ESc envolve processos trombóticos crónicos que podem resultar em trombose de pequenos vasos, disfunção microvascular e fibrose da túnica íntima, levando a isquémia cardíaca e cerebral.¹⁴ Acredita-se que infiltrados celulares perivascularres com células T activadas são responsáveis pela produção e secreção de citocinas, entre elas o TGF- β , que agredem as células endoteliais e provocam um aumento da expressão de antígenios do complexo de histocompatibilidade major classes

I e II assim como do ligando da molécula de adesão intracelular 1. A produção local de TGF- β vai atrair fibroblastos para a parede dos vasos que se diferenciam em miofibroblastos que produzem colagénio e outras proteínas da matriz celular, levando a uma redução do lúmen coronário e instabilidade vasomotora. Todas estas alterações causam lesão endotelial com exposição do subendotélio e consequente agregação plaquetária e formação de trombos.^{23 24} Um estudo, embora com uma pequena amostra, demonstrou de facto a existência de coágulos sanguíneos em pequenos vasos coronários na autópsia a doentes com ESc.²⁵ Isto apoia a existência de um fenómeno de Raynaud cardíaco segundo o qual as lesões cardíacas, e possivelmente cerebrais, são causadas por eventos crónicos de isquémia-reperfusão.

O fenómeno de Raynaud coronário está também associado a vasoespasmo das artérias coronárias provocando isquémia do miocárdio com sintomas de angina e alterações da reperfusão. Acredita-se que o fenómeno de Raynaud Coronário com os eventos isquémicos associados precedem e conduzem ao desenvolvimento de fibrose^{26 27} que, com a progressão da doença, irá provocar os sintomas e alterações estruturais cardíacas: deposição aumentada de tecido fibroso ao nível do miocárdio foi encontrada em biópsias endomiocárdicas em 94% de doentes sem sinais ou sintomas de EC e/ou hipertensão pulmonar ou arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.²⁸

Em linha com esta discrepância de opiniões sobre qual a causa primária de EAM na ESc, um estudo populacional em Taiwan mostrou um aumento da frequência de EAM na ESc, em que 38,7% dos doentes que sofreram EAM tinha doença coronária, que não foi considerada como um factor de risco independente para o EAM na ESc.²⁹ Apesar de vários estudos concordarem com estas conclusões, existem outros que mostram uma prevalência aumentada de doença coronária em doentes com ESc, como por exemplo um estudo nacional realizado na Austrália.²² A controvérsia existe e pode dever-se aos diferentes critérios de inclusão nestes estudos e à dimensão da amostra de doentes utilizada.

Por outro lado, foram encontradas associações entre a presença dos auto anticorpos específicos da doença e a ocorrência de EAM ou AVC, apesar de o papel que estes desempenham na patologia destes eventos ainda não estar esclarecida. Doentes com anticorpo anticentrómero positivo têm mais eventos arteriais isquémicos (doença isquémica cardíaca, cerebrovascular e doença vascular periférica) e mais placas de

aterosclerose quando comparados com doentes anticentrómero negativo e grupo de controlo.^{14 30} Contrariamente, em doentes com antitopoisomerase I positivo eventos isquémicos foram raros. Foi ainda descrito que a rigidez da parede das carótidas é mais pronunciada na forma difusa do que na forma cutânea de ESc.³¹

Como já foi referido, apesar de não se saber se são os eventos micro ou macrovasculares a causa primária, a presença de inflamação aguda e crónica é transversal à patogénese e ocorrência de EAM e AVC. O pico de inflamação na ESc ocorre na altura do diagnóstico, quando os sintomas primeiro se manifestam, o que pode explicar o risco aumentado de EAM e de outras patologias, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar, principalmente no primeiro ano após o diagnóstico.¹⁴ Apesar deste risco diminuir discretamente nos primeiros 5 anos de doença diagnosticada, este continua significativamente elevado quando comparado com o grupo de controlo¹⁴, o que suporta que a inflamação crónica associada à doença desempenhe um papel importante nas complicações vasculares, até porque esta é um factor de risco para aterosclerose.

Todos estes dados apontam para a importância de uma vigilância rigorosa no que se refere ao envolvimento cardíaco da doença. Actualmente, apenas a combinação de ecocardiograma com doppler tecidual associada à determinação do Péptido Natriurético Cerebral anuais são geralmente propostas como follow-up. Os restantes exames complementares de diagnóstico (cateterismo cardíaco, tomografia computadorizada, ressonância magnética cardíaca) só se realizam no contexto de manifestações clínicas. A biópsia do miocárdio não é frequentemente realizada. A Sociedade Portuguesa de Reumatologia no Manual Prático de Esclerose Sistémica GEDRESIS (Grupo de Estudo de Doenças Reumáticas e Sistémicas) recomenda a realização de Electrocardiograma Simples (ECG) ou Holter e Ecocardiograma com Doppler na avaliação inicial e depois anualmente e de Cateterismo Cardíaco Direito apenas se a PSAP estimada no ecocardiograma for superior ou igual a 35 mmHg e dependendo de avaliação por cardiologista.³²

Relativamente à utilização de Doppler tecidual, e apesar de a prevalência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ser aparentemente baixa nos estudos por ecocardiograma com doppler, um estudo recente em que se estudou a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo por strain rate e doppler tecidual mostrou que hipocontractilidade estava frequentemente presente, apesar de o Doppler convencional

estar normal, o que pode indicar que o estudo apenas por ecocardiograma com Doppler pode subestimar os achados imagiológicos.^{17 33}

O ecocardiograma é o exame de imagem de primeira linha para a avaliação de EC, sendo um método não invasivo, sem desconforto para o paciente, facilmente realizado em termos técnicos, com baixo custo e largamente disponível. Contudo, pode ser completado com a realização de ressonância magnética cardíaca. A ressonância magnética cardíaca com realce tardio é bastante útil para analisar as características teciduais, detectando fibrose e inflamação em 60% dos pacientes;¹⁷ é também útil na avaliação da estrutura e função cardíacas, com uma resolução espacial elevada e com baixa variabilidade dependente do operador, pelo que é um método mais fiável que o ecocardiograma.³⁴ Assim, deve ser ponderado utilizar este método para avaliar o EC em doentes com ESc e para estratificar o risco associado à doença.

A prevalência de doença coronária documentada por angiografia é idêntica à da população geral. Contudo, um estudo identificou aterosclerose subclínica na maioria dos doentes com ESc utilizando tomografia computadorizada multicortes e outros mostraram uma reduzida capacidade de vasodilatação coronária. Apesar do envolvimento do ventrículo direito ser menos frequente e geralmente secundário a hipertensão pulmonar, um estudo mais recente com recurso a ressonância magnética cardíaca e análise por strain rate mostrou que a disfunção sistólica do ventrículo direito era mais prevalente do que se pensava.¹⁷

Já foi demonstrado que o NT-pro-BNP é um marcador sensível e específico para o diagnóstico precoce de pressão sistólica elevada na artéria pulmonar e um bom indicador no prognóstico em doentes com hipertensão arterial pulmonar. Para além do seu papel na hipertensão pulmonar, o NT-pro-BNP também é útil para detectar disfunção cardíaca: o valor deste marcador correlaciona-se inversamente com a contractilidade ventricular esquerda.^{12 35}

Ao contrário de outras complicações, o EC na ESc não tem qualquer tratamento específico. Contudo, foi observada uma menor prevalência de disfunção diastólica do VE em pacientes a fazer terapêutica com inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina, possivelmente pelos seus efeitos vasodilatadores, pelo que são utilizados em casos de insuficiência cardíaca.¹⁷

Nos casos de arritmias devem ser utilizados anti-arrítmicos: antagonistas beta e amiodarona são contraindicados em casos de ESc devido ao fenómeno de Raynaud e ao risco de fibrose pulmonar respectivamente; bloqueadores dos canais de cálcio são os fármacos de primeira linha em casos de arritmias supraventriculares com fracção de ejeção preservada, enquanto que a amlodipina pode ser utilizada em casos de fenómeno de Raynaud. Em arritmias ventriculares refractárias à medicação devem ser considerados estudos electrofisiológicos e ablação por radiofrequência. Conversores desfibriladores implantáveis devem ser considerados nos casos mais graves de arritmia e a colocação de pacemaker é o único tratamento em casos de alterações severa da condução. Por fim, e em último recurso, pode considerar-se o transplante cardíaco.¹⁷

Tanto os bloqueadores de canais de cálcio como os inibidores da enzima conversora da angiotensina mostraram melhorar a isquémia do miocárdio em estudos de curta duração. Contudo, o uso de bloqueadores de canais de cálcio foi um factor independente associado à disfunção do ventrículo esquerdo no estudo retrospectivo EUSTAR, enquanto que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina foi negativamente correlacionada com anormalidades diastólicas do ventrículo esquerdo.²⁶ Assim sendo, fica por esclarecer se, apesar de terem efeito benéfico na redução do vasoespasma, os bloqueadores dos canais de cálcio podem não prevenir a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, podendo até contribuir para o seu desenvolvimento.

Quanto à utilização de imunossuppressores no controlo do EC, o estudo populacional em Taiwan mostrou que embora estes sejam úteis noutras complicações da ESc, como pericardite e doença pulmonar, a utilização de penicilamina, corticoesteróides sistémicos, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato ou ciclosporina não diminui o risco de EAM.²⁹

No que se refere à doente, considerando a apresentação clínica e os critérios de diagnóstico, podemos afirmar que esta tem Sine Escleroderma, visto não ter espessamento da pele mas possuir fenómeno de Raynaud, “dedos em salsicha”, anticorpos específicos positivos e envolvimento esofágico diagnosticado.

Relativamente ao caso clínico, a etiologia da doença coronária identificada nesta doente pode levantar algumas dúvidas em relação a um EC primário da doença ou relacionada com factores de risco pré-existentes, nomeadamente a HTA e a corticoterapia e imunossupressão que podem por si só predispor ao aparecimento de aterosclerose.

Assim sendo, não se pode concluir que a ESc tem um envolvimento cardíaco associado nesta doente.

Para auxiliar no esclarecimento da etiologia do evento, podemos considerar realizar RMN Cardíaca que, como já vimos, é um método mais fiável e sensível para detectar envolvimento cardíaco na ESc. Contudo, é necessário estabelecer critérios de diagnóstico para este exame imagiológico que permita relacionar os achados com a clínica e fisiopatologia da ESc.

Por outro lado, a doente deve ter um follow-up rigoroso futuramente e ser vigiada com ecocardiograma com doppler tecidual associada à determinação do Péptido Natriurético Cerebral anualmente, tal como é recomendado pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia, de forma a avaliar futuras alterações com instituição de terapêutica adequada.

CONCLUSÃO

A ESc pode ser vista como um fenótipo de reparação tecidual desregulada e proliferação de tecido fibrótico descontrolada em vários órgãos e sistemas. Apesar dos avanços conseguidos, ainda não se conhecem todas as arestas da doença e ainda não há um tratamento eficaz. A nossa melhor arma continua a ser o diagnóstico precoce e o seguimento rigoroso da evolução da doença com instituição da terapêutica adequada, nomeadamente no sistema cardiovascular, que continua a ser a principal causa de morte na Esclerose Sistémica.

AGRADECIMENTOS

Dirijo as minhas primeiras palavras à Dr.^a Alba Acabado, orientadora deste trabalho final de mestrado. Agradeço a sua disponibilidade incondicional em esclarecer todas as dúvidas, pela ajuda na definição dos objectivos e etapas do trabalho e na revisão crítica deste trabalho e pela simpatia com que sempre me recebeu e que lhe é tão característica.

Gostaria também de agradecer ao Serviço de Medicina I, dirigido pelo Prof. Dr. Ducla Soares, por ter aceite a minha candidatura para realizar a tese nesta área.

Por último, quero expressar o meu mais profundo agradecimento à minha família, amigos e namorado, cujo apoio e motivação foram indispensáveis ao longo do curso e da realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. In: Second Edi. Mosby-Year Book; 2000.
2. Stagnaro C, Rossa A Della, Barsotti S. Systemic Sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl.91):S3-S14.
3. Zochling J, Newell F, Charlesworth JC, et al. An Immunochip-based interrogation of scleroderma susceptibility variants identifies a novel association at DNASE1L3. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):438. doi:10.1186/s13075-014-0438-8.
4. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Paolino S, Smith V. Systemic sclerosis: markers and targeted treatments. *Acta Reum Port*. 2016:1-7.
5. Derrett-Smith EC, Denton CP. Systemic sclerosis: clinical features and management. *Medicine (Baltimore)*. 2010;38(2):109-115. doi:10.1016/j.mpmed.2009.10.014.
6. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi:10.1002/art.38098.
7. Denton CP. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):S3-S7.
8. Derrett-Smith E, Dooley A, Gilbane A, Al E. Endothelial injury in a transforming growth factor β -dependent mouse model of scleroderma induces pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65 2928- 39.
9. Denton C, Merkel P, Furst D, Al E. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT- 192. *Arthritis Rheum* 2007; 56 323-33.
10. Di Cesare E, Battisti S, Di Sibio A, et al. Early assessment of sub-clinical cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) using delayed enhancement cardiac

- magnetic resonance (CE-MRI). *Eur J Radiol*. 2013;82(6):e268-e273.
doi:10.1016/j.ejrad.2013.02.014.
11. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, All. E. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2015.
doi:10.1007/s00296-015-3382-2.
 12. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(1):46-52. doi:10.1016/j.acvd.2009.06.009.
 13. Ioannidis JP a, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118(1):2-10. doi:10.1016/j.amjmed.2004.04.031.
 14. Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Am J Med*. 2015;129(3):324-331. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.037.
 15. Man A, Zhu Y, Zhang Y et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7)1188-1193.
 16. Chiang CH, Liu CJ, Huang CC et al. Systemic sclerosis and risk of ischaemic stroke: a nationwide cohort study. *Rheumatol (Oxford)* 2013;52(1)161-165.
 17. González-Cambeiro MC, Abu-Assi E, Abumuaileq RR-Y, et al. Systemic sclerosis: A rare cause of heart failure? *Rev Port Cardiol*. 2015;34(10):617.e1-e617.e5. doi:10.1016/j.repc.2015.02.005.
 18. Allanore Y KA. Heart involvement in systemic sclerosis. *Press Med* 2006;35 12 Pt 21938-42.
 19. Stafford L, Englert H, Gover J BJ. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1998;57(8)476-479.
 20. Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):2078-2090.

21. Ngian G, Sahhar J, Wicks I VDS. Cardiovascular disease in systemic sclerosis e an emerging association? *Arthritis Res Ther* 2011;13(4)237.
22. Ngian G, Sahhar J, Proudman S, Al. E. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12)1980-1983.
23. Derk CT, Jimenez SA. Acute myocardial infarction in systemic sclerosis patients: A case series. *Clin Rheumatol.* 2007;26(6):965-968. doi:10.1007/s10067-006-0211-8.
24. Jimenez SA DC (2004). Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 14037–50.
25. TN. J. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circ* 1974;50(4) 844-856.
26. Alto MD, Cuomo G, Romeo E, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis : A 3-year longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):673-680. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.10.004.
27. Kahan A. AY. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2006;45(Suppl4)iv14–7.
28. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, Ianni BM, Bonfa ES, Mady C. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003;9311–7.
29. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med.* 2013;126(11):982-988. doi:10.1016/j.amjmed.2013.06.025.
30. Nordin A, Jensen-Urstad K, Bjornadal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* 2013;15(4)R87.
31. Cheng K, Tiwari A, Boutin A, Al. E. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatol (Oxford)* 2003;42(11) 1299-1305.

32. Reumatologia SP De. Manual Prático de Esclerose Sistémica - GEDRESIS: Grupo de Estudo de Doenças Reumáticas Sistémicas. :1-78.
33. Moustafa A, Ali I. Evaluation of cardiac function in systemicsclerosis with novel echocardiographic technologies. *InternetJ Rheumatol* 2007;4(1):1.
34. Minzat BOC, Cionca C, Mihalcea I, Lupu S, Agoston-coldea L. Clinical utility of echocardiography and magnetic resonance imaging for detecting cardiac complications in Systemic Sclerosis . A case report . 2015;17(2):262-265. doi:10.11152/mu.2013.2066.172.syss.
35. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, Al. E. N-terminal brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Arthritis Rheum Dis* 2008,. doi:10.1136/ard.2008.098087.