



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TIAGO NARDI AMARAL

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA ESCLEROSE SISTÊMICA:
FREQUÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.

*NEUROPSYCHIATRIC INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: PREVALENCE
AND ASSOCIATED RISK FACTORS.*

CAMPINAS

2016

TIAGO NARDI AMARAL

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA ESCLEROSE SISTÊMICA:
FREQUÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.

*NEUROPSYCHIATRIC INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: PREVALENCE
AND ASSOCIATED RISK FACTORS.*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências na área
de concentração em Clínica Médica.

*A thesis submitted to State University of Campinas, School of
Medical Science, in partial fulfillment of the requirements for
obtaining the title of Doctor in Science, in the area of concentration
of Clinical Medicine.*

ORIENTADOR: PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO TIAGO NARDI AMARAL, E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER.

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Am13m Amaral, Tiago Nardi, 1976-
Manifestações neuropsiquiátricas na esclerose sistêmica : frequência e fatores de risco associados / Tiago Nardi Amaral. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Simone Appenzeller.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Escleroderma sistêmico. 2. Manifestações neurológicas. 3. Síndrome metabólica. I. Appenzeller, Simone, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Neuropsychiatric involvement in systemic sclerosis : prevalence and associated risk factors

Palavras-chave em inglês:

Systemic scleroderma

Neurologic manifestations

Metabolic syndrome

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

Paulo Louzada Junior

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho

Eduardo Ferreira Borba Neto

Alexandre Wagner Silva de Souza

Data de defesa: 29-02-2016

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

TIAGO NARDI AMARAL

ORIENTADOR: Profa. Dra. Simone Appenzeller

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER

2. PROF. DR. EDUARDO FERREIRA BORBA NETO

3. PROF. DR. PAULO LOUZADA JUNIOR

4. PROF. DR. ALEXANDRE WAGNER SILVA DE SOUZA

5. PROF. DR. PAULO EDUARDO NEVES FERREIRA VELHO

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 29/02/2016

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Simone Appenzeller, pela oportunidade, orientação e confiança ao longo desse projeto.

Ao Prof. Dr. João Francisco Marques Neto, pelos ensinamentos e incentivos.

A meus pais, Antonio e Denise, pelo eterno exemplo, pela compreensão diária e pelo inabalável suporte.

A minha irmã, Cristina, pela atenção e carinho constantes.

A Nadia e Nicole, pelo amor, companhia e paciência.

Aos colegas do ambulatório de reumatologia, em especial, Dra. Zoraida, Dra. Ana Paula e Dra. Juliana, pelo apoio rotineiro e pela inestimável companhia.

Aos colegas do laboratório de reumatologia, em especial a Fernando, Nailu, Aline, Mariana e Renan pela constante ajuda ao longo de todo o projeto.

Aos pacientes e voluntários, por tornarem essa pesquisa uma realidade.

Resumo

Introdução: A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença autoimune crônica caracterizada por vasculopatia, ativação imune e fibrose. O envolvimento neurológico foi, outrora, considerado raro e associado a complicações da doença. Nas últimas décadas, no entanto, prevalências maiores de alterações neuropsiquiátricas foram descritas e associações à fisiopatologia da doença foram aventadas. Estudos recentes demonstram hipofluxo cerebral e lesões hiperintensas em substância branca encefálica, sugerindo comprometimento da microcirculação. Em conformidade, eventos isquêmicos associados ao comprometimento da macrovasculatura também foram mais prevalentes na doença. No entanto, poucos são os estudos que avaliam alterações metabólicas e fatores de risco cardiovasculares na ES, com apenas um estudo quantificando a prevalência de síndrome metabólica (SM). Deste modo, ainda carece a identificação de fatores de risco para o envolvimento neurológico na ES, bem como a determinação e caracterização da SM na doença.

Objetivo: Descrever a frequência e as características do envolvimento neuropsiquiátrico e da SM na ES, determinar variáveis clínicas e imunológicas associadas a suas ocorrências e avaliar a associação entre a SM e o comprometimento neurológico na doença.

Pacientes e métodos: Foram selecionados pacientes consecutivos do ambulatório de Reumatologia do HC-UNICAMP. O envolvimento neurológico foi avaliado clinicamente e exames complementares foram realizados caso houvesse alteração clínica. Transtornos de humor e ansiedade foram avaliados pelos inventários de depressão e ansiedade de Beck. Alterações cognitivas foram pesquisadas pela Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). Atividade e gravidade da ES foram estabelecidas por meio do índice de atividade de Valentini e da escala de gravidade de Medsger. SM foi definida pelo critério diagnóstico do JIS.

Resultados: Foram incluídos 151 pacientes [134 (88,74%) mulheres] com média de idade de 50,51 ($\pm 12,43$) anos e 118 controles pareados para idade e sexo. O tempo médio de doença foi de 10,65 ($\pm 7,11$) anos. Noventa e quatro (62,25%) pacientes tinham ES limitada, 42 (27,81%) ES difusa, 12 (7,95%) ES sine scleroderma e 3 (1,99%) doença precoce. SM estava presente em 65 (43,05%) dos pacientes e 23

(19,49%) dos controles ($p < 0,001$) e foi associada a uma maior gravidade vascular da doença ($p = 0,005$). Cento e dez pacientes (72,85%) completaram a avaliação neurológica. Alterações neuropsiquiátricas estavam presentes em 92 (83,64%) pacientes. Alteração cognitiva 68/83 (81,93%) e transtornos de humor e ansiedade [81 (73,64%)] foram os envolvimento mais prevalentes. Comprometimento do sistema nervoso periférico foi identificado em 59 (53,64%) pacientes. Presença do anticorpo anti-topoisomerase I ($p = 0,03$), atividade de doença ($p = 0,04$), maior gravidade vascular ($p = 0,014$) e geral ($p = 0,02$) da doença foram associados a manifestações neuropsiquiátricas específicas. Exceto pela associação de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e alterações cognitivas ($p = 0,043$), não houve outras associações de fatores de risco para doença cardiovasculares ou de síndrome metabólica com envolvimento neuropsiquiátrico. Correlação negativa entre níveis de hemoglobina glicada ($r = -0,428$; $p = 0,002$) e escores obtidos no MoCA foi observada.

Conclusão: O envolvimento neuropsiquiátrico e a SM foram comuns em nossa amostra de pacientes. Atividade e gravidade de doença, bem como características imunológicas foram associadas a manifestações neurológicas específicas. Exceto pela presença de DM2, não houve evidência da associação de características metabólicas com o comprometimento neurológico.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, manifestações neuropsiquiátricas, síndrome metabólica.

Abstract

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by vasculopathy, immune cell activation, and fibrosis. Although once considered rare and associated to SSc manifestations (e.g. interstitial lung disease, renal crisis, and cardiovascular involvement) or secondary to therapeutic interventions, in the last decade an increased prevalence of neuropsychiatric manifestations in SSc has been described. Recent studies have disclosed altered cerebral perfusion and white matter hyperintensity lesions, suggesting microvascular compromise. Accordingly, ischemic events due to macrovascular involvement were more prevalent in SSc and atherosclerotic process was allegedly considered to be accelerated. Few studies however have focused on prevalence of traditional cardiovascular risk factors in the disease and only one study have search for metabolic syndrome (MetS) prevalence SSc.

Objective: To describe the prevalence and features of neuropsychiatric involvement and MetS in SSc as well as determine clinical, immunological and therapeutic features associated with their occurrence. Furthermore, to investigate the possible association between neuropsychiatric involvement and MetS in SSc.

Patients and Methods: Consecutive SSc patients followed at the Rheumatology Division of the State University of Campinas were selected. Central (CNS) and peripheral nervous system (PNS) involvement were clinically evaluated at each patient visit and complementary evaluation whenever clinical investigation identified any alterations. Mood and anxiety disorders were assessed by Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory. Cognitive function was evaluated using Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Disease activity and severity were established using Valentine Disease Activity Index and Medsger Disease Severity Scale, respectively. MetS was defined according to 2009 JIS diagnostic criteria. Nonparametric tests and correlation were used for statistical analysis.

Results: 151 patients [134 (88.74%) female], mean age of 50.40 (± 12.04) years and 118 age and sex matched controls followed in a primary care clinic were included in the study. SSc patients mean disease duration was 10.65 (± 7.11) years. Ninety-four (62.25%) patients had limited cutaneous SSc, 42 (27.81%) diffuse cutaneous SSc, 12 (7.95%) sine scleroderma SSc and 3 (1.99%) "early disease". Sixty-five (43.05%)

SSc patients and 23 (19.49%) had MetS ($p<0.001$) and MetS was associated with an increased vascular severity index ($p=0.005$). One hundred and ten (72.85%) patients fulfilled neurologic evaluation and 92 (83.64%) had some neuropsychiatric involvement. Cognitive impairment 68/83 (81.93%) and mood and anxiety disorders [81 (73.64%)] were the most prevalent neuropsychiatric alterations. Peripheral nervous system (PNS) compromise was identified in 59 (53.64%) patients. Anti-topoisomerase I antibody positivity ($p=0.03$), disease activity ($p=0.04$), increased vascular severity ($p=0.014$) and increased general severity ($p=0.02$) were associated to specific neuropsychiatric involvements. Apart from type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cognitive impairment ($p=0.043$) there was no other association of traditional cardiovascular risk factors or metabolic syndrome and neuropsychiatric involvement. Inverse correlation between glycated hemoglobin (HbA1c) ($r= -0,428$; $p=0,002$) MoCA scores were observed.

Conclusions: Neuropsychiatric involvement was common among the selected group of patients. Disease activity and severity as well as immunologic characteristics were associated to neurologic manifestations. Besides T2DM, no other association of metabolic features and neurologic involvement has been identified.

Key words: systemic sclerosis, neurologic manifestations, metabolic syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CA	Circunferência abdominal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CQ	Circunferência do quadril
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
ES	Esclerose sistêmica
ESSG	<i>European Scleroderma Study Group</i>
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HLA	Antígeno leucocitário humano
HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IDF	Federação Internacional de Diabetes
JIS	<i>Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity</i>
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade

LES	Lupus eritematoso sistêmico
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NCEP-ATP	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel</i>
SM	Síndrome metabólica
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4
TGF- β	Fator de transformação de crescimento- β
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VCAM-1	Molécula de adesão de célula vascular-1

	PÁG.
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVOS.....	24
4. SUJEITOS E MÉTODOS.....	25
5. RESULTADOS.....	34
Capítulo 1: Manifestações neuropsiquiátricas na ES.....	34
Capítulo 2: Prevalência e características da SM na ES.....	61
6. DISCUSSÃO GERAL.....	83
7. CONCLUSÃO.....	90
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
9. ANEXOS.....	101
a. Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	101

1. INTRODUÇÃO

Definição

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo de etiologia multifatorial não totalmente esclarecida. Seus pilares fisiopatogênicos são a vasculopatia proliferativa, a desregulação imunológica e o remodelamento e deposição anormais da matriz extracelular, que acarretam lesões vasculares principalmente de microcirculação e fibrose (1, 2). Clinicamente, apresenta-se como uma doença de expressão heterogênea e caracteriza-se por espessamento cutâneo e envolvimento de múltiplos órgãos, em especial: pulmão, coração, rim e trato gastrointestinal, que podem estar associados à presença de autoanticorpos específicos ou não (1, 3).

Histórico

Relatada pela primeira vez por Hipócrates, somente foi reconhecida como entidade clínica após sua descrição em 1753, por Carlo Curzio. Nomeada “esclerodermia” em 1832, derivado do grego “skleros” (duro) e “dermis” (pele), foi associada a maior mortalidade durante o século XIX. No entanto, somente a partir de 1924, o comprometimento de órgãos internos foi estabelecido, com a descrição de fibrose envolvendo rins, pulmões e trato gastrointestinal na necropsia de cinco pacientes. Em virtude de seu carácter sistêmico, em 1945, passou a ser denominada “esclerose sistêmica progressiva”, denominação que perdurou até 1988, quando foi sugerida a supressão do termo “progressiva”, pela carga emocional imputada aos pacientes e porque a doença nem sempre apresenta esse caráter (4).

Epidemiologia

A incidência e a prevalência da ES são muito variáveis. Dados na literatura são heterogêneos e dependem da época e área geográfica em que os estudos foram realizados. Tal variabilidade pode decorrer das mudanças de critérios diagnósticos, melhora na capacidade diagnóstica ou realmente representar uma variabilidade geográfica da doença (5).

Ao longo do tempo, uma tendência de aumento na incidência e prevalência da doença é observada. Na atualidade, a incidência estimada de ES varia de 2,3 a 22,8 casos por milhão de pessoas por ano e a sua prevalência de 30 a 300 casos por milhão de pessoas (6, 7). Enquanto o aumento da prevalência parece estar vinculado a maior sobrevivência nas últimas décadas, o maior reconhecimento da doença e seu diagnóstico mais precoce são os maiores responsáveis pelo acréscimo na incidência (7). No entanto, a obtenção de uma estimativa mais exata de incidência e prevalência da ES é difícil devido à dificuldade diagnóstica, em especial nas fases iniciais da doença (5).

A ES apresenta um predomínio no sexo feminino (3-8:1), mais marcante na idade fértil, e menor após a menopausa (2,4:1) (7). Usualmente, seus primeiros sintomas iniciam-se entre a terceira e sexta décadas de vida, sendo pouco frequente em crianças e adolescentes. Em relação à raça, um discreto predomínio em afro-descendentes é observado. Embora bem menos frequente no sexo masculino, a ES apresenta curso clínico mais agressivo em homens, onde costuma iniciar-se mais tardiamente (8).

Classificação

A ES perfaz um grupo heterogêneo de manifestações clínicas, com o comprometimento variável de múltiplos órgãos, permeados pela presença de esclerose cutânea de diferentes extensões. Sua apresentação clínica pode variar desde leve fibrose cutânea com envolvimento visceral mínimo a envolvimento cutâneo e visceral graves com rápida progressão, o que dificulta seu diagnóstico.

No intuito de facilitar o diagnóstico correto da doença, prover razoável homogeneidade a sujeitos incluídos em estudos científicos e informações prognósticas mais fidedignas, buscou-se criar critérios para classificação da ES.

Em 1980, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) publicou os critérios classificatórios preliminares para a ES, baseado em um estudo multicêntrico comparando 264 pacientes esclerodérmicos com mais de 400 pacientes com outras doenças do tecido conjuntivo (9). Estabeleceram como critério maior a presença de esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas e como critérios menores, a presença de esclerodactilia; ulcerações das polpas digitais ou reabsorção das falanges distais e fibrose nas bases pulmonares (9). Segundo esse

critério, para estabelecer o diagnóstico de ES eram necessários à presença do critério maior ou, de dois critérios menores. Apesar de não haver tentativa de diferenciação entre os subtipos principais da doença, a sensibilidade e especificidade para identificação de ES apresentadas foram de 97%, da de 98%, respectivamente. No entanto, a capacidade de detecção de formas mais leves da doença mostrou-se limitada.

Em 1988, LeRoy et al (3) propuseram a classificação da ES em limitada e difusa. Baseada na extensão do envolvimento cutâneo, essa classificação da doença visa separar pacientes com apresentações clínicas e fatores prognósticos que suplantam o acometimento da pele. Assim, o paciente portador de ES limitada apresenta apenas envolvimento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos e acima das clavículas enquanto o portador de ES difusa tem comprometimento cutâneo proximal dos membros ou do tronco em adição ao comprometimento distal descrito na forma limitada.

Além da extensão de acometimento cutâneo, outras apresentações clínicas são mais típicas de cada subtipo da doença. Na forma limitada, o ritmo lento de acometimento cutâneo, presença mais frequente de calcinose, incidência tardia de manifestações viscerais e positividade para o anticorpo anticentrômero são mais frequentes (10), enquanto, na forma difusa, são mais prevalentes a rápida progressão das alterações cutâneas, as contraturas articulares, a presença de crepitação tendínea e o comprometimento visceral precoce (como fibrose pulmonar e crise renal esclerodérmica), bem como a positividade para os anticorpos anti-topoisomerase I (anti-Scl 70) e anti-RNA polimerase III (10).

Em 2001, LeRoy e Medsger publicaram critérios reformados, visando incorporar o padrão de auto anticorpos e a capilaroscopia periungueal, na tentativa de otimizar a detecção de casos precoces de ES (11). Esse critério adicionou mais um subtipo de doença às formas ES limitada e difusa. Essa forma precoce caracteriza-se por não haver comprometimento cutâneo no momento do diagnóstico (11).

Desde então, embora vários autores tenham procurado padrões de classificação para esta doença, não se atingiu aceitação consensual da comunidade científica. Ademais, novas formas de classificação descritas, com a ES *sine scleroderma*, que se manifesta com fenômeno de Raynaud, presença de

autoanticorpos e acometimento visceral típico, sem comprometimento cutâneo (12), acabaram sobrepondo-se a formas previamente descritas.

Em 2013, com a intenção de incluir manifestações vasculares, fibróticas e imunológicas e ampliar o espectro de detecção clínica dos critérios classificatórios para ES, o *American College of Rheumatology* em conjunto com a *European League Against Rheumatism*, editaram e revisaram um novo critério, que consiste na somatória de pontos atribuídos a sinais clínicos e laboratoriais da doença (13).

As alterações consideradas para o diagnóstico da ES foram: espessamento cutâneo nas mãos, *puffy fingers*, escarificações e úlceras digitais, teleangiectasias, capilaroscopia periungueal alterada, doença intersticial pulmonar com ou sem hipertensão pulmonar, fenômeno de Raynaud e autoanticorpos característicos da doença (anti-centromero, anti-topoisomerase I e anti-RNA polimerase III). Diferentes pesos foram atribuídos a cada variável e uma somatória maior ou igual a 09 preenche os critérios classificatórios de ES (tabela 1).

Tabela 1 – Critérios classificatórios ACR/EULAR, 2013.

Item	Subitem	Escore
Espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos com extensão proximal as articulações metacarpofalangeanas	--	9
Espessamento cutâneo dos dedos (considerar apenas o maior escore)	<i>Puffy fingers</i>	2
	Esclerodactilia dos dedos (distal a metacarpofalangeanas porém proximal a interfalangeanas proximais)	4
Lesões nas pontas dos dedos (considerar apenas o maior escore)	Úlceras digitais	2
	<i>Pitting scars</i>	3
Telangectasia	--	2
Capilaroscopia periungueal anormal	--	2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença intersticial pulmonar (escore máximo de 2)	Hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença intersticial pulmonar	2
Fenômeno de Raynaud	--	3
Auto anticorpos relacionados à Esclerose Sistêmica (anticentrômero, anti-topoisomerase I, anti-RNA polimerase III) (escore máximo de 3)	Anticentrômero	3
	Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70)	
	Anti- RNA polimerase III	

Traduzido de van den Hoogen F, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747-55.

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da ES permanece desconhecida. Fatores ambientais e genéticos contribuem para susceptibilidade à doença e a sua expressão clínica. Exposição à sílica e solventes orgânicos foi associada ao desenvolvimento de ES, bem como infecções por parvovírus B19, citomegalovírus e Epstein-Barr vírus foram implicadas na etiologia da doença, porém nenhuma infecção foi consistentemente associada à patogênese da ES (1, 14). A possível relação entre ES e exposições a fatores ambientais específicos indica que determinado macroambiente possa desencadear ou modular a expressão da doença em pessoas geneticamente susceptíveis (14-16).

Entre os fatores genéticos, os polimorfismos do sistema de histocompatibilidade maior, principalmente vinculados ao HLA classe II, foram associados ao desenvolvimento da ES. Enquanto na população afro-descendente a associação da ES foi com os alelos HLA-DRB1_0804, DQA1_0501, e DQB1_0301, em caucasianos e hispânicos, os haplótipos HLA-DRB1_1104, DQA1_0501, DQB1_0301 foram associados a maior susceptibilidade à doença, e os haplótipos HLA-DRB1_0701, DQA1_0201, DQB1_0202, e DRB1_1501 conferiram proteção (17-19). O sistema HLA também foi associado ao desenvolvimento de autoanticorpos específicos, como anti-topoisomerase I (HLADPB1_1301) (17, 19), anticentrômero (HLADQB1_0501 e DQB1_26) (20) e anti-RNA polimerase III (HLA-DRB1_0404, DRB1_11, e DQB1_03) (10).

Vários outros genes foram implicados na susceptibilidade a ES, a maioria por codificar proteínas que regulam a transdução de sinais vinculados à autoimunidade e o processo inflamatório na ES, como STAT4, BANK1 e IRF-5 (1, 10).

A patogênese da ES é complexa e o conhecimento adquirido sugere que o processo patológico se origina da complexa interação entre três principais componentes: desregulação da imunidade inata e adaptativa, disfunção vascular e fibrose (10, 21).

A microangiopatia é uma característica marcante na ES. Alterações estruturais e funcionais da microcirculação podem ser detectadas precocemente em pacientes com ES (22, 23). Acredita-se que a vasculopatia seja o primeiro evento fisiopatológico (1). Sua origem ocorre após uma injúria e ativação endotelial, ambos de etiologia desconhecida (24). Aumento da expressão e elevação sérica do fator

de von Willebrand, de moléculas de adesão intercelular, da endotelina-1 e da trombomodulina corroboram essa hipótese (1, 25-27).

A ativação endotelial crônica cursa com adesão plaquetária e ativação do sistema fibrinolítico, bem como com aumento da permeabilidade vascular e adesão leucocitária a parede do vaso (1, 24). Ocorrem, então, migração e proliferação de células musculares lisas na camada íntima da vascular e ativação de fibroblastos (19). Esse processo leva a síntese e deposição de moléculas da matriz extracelular e consequente perda de elasticidade. Hiperplasia da íntima, fibrose da adventícia e redução do lúmen vascular estão presentes, causando hipóxia (1).

Devido a um desequilíbrio na neoformação vascular e um mecanismo de reparo vascular ineficiente, o estímulo causado pela hipóxia não consegue acarretar suficiente angiogênese na ES, levando a formação de capilares morfologicamente aberrantes e disfuncionais, bem como perpetuando a hipóxia tecidual (28, 29). Esse mecanismo acaba por gerar aumento da ativação do sistema imune e dos fibroblastos, aumento da produção de TGF- β e maior deposição de matrix extracelular, potencializando o ciclo vicioso (30). O TGF- β é uma citocina com participação importante na síntese de colágeno. O aumento de sua expressão foi demonstrado em amostras cutâneas e lavado bronco-alveolar na ES e seu papel de indução da síntese de glicosaminoglicanos foi comprovado em fibroblastos de pacientes com ES (31). Além da sua ação direta nos fibroblastos, o TGF- β também estimula a síntese do fator de crescimento derivado de plaquetas, um importante agente modulador da ação dos fibroblastos e indutor de sua proliferação (32). Participam também desse processo espécies reativas de oxigênio geradas pela hipóxia tecidual, que potencializam o processo inflamatório e a fibrose tecidual e os pericitos (1).

É importante notar que na ES há aumento na expressão de moléculas de adesão endoteliais e aumento da sua expressão plasmática. São exemplos as selectinas-E e P, integrinas-b, ICAM-1 e VCAM-1. Essas moléculas são fundamentais na ligação das células inflamatórias ao endotélio vascular, bem como a migração e retenção em tecidos adjacentes (33).

A ativação do sistema imune humoral e celular também é parte fundamental no processo fisiopatológico da doença, fazendo a ligação entre o evento vascular e a fibrose (1). A identificação da ativação crônica de linfócitos B e a existência de anticorpos específicos, associados à expressão fenotípica da doença demonstram a

participação no sistema humoral (34-36). A ativação oligoclonal e a transmigração de linfócitos T CD4+, bem como a produção decorrente de citocinas profibróticas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, e MCP-1) são, por sua vez, a expressão da ativação do sistema imune celular, onde predomina o perfil T *helper* tipo 2 (37-39).

O fibroblasto é a célula efetora final, responsável pelo processo de fibrose tecidual característico da doença (1). A fibrose resulta da interação de múltiplos processos complexos, concorrentes, onde um grande número de citocinas, quimiocinas, moléculas de sinalização intracelulares e fatores de crescimento estão presentes (1). Evidências apontam uma íntima interação entre a vasculopatia proliferativa, o processo inflamatório e os fibroblastos para a ocorrência da fibrose. Na ES, o fibroblasto apresenta-se constantemente hiperativado e com alterações genéticas que levam a hiperprodução de matriz extracelular (40). Ademais, parte dos fibroblastos encontra-se transdiferenciada em miofibroblastos, que contribuem para a síntese e deposição irrestritas de colágeno, principalmente dos tipos I, III e VI, além de glicosaminoglicanos e demais componentes da matriz extracelular na pele, subcutâneo e órgãos viscerais (30).

Por fim, os componentes da matriz extracelular também possuem funções ativas relacionadas à migração celular, quimiotaxia e regulação da proliferação e da diferenciação celular. A fibronectina, por exemplo, possui grande atividade quimiotática para fibroblastos e é fator de crescimento dos mesmos (41). Seu papel, juntamente com outros componentes da matriz extracelular, é importante no acúmulo de fibroblastos em processos inflamatórios (41).

Manifestações neuropsiquiátricas

Durante as últimas décadas, o comprometimento neuropsiquiátrico nas doenças autoimunes ganhou foco e importância. As características clínicas, fatores de risco e prognóstico e achados de neuroimagem evoluíram significativamente em várias doenças do colágeno, marcadamente no lúpus eritematoso sistêmico (LES) (42-44). Na ES, entretanto, a frequência e importância do comprometimento neurológico tem sido debatida. Apesar de existirem dúvidas sobre o comprometimento primário da doença sobre o sistema nervoso central e o periférico, o comprometimento do sistema autonômico foi bem documentado, assim como as alterações psiquiátricas associadas à doença (45).

Transtornos de humor e outras manifestações psiquiátricas

Estudos caracterizando as manifestações psiquiátricas em pacientes com ES ocorreram em culturas diversas e por meio de metodologias variadas, e demonstraram uma prevalência aumentada de transtornos de humor, principalmente ansiedade (25-64%) e depressão (6-77,4%) (45, 46). Distímia, fobia social, ideação suicida e ideação paranoide também foram descritas na ES, assim como transtornos da imagem corporal (69%) (46).

Sistema nervoso autônomo

Várias metodologias foram utilizadas para avaliação da atividade autonômica nos pacientes com ES. Testes cardíacos não invasivos, avaliações do trato gastrointestinal (principalmente motilidade esofágica e retal), atividade da musculatura do detrusor e reatividade pupilar e cutânea foram os principais métodos de investigação (45).

A maioria dos estudos encontrou disfunção autonômica, consistindo de hipotonia parassimpática e hipertonia simpática, que podiam ser encontradas antecedendo a fibrose de órgãos internos (45).

Sistema nervoso periférico

O envolvimento do sistema nervoso periférico tem se mostrado frequente na ES. Miopatia (50,67%), neuropatia do trigêmeo (16,52%), polineuropatia periférica (14,25%) e síndrome do túnel do carpo (6,56%) compõe a maioria das manifestações clínicas (45). A miopatia tem predomínio na musculatura proximal, com alguns relatos de miopatia paraespinal e escapular (45).

Com menor frequência, outras mononeuropatias e mononeurite múltipla, neuropatia compressiva ulnar, plexopatias braquiais e lombares e comprometimento de outros pares cranianos foram relatadas. Estudos com exames complementares ratificam a prevalência encontrada nos achados clínicos, exceto para alterações sugestivas de síndrome do túnel do carpo, onde há prevalência de até 67% (47).

Sistema nervoso central

Apesar de inicialmente considerado pouco frequente e associado a complicações da doença ou a efeitos adversos do tratamento, relatos de envolvimento do sistema nervoso central na ES vem aumentando em frequência. Clinicamente, distúrbios de cognição, cefaleia e convulsões (16-53%) estão entre os achados mais reportados na ES (48-50). Radiculopatia (5,65%), mielite transversa (3,95%) e doença cerebrovascular (6,21%), apesar de menos frequentes, também foram relatados na ES (45, 48-50).

Estudos de ressonância magnética demonstraram alta prevalência (até 70%) de lesões hiperintensas distribuídas por áreas transicionais da substância branca (51, 52), bem como evidência de áreas focais e difusas de hipoperfusão foram identificadas em estudos de SPECT (>50%) (53, 54). Outras alterações descritas em menor frequência são atrofia focal de giros corticais e indefinição da transição entre as substâncias branca e cinzenta cerebrais. Avaliações neuropatológicas desses pacientes evidenciaram alterações da estrutura e arquitetura neurônio-axonal, bem como presença de áreas de gliose focal e casos isolados de vasculite em atividade (46).

Especula-se que, ao menos em parte, estas alterações cerebrais possam decorrer de lesões oclusivas e alterações microvasculares, assim como de processo inflamatório do microambiente neuronal (51, 52).

Comorbidades

O comprometimento microvascular na ES é notório e bem documentado. Sua forma clássica de apresentação é o fenômeno de Raynaud, integrante dos novos critérios classificatórios, e, muitas vezes, a manifestação inicial da doença (13, 28, 55). A vasculopatia proliferativa e a disfunção endotelial presentes na ES são parte fundamental da fisiopatologia da doença e associadas a muitas manifestações prognósticas, como a crise renal esclerodérmica, as úlceras e necroses digitais (24, 30).

Nas últimas décadas, em sintonia com outras doenças do colágeno, estudos visando avaliar a prevalência de doenças cardiovasculares foram realizados na ES. Prevalências aumentadas de aterosclerose, doença arterial coronariana,

insuficiência arterial periférica e acidente vascular encefálico foram identificadas (56-58). No entanto, em relação a alterações lipídicas os dados são controversos. Enquanto alguns trabalhos demonstraram redução do HDL (59), aumento da relação LDL/HDL (60) e hipertrigliceridemia (61, 62), outros negaram aumento de prevalência de síndrome metabólica (SM) e alterações do colesterol (63).

2. JUSTIFICATIVA

Uma maior incidência de doenças cardiovasculares foi identificada em algumas doenças autoimunes, como LES e artrite reumatoide. A ES é uma doença cuja fisiopatologia envolve a hiper-reatividade e remodelamento vascular, com fenômenos isquêmicos clinicamente identificáveis, como o fenômeno de Raynaud. Análises de bancos de dados de ES demonstraram uma maior incidência de eventos isquêmicos coronarianos, bem como estudos com cintilografia identificaram comprometimento da circulação cerebral. Ademais, estudos recentes de ressonância magnética descrevem uma grande prevalência de lesões hiperintensas em áreas transicionais encefálicas, sugerindo comprometimento de microcirculação. No entanto, são poucos os estudos que investigaram a etiopatogenia do comprometimento circulatório em nível encefálico, não existindo completo esclarecimento de sua fisiopatologia. De maneira semelhante, a investigação da prevalência de fatores de risco metabólicos para doenças cardiovasculares na ES apresentam resultados conflitantes. Desta forma, estudos que avaliem a prevalência de fatores de risco cardiovasculares na ES e sua possível associação com as manifestações neuropsiquiátricas na ES se fazem necessários.

3. OBJETIVOS

Objetivos gerais

Determinar a frequência de manifestações neuropsiquiátricas na esclerose sistêmica e determinar fatores (autoimunes e cardiovasculares) associados a sua ocorrência.

Objetivos específicos

1. Determinar a frequência de manifestações neuropsiquiátricas na esclerose sistêmica e correlacionar com dados demográficos e características clínicas da doença.
2. Descrever a prevalência de fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares na esclerose sistêmica e correlacionar com dados demográficos e características clínicas da doença.
3. Avaliar a existência de associação entre a presença síndrome metabólica e o comprometimento neurológico na esclerose sistêmica.

4. SUJEITOS E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo transversal, aberto, com grupo controle.

Seleção de pacientes

Foram selecionados 151 pacientes consecutivos com ES, acompanhados no ambulatório de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, de novembro de 2011 e junho de 2014. O estudo foi aprovado pelo CEP da FCM – UNICAMP (CEP N° 975/2011).

CrITÉRIOS de Inclusão

Inicialmente, foram incluídos pacientes com diagnóstico de ES segundo os critérios do ACR (9), com idade superior a 18 anos e acompanhados rotineiramente nos ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, que concordaram em participar do projeto e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após a publicação dos novos critérios classificatórios da ES em 2013, elaborado pelo Colégio Americano de Reumatologia e pela Liga Europeia de Combate ao Reumatismo (13), todos os pacientes foram novamente avaliados e foram incluídos no estudo apenas aqueles que preenchiam este critério.

CrITÉRIOS de exclusão

Foram excluídos pacientes que:

1. Não tinham diagnóstico definitivo de ES segundo os critérios classificatórios da doença de 2013 elaborado pelo Colégio Americano de Reumatologia e pela Liga Europeia de Combate ao Reumatismo (N=7).

2. Apresentavam associação com outras doenças difusas do tecido conjuntivo e artrite reumatoide (N=6).
 - a. No tocante ao comprometimento miopático, aqueles pacientes que preencheram os critérios diagnósticos de Bohan e Peter para miopatia inflamatória (64, 65) foram excluídos do estudo (N=4).
3. Pacientes com hipotireoidismo descompensado e com doenças hepáticas crônicas (N=2).
4. Pacientes menores de 18 anos (N=1).

Grupo controle

O grupo controle foi constituído de 118 voluntários, atendidos em serviço de atenção primária de saúde, pareados para idade e sexo. Pacientes com doenças agudas ou crônicas que pudessem interferir na análise dos dados foram excluídos.

Termo de consentimento

Todos os pacientes e voluntários foram previamente informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (CEP N° 975/2011).

Manifestação clínica e laboratorial

No data da inclusão no estudo todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo pesquisador (TNA) para avaliar diagnóstico, atividade e gravidade de doença, manifestações neuropsiquiátricas e presença da SM.

Diagnóstico da ES

Todos os pacientes incluídos foram examinados e os dados dos prontuários foram revistos a fim de confirmar o diagnóstico de ES segundo os critérios do ACR de 1980 e classifica-los nos subtipos da doença segundo LeRoy (3, 11).

Em 2013, o Colégio Americano de Reumatologia e a Liga Europeia de Combate ao Reumatismo Avaliação estabeleceram um novo critério classificatório para a ES que consiste de variáveis clínicas e laboratoriais associadas à doença. Um total de 08 itens recebem pontuações variadas, conforme sua importância para o diagnóstico, e pontuações iguais ou maiores que nove estabelecem o diagnóstico de ES (tabela 1).

Apesar da inclusão inicial de pacientes com diagnóstico estabelecido por meio dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1980, todos os pacientes que não fecharam diagnóstico pelos critérios classificatórios de 2013 foram excluídos (N=7).

Índice de Atividade de Valentini

Em 2001, o *European Scleroderma Study Group* (ESSG) coletou dados de 290 pacientes consecutivos de 19 centros europeus e, após avaliação de especialistas, identificou variáveis que eram significativamente correlacionadas com a atividade de doença e elaborou um índice de atividade de doença. Posteriormente desse índice foi avaliado em 30 pacientes do grupo original e ficou estabelecida a sua validade para todas as formas de ES. Em 2002, a ESSG e o *Scleroderma Clinical Trials Consortium* adotaram esse índice para classificação da atividade de doença em pacientes com ES (66).

O índice de atividade de Valentini consiste de 10 variáveis, sete clínicas e três laboratoriais. A cada variável presente uma determinada pontuação é atribuída, variando de 0,5 a 2,0 (tabela 2) e a somatória desses valores determina o índice de Valentini. Entre as variáveis avaliadas, três são subjetivas, dependendo da avaliação do próprio paciente. Pontuações iguais e superiores a 3,0 indicam atividade de doença.

Tabela 2. Índice de atividade de doença de Valentini

Variável	Escore
Escore de pele de Rodnan modificado > 14	1
Escleredema	0,5
Mudança nos sintomas cutâneos no último mês	2
Necrose digital (ativa) ou úlceras ativas	0,5
Mudança nos sintomas vasculares no último mês	0,5
Artrite	0,5
Capacidade de difusão CO < 80% do previsto	0,5
Mudança nos sintomas cardiopulmonares no último mês	2
VHS > 30 mm	1,5
Hipocomplementemia	1
Total	10

Índice de Gravidade de Medsger

A gravidade da doença esclerodérmica é determinada pelos componentes de atividade atual (reversível) e pelos danos crônicos irreversíveis causados pela doença (66). Os pacientes com ES foram avaliados quanto à presença de comprometimento sistêmico. O sistema vascular periférico, o osteomuscular, a pele, o trato gastrointestinal, pulmões, coração e rins foram rotineiramente investigados.

O índice de gravidade de Medsger, que foi desenvolvido por um grupo multinacional envolvendo o Professor Thomas Medsger e o Grupo Internacional de Estudo da ES (*International SSc Study Group*) foi utilizado como escala de gravidade da doença. Esse índice consiste em nove escalas órgão-específicas

(avaliação geral, vascular periférico, pele, articulações/tendões, muscular, trato digestivo, pulmões, coração, rins) e cada sistema é pontuado separadamente, de 0 a 4, conforme a presença de alteração e sua gravidade (leve, moderada, intensa e terminal) (tabela 3).

Tabela 3. Escala de gravidade de doença de Medsger.

Escala de gravidade da doença na esclerose sistêmica	
1) Sintomas gerais 0 = Normal 1 = Perda de peso 5- 9,9 Kg / Ht 33,0-36,9 % 2 = Perda de peso 10- 14,9 Kg / Ht 29,0-32,9 % 3 = Perda de peso 15- 19,9 Kg / Ht 25,0-28,9 % 4 = Perda de peso > 20,0 Kg / Ht < 25,0 %	6) Trato Digestivo 0 = Normal 1 = Hipoperistalse do esôfago e intestino delgado 2 = Aperistalse do esôfago; necessidade de antibiótico para supercrescimento bacteriano. 3 = Sd malabsorção, pseudo-obstrução intestinal 4 = Necessidade de nutrição parenteral.
2) Vascular Periférico 0 = Normal 1 = Fenômeno de Raynaud, requerendo vasodilatadores 2 = Microulceração de polpas digitais 3 = Úlcera de polpas digitais 4 = Gangrena digital	7) Pulmões 0 = Normal 1 = Difusão CO 70-80% CVF 70-80%, fibrose pulmonar 2 = Difusão CO 50-69% CVF 50-69%, Hipertensão pulmonar leve 3 = Difusão CO < 50% CVF < 50%, Hipertensão. Pulmonar moderada a grave 4 = Necessário uso de oxigenioterapia.
3) Pele 0 = ECT 0 1 = ECT 1-14 2 = ECT 15-29 3 = ECT 30-39 4 = ECT > 40	8) Coração 0 = Normal 1 = Defeito condução ECG, FE VE 45-49% 2 = Arritmia, Aumento VD/VE, FE VE 40-44% 3 = Fração de ejeção VE < 40% 4 = Insuficiência cardíaca congestiva
4) Articulações/Tendões 0 = Distância da polpa digital-palma 0-0,9 cm 1 = Distância da polpa digital-palma 1-1,9 cm 2 = Distância da polpa digital-palma 2-3,9 cm 3 = Distância da polpa digital-palma 4-4,9 cm 4 = Distância da polpa digital-palma > 5 cm	9) Rins 0 = Normal 1 = Cr sérica 1,3 – 1,6 md/dl; Proteinúria ++ 2 = 1 = Cr sérica 1,7 – 2,9 md/dl; Proteinúria 3+/4+ 3 = 1 = Cr sérica > 3 md/dl 4 = Necessidade de diálise
5) Muscular 0 = Sem fraqueza proximal 1 = fraqueza proximal leve 2 = fraqueza proximal moderada 3 = fraqueza proximal intensa 4 = fraqueza proximal intensa, necessário auxílio Para deambulação	
Pontuação _____	Data ____/____/____.

Traduzido de Medsger TA, et al J. Reumatol 26: 2159-67, 1999 (91)

Exame neurológico

Os pacientes com ES foram avaliados por meio de exame neurológico completo realizado pelo mesmo avaliador, seguindo uma rotina pré-estabelecida e padronizada. Um questionário pré-estabelecido de sintomas envolvendo o comprometimento do sistema neurológico foi sistematicamente aplicado. Foram avaliados pares cranianos, força muscular, coordenação, reflexos superficiais e profundos, sensibilidades tátil, térmica e dolorosa, equilíbrio e marcha. Os pacientes

que apresentaram alterações em qualquer âmbito da avaliação neurológica foram submetidos à avaliação complementar para confirmação diagnóstica, conforme recomendado pelas diretriz de investigação da patologia neurológica em questão. Todos pacientes foram investigados com exames de creatinofosfoquinase para detecção de miopatia subclínica.

Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão

Os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados pelos inventários de ansiedade e depressão de Beck (BAI e BDI, respectivamente) que foram aplicados na ocasião da avaliação neurológica. Estes inventários são utilizados tanto na prática clínica quanto em pesquisas para quantificar sintomas depressivos e ansiosos e podem auxiliar no diagnóstico de transtornos de humor e de ansiedade a partir de pontos de cortes específicos.

Inventário de Ansiedade de Beck (67)

Essa escala foi desenvolvida para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade. Consiste de 21 itens que descrevem sintomas comuns em quadros de ansiedade, tanto no aspecto somático, quanto afetivo e cognitivo. O respondente é perguntado o quanto ele ou ela foram incomodados, durante a semana transcorrida, por cada sintoma variando de 0 (ausência do sintoma) a 3 (desconforto intenso). Os itens somados resultam em escore total que pode variar de 0 a 63, classificando os sintomas ansiosos em ausentes (0 a 7 pontos), leves (8 a 15), moderados (16 a 25) e graves (26 a 63).

Inventário de Depressão de Beck (68)

Este questionário consiste em 21 itens que são compostos por grupos de afirmações. Cada grupo de afirmação avalia aspectos relacionados a atitudes, sintomas e sinais encontrados em quadros depressivos, como tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho,

distúrbio de sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição de libido. Esses aspectos são avaliados sempre em relação à semana transcorrida, incluindo o dia da entrevista e a somatória da pontuação obtida em cada item totaliza o escore do teste.

A presença de sintomas depressivos foi considerada a partir do escore de 13 pontos e classificada em leve (14 a 19), moderada (20 a 28) e grave (29 a 63).

Apesar dos inventários de Beck serem instrumentos de autoaplicação, quando necessário, os itens foram lidos pelo pesquisador para os participantes visando manter os mesmos padrões de aplicação, considerando que em nossa amostra alguns dos participantes possuíam baixo nível de escolaridade.

Avaliação cognitiva

Os pacientes foram submetidos à avaliação cognitiva Montreal (MoCA) na ocasião da avaliação neurológica. O teste de MoCA é um instrumento breve de rastreio para deficiência cognitiva que acessa diferentes domínios cognitivos e que possui uma metodologia de aplicação bem determinada e rígida. Sua aplicação em outras doenças do tecido conjuntivo foi avaliada e sua eficácia comprovada, assim como em pacientes que apresentam lesões de substância branca. Atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuo-construtivas, conceituação, cálculo e orientação temporal e espacial são avaliadas. O tempo de aplicação do MoCA é de aproximadamente 10 minutos. O escore total é de 30 pontos; sendo o escore de 26 ou mais considerado normal (69). Em pacientes com tempo de escolaridade menor que 12 anos, há o acréscimo de 01 ponto ao valor obtido no teste.

Avaliação de síndrome metabólica

Dados antropométricos: Todos pacientes e controles foram avaliados quanto à circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ), peso e altura. A medição da CA foi realizada na distância média entre a crista ilíaca anterossuperior e o gradeado costal e a aferição da CQ foi realizada na altura do trocânter maior do fêmur.

A avaliação da SM foi baseada nos critérios diagnósticos de 2009 do *Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity* (JIS) (69) e comparada a critérios prévios da Organização Mundial de Saúde (70), do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)* (71) e da Federação Internacional de Diabetes (IDF). A avaliação da CA foi realizada de acordo com as recomendações do JIS para a população étnica das Américas Central e do Sul (94 cm para homem e 80 cm para mulheres) (72).

A resistência à insulina foi avaliada pelo método de HOMA (*homeostatic model assessment*). O índice de resistência à insulina HOMA1-IR foi obtido por meio da fórmula: $\text{HOMA1-IR} = \text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U/ml}) \times 0,055 \times \text{glicemia de jejum } (\text{mg/dL}) / 22,5$ (73) e o HOMA 2-IR foi calculado pelo programa HOMA Calculator v2.2.3 desenvolvido pela Universidade de Oxford e disponível no site <http://www.dtu.ox.ac.uk/HOMACalculator/> (74). Os valores para detecção de resistência à insulina e síndrome metabólica foram, respectivamente, 2,7 e 2,3 (HOMA1-IR) (73) e 1,8 e 1,4 (HOMA2-IR) (75, 76).

O programa de cálculo para o HOMA2-IR, no entanto, foi validado para níveis de glicemia e insulina variando, respectivamente, de 54,1 a 450,5 mg/dl e 2,9 a 57,6 $\mu\text{U/ml}$ (75). Portanto, pacientes com níveis de glicemia e insulina fora desta faixa (N=13) foram excluídos da análise do HOMA2-IR.

Avaliação de comorbidades

Dados clínicos obtidos dos prontuários médicos dos pacientes participantes e do grupo controle foram utilizados para caracterizar a presença de hipertensão arterial, DM e patologias tireoidianas, bem como para determinar os tratamentos prescritos. No caso de pacientes portadores de tireoidopatia, apenas aqueles com exames de controle dentro da normalidade foram avaliados.

O tempo de utilização de drogas modificadoras de doença e o tratamento atual utilizado para a ES foi catalogado, assim como a dose de corticosteroides que os pacientes utilizavam no momento da coleta dos exames séricos.

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para análise da normalidade da amostra. Variáveis demográficas e características clínicas da doença foram expressas como média e desvio padrão para as variáveis contínuas ou como frequência e porcentagem para variáveis categóricas. A mediana foi calculada para variáveis contínuas de distribuição não normal. Comparações entre os pacientes com ES e o grupo controle, e entre os pacientes com ES portadores ou não da SM foram realizadas pelo teste t-Student ou pelo teste de Mann-Whitney, para variáveis contínuas. O teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado corrigido de Pearson foram utilizados para variáveis categóricas. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significantes. Todas os foram analisados pelo software SPSS para Windows versão 12™.

5. RESULTADOS

Capítulo 1. Manifestações neuropsiquiátricas na ES. Papel de fatores de risco cardiovasculares e autoimunidade.

Title: Neuropsychiatric Involvement in Systemic Sclerosis

Authors: Tiago Nardi Amaral¹, Karina Danielle Pereira², Maria Carolina F de Souza², Fernando Augusto Peres², Ana Paula Del Rio¹, Paula Teixeira Fernandes Psy, PhD, João Francisco Marques Neto ¹, Simone Appenzeller ^{1, 2}

1. Rheumatology Division, Faculty of Medicine, State University of Campinas, Brazil

2. Rheumatology Lab, Faculty of Medicine, State University of Campinas, Brazil

Abstract

Objective: To describe the prevalence and features of neuropsychiatric involvement in SSc as well as determine clinical, immunological, metabolic and therapeutic features associated with its occurrence

Patients and Methods: Consecutive SSc patients followed at the Rheumatology Division of the State University of Campinas were selected. Central (CNS) and peripheral nervous system (PNS) involvement were clinically evaluated at each patient visit and complementary evaluation was performed as needed. Mood disorders were assessed by Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI). Cognitive function was evaluated through Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Disease activity and severity were established using Valentine Disease Activity Index and Medsger Disease Severity Scale, respectively. Nonparametric tests and correlation were used for statistical analysis.

Results: 110 patients [98 (89.09%) female] with mean age of 50.40 (± 12.04) years and mean disease duration of 11.06 (± 7.35) years were included in the study. Seventy (63.63%) patients had lcSSc, 31 (28.18%) dcSSc, 7 (6.36%) ssSSc and 2 (1.81%) early disease (lSSc). Thirty-two (29.09%) patients had active disease. Neuropsychiatric signs and symptoms were present in 92 (83.64%) patients. Cognitive impairment 68/83 (81.93%) and mood and anxiety disorders 81 (73.64%) were the most prevalent involvements. Peripheral nervous system (PNS) compromise was identified in 59 (53.64%) patients, mainly carpal tunnel syndrome [26(23.64%)] and peripheral polyneuropathy [15(13.64%)]. Beside headaches (20%) and cognitive impairment, central nervous system involvement was rare, involving seizures [2(1.82%)], ischemic stroke [1(0.91%)] and neurogenic bladder [1(0.91%)]. Anti-topoisomerase I antibody positivity ($p=0.03$), disease activity ($p=0.04$), increased vascular severity ($p=0.014$), and increased general severity ($p=0.02$) were associated with specific neuropsychiatric involvements. Type 2 diabetes mellitus was associated to cognitive dysfunction and levels of glycated hemoglobin were correlated with lower MoCA scores ($r = -0.428$; $p=0.002$).

Conclusions: Neuropsychiatric involvement was common among the selected group of patients. Disease activity and severity as well as immunologic characteristics were associated with neuropsychiatric manifestations. T2DM was associated with cognitive

impairment and an inverse correlation between glycated hemoglobin and MoCA scores was observed.

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by vasculopathy, immune cell activation, and fibrosis of the skin and internal organs (1, 2). Although a heterogeneous entity, skin involvement defines clinical subsets: limited cutaneous SSc (lcSSc), diffuse cutaneous SSc (dcSSc) and SSc sine scleroderma (ssSSc) (1, 3, 4). While in dcSSc skin involvement is extensive, in lcSSc it is limited to face and/or distal extremities (1). Besides cutaneous involvement, prevalence of inner organ involvement also varies among disease's subsets (1, 4). Raynaud phenomenon, ulcerations, arthritis and joint contractures, as well as gastroesophageal reflux may cause chronically painful symptoms (5-7). Moreover, telangiectasia and skin fibrosis incur in aesthetics changes and self-imaging deterioration (8). Pulmonary, cardiac and renal involvement, nevertheless, are the most severe organ involvements and important for SSc prognosis (9).

Although once considered rare and associated to SSc manifestations (e.g interstitial lung disease, renal crisis, and cardiovascular involvement) or secondary to therapeutic interventions, in the last two decades an increased prevalence of neuropsychiatric manifestations in SSc has been described (10). Recent studies have pointed out a high prevalence of central and peripheral nervous system lesions as well as of psychiatric symptoms in SSc, mainly depressive (6 to 77.4%) and anxiety (25 to 64%) symptoms (11). Many different predictors of depressive symptoms have been identified, such as education level, gastrointestinal tract function, overall disease severity and function and pain (5). Furthermore, body image concerns and fear of the future have been linked to psychological distress in SSc (12, 13). However, some studies have also proposed an association of depressive symptoms and vascular cerebral involvement (14, 15).

In the last decades, neuroimaging studies have identified a high prevalence (up to 70%) of hyperintensity white matter lesions (14, 15) and cerebral SPECT evaluations have disclosed focal and diffuse hypoperfusion, sometimes involving the basal ganglia (16, 17). Angiographic studies, on the other hand, rarely reported vasculitis (18, 19), vascular stenosis (20, 21) or atherosclerotic lesions (18), suggesting a central nervous system vasculopathy.

Microvascular involvement is well documented in SSc. Raynaud phenomena, digital ulcers and scleroderma renal crisis are clinical expressions of SSc vascular involvement (22, 23). Nonetheless, accelerated atherosclerosis has been suggested in SSc. Increased prevalence of coronary heart disease and peripheral artery disease have been described in SSc (24). However, studies on the prevalence of traditional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in SSc are sparse and controversial. Reduced HDL (25), increased LDL/HDL ratio (26) and hypertriglyceridemia (27, 28) have been observed, but studies sample are small and usually includes only one disease subtype. Furthermore, metabolic syndrome prevalence in SSc has not been considered to be increased in SSc patients, even though only one study has addressed the issue (29).

Up to this point, no study has focused on investigating the possible association of neuropsychiatric involvement and traditional cardiovascular risk factors, as well as metabolic syndrome. The aim of this article is to describe neuropsychiatric involvement in SSc patients and to determine clinical, immunological and therapeutic features associated with its occurrence, as well as investigate if neuropsychiatric involvement in SSc is associated to traditional cardiovascular risk factors.

Patients and Methods

Patients' selection

We screened consecutive 116 SSc patients followed in a longitudinal cohort from November/2011 to June/2014 at the Rheumatology Division of the State University of Campinas. Ethical approval was obtained through Institutional Review Board of State University of Campinas and all subjects provided written informed consent. All patients had disease onset after the age of 18 and were determined to have SSc following the 1980 ACR classification criteria (3). Patients were classified into early (ISSc), lcSSc, dcSSc and ssSSc subsets according to LeRoy and LeRoy/Medsger criteria (1, 4). Posteriorly, all subjects were submitted to the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc (30) and those who did not fulfill the 2013 criteria were excluded from the study. We also excluded SSc patients which had overlap with other connective tissue diseases, [such as systemic lupus erythematosus, inflammatory myopathies, Sjögren's syndrome, as well as rheumatoid arthritis (N=6)], uncontrolled thyroid disease.

SSc evaluation

Extensive analysis of the patient's clinical records was performed for all patients. Disease duration was established from the time the 1980 ACR classification criteria were fulfilled. All subjects were evaluated for inner organ involvements using high-resolution computer tomography of the lungs, pulmonary function test, esophagogram and echocardiogram with pulmonary arterial pressure evaluation. Disease activity and severity were evaluated using Valentine Disease Activity Index and Medsger Disease Severity Scale, respectively (31).

Neuropsychiatric evaluation

Central (CNS) and peripheral nervous system (PNS) involvement were clinically evaluated at each patient visit and complementary evaluation (magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and electroneuromyography) was performed as needed. Cognitive function was evaluated through Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and considered to be abnormal if < 26 (32).

Symptoms of mood disorders were assessed by Beck Depression Inventory (BDI) (33) and Beck Anxiety Inventory (BAI) (34), and further classified in mild, moderate, severe or absence of symptoms. BDI scores can vary from 0 to 63 points and results above 13 were considered to be positive. Patients were classified as having mild, moderate or severe depressive symptoms if BDI score was in 14 – 19, 20 – 28 and 29 – 63 intervals, respectively. BAI was classified similarly; however mild, moderate and severe symptoms were attributed to 8 – 15, 16 – 25 and 26 – 63 intervals, respectively.

Metabolic evaluation

Predefined outcome measures were collected. Patients' clinical records were analyzed for hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia diagnosis. Height, weight, waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured simultaneously to SSc clinical data and questionnaires application. Blood sample for laboratory data (total and fractions of cholesterol, fasting glucose levels, basal insulin and TSH) were obtained not more than 30 days apart from clinical evaluation.

Metabolic syndrome (MetS) was assessed using the definition recommended by the 2009 Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity (JIS) (35). Waist circumference was evaluated according to JIS recommendations for Ethnic Central and South American population (94 cm for men and 80 cm for women).

The homeostatic model assessment (HOMA) was used to identify insulin resistance. The HOMA1-IR index was obtained through the formula: $\text{HOMA1-IR} = \text{fasting plasma insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$ (36) and the HOMA2-IR index was calculated by the program HOMA Calculator v2.2.3 (37). Cut-off values applied for insulin resistance were 2.7 (HOMA1-IR) (36, 38) and 1.8 (HOMA2-IR) (38, 39). Due to the fact that HOMA is a steady state model, HOMA Calculator v2.2.3 only accepts clinically realistic values which would be seen in a fasting subject. Therefore, plasma glucose and plasma insulin levels must be between 54.1 – 450.5mg/dl and 2.9 – 57.6 $\mu\text{U/ml}$, respectively (40). Patients whose

plasma fasting glucose or plasma fasting insulin levels were outside HOMA Calculator v2.2.3 range limits (N=8) were excluded from HOMA2-IR analysis.

Statistical analysis

We performed normality tests using Shapiro-Wilk-test. Demographics and clinical characteristics are expressed as means and SDs for continuous variables or as frequencies and percentages for categorical variables. Median (interquartile range) was calculated for continuous variables not normally distributed. Comparisons between SSc patients with and without neuropsychiatric manifestations were made using Student's t-test or the Mann-Whitney test for continuous variables. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used for categorical variables. P values ≤ 0.05 were considered significant. All analyses were undertaken with SPSS statistics software, version 12.0.

Results

A total of 110 patients [98 (89.09%) female] with mean age of 50.40 (± 12.04 ; range 21.48 - 75.23) years and mean disease duration of 11.06 (± 7.35 ; range 0.5 - 43) years were included in the study. Seventy (63.63%) patients had lcSSc, 31 (28.18%) dcSSc, 7 (6.36%) ssSSc and 2 (1.81%) ISSc. Thirty-two (29.09%) patients had active disease (19 lcSSc, 10 dcSSc, 2 ssSSc and 1 ISSc). Demographic data and clinical characteristics of the SSc cohort is better described in Table 1.

Neurologic involvement

Neuropsychiatric signs and symptoms were present in 92 (83.64%) patients. Beside mood disorders [81 (73.64%)] and headache complaints [22 (20%)], neurologic involvement associated with SSc was identified in 59 (53.64%) patients (Table 2).

Peripheral nervous system

PNS involvement was observed in 59 (53.64%) SSc subjects. The most common presentation was carpal tunnel syndrome (CTS) [26 (23.64%)], followed by myopathy [18 (16.36%)] and peripheral polyneuropathy [15 (13.64) patients]. Besides CTS, fifteen events (13.64%) of mononeuropathic involvement were identified and trigeminal neuropathy was the most frequent one [7 (6.36%)]. PNS involvement was associated with anti-topoisomerase I antibody positivity ($p=0.03$), increased vascular severity in Medsger Disease Severity Scale ($p=0.014$) and to cyclophosphamide ($p=0.02$) and mycophenolate mofetil use ($p=0.01$) as well as the presence of hypothyroidism ($p=0.03$). Furthermore, a total of 20 patients had more than one PNS involvement, totalizing 80 PNS events (Table 2). Multiple PNS involvement was associated to lung ($p=0.02$) and pericardial ($p=0.015$) involvements as well as corticosteroids use ($p=0.015$). Myopathy as an isolated variable, on the other hand, was associated with disease activity ($p=0.013$), pulmonary arterial hypertension ($p=0.021$) and therapeutic corticosteroid ($p=0.003$).

Central nervous system

A total of 22 (20%) SSc patients had headache complaints. Thirteen (11.82%) had migraine and 6 (5.45%) tension type headache. In those patients, headache

episodes occurred at least once a week and invariably caused disturbances in daily life. Other CNS abnormalities consisted of seizures (generalized tonic-clonic seizures) [2 (1.82%)], ischemic stroke [1 (0.91%)] and neurogenic bladder [1 (0.91%)] and were associated with disease activity ($p=0.04$).

Apart from those CNS episodes, cognition impairment was highly prevalent. Out of 110 patients, 89 (80.91%) agreed to cognitive evaluation. Six (5.45%) patients, however, were unable to fill in MoCA questionnaire due to joint contractures. Therefore, 83 (75.45%) patients underwent MoCA test and 68/83 (81.93%) had cognitive impairment. Alterations were observed in every MoCA domain, but “delayed recall” [73/83 (87.95%)], “visuospatial/executive” [67/83 (80.72%)], “attention” [67/83 (80.72%)] and “language” [65/83 (78.31%)] fields were more frequently abnormal. Abstraction [41/83 (49.4%)], naming [39/83 (46.99%)] and orientation [14/83 (16.87%)], on the other hand, were the least compromised functions. Cognitive impairment was associated with age ($p=0.0004$), disease activity ($p=0.001$), increased general severity on Medsger Disease Severity Scale ($p=0.004$), the presence of depressive symptoms ($p=0.04$) and type 2 diabetes mellitus ($p=0.043$). No association with anxiety symptoms ($p=0.54$), medications ($p>0.07$) [including corticosteroids ($p=0.98$)], hypertension ($p=0.33$), hypothyroidism ($p=0.47$), dyslipidemia ($p=0.47$), insulin resistance ($p=0.63$) or metabolic syndrome ($p=0.84$) was identified. Nonetheless, correlations of waist/hip circumference ratio ($r= -0.286$; $p= 0.019$) and glycated hemoglobin ($r= -0.428$; $p=0.002$) were identified.

Psychiatric symptoms

Anxiety symptoms were found in 81 (73.64%) SSc patients. Moderate [18(16.36%)] and severe symptoms [35(31.82%)] were the most prevalent with a total of 53 (48.18%) patients. On the other hand, depressive symptoms were less prevalent [45(40.91%)] and mostly composed by mild symptoms [20(18.18%)]. All patients with depressive symptoms also presented anxiety features, usually moderate to severe ones [37(33.64%)].

Mood disorders symptoms were more prevalent in female ($p=0.04$) and associated with more severe interstitial lung disease (ILD) ($p=0.03$) and mycophenolate mofetil therapeutics ($p=0.001$). Other than disease activity ($p=0.05$),

the presence of concomitant symptoms of anxiety and depression were not associated with any clinical, laboratorial, therapeutic or metabolic features. Depressive symptoms were associated to anxiety symptoms ($p < 0.0001$).

Suicidal ideation was identified in 9 (8.18%) patients mainly in those with intestinal involvement ($p < 0.001$), severe ILD ($p = 0.02$) and cyclophosphamide use ($p = 0.02$). No association of mood disorders symptoms or suicidal ideation with comorbidities was found.

Cardiovascular risk factors and MetS

In our sample of SSc subjects, elevation of LDL cholesterol above 100 mg/dl was identified in 59(53.64%), while decreased HDL cholesterol was present in 46(41.82%). Thirty-nine (35.45%) SSc patients had MetS according to 2009 JIS criteria. Twenty-two patients (20%) had hypothyroidism and were adequately treated. Table 3 summarizes metabolic features in specific neurological involvement.

Only 74 patients had their basal insulin available. Insulin resistance calculated by HOMA1-IR methodology was present in 25/74(33.78%) patients. HOMA2-IR methodology, on the other hand, could be applied in 66 only patients (due to limitations of the method) and 18 (27.27%) of those had insulin resistance.

In this sample of SSc patients, hypertension, hypothyroidism, dyslipidemia, insulin resistance or metabolic syndrome were not associated to neuropsychiatric involvement. However, type 2 diabetes mellitus was associated with cognitive impairment ($p = 0.043$) and correlations of glycated hemoglobin ($r = -0.428$; $p = 0.002$) and waist/hip circumference ratio ($r = -0.286$; $p = 0.019$) and lower scores on MoCA evaluation were observed.

Discussion

Neurological involvement in SSc has once been considered a rare event, mainly consequence of SSc complications, such as hypertension, cardiopathy, pneumopathy and renal disease (10). However, in the last decades, CNS and PNS, as well as autonomic nervous system, involvement have been directly linked to SSc (11) and reported to vary from 1 to 40% (10).

Cognitive impairment was the most prevalent neuropsychiatric involvement in our study (81.93%). Previous studies have reported cognitive impairment in SSc and associated it with alterations in cerebral perfusion regulation. Mostly reports suggest a specific pattern cognitive dysfunction, namely dysexecutive syndrome (41) (42). Apart from executive functions, patients with SSc performed well in other aspects of cognitive evaluation (41, 42).

In our study we observed that SSc patients had poor performances in visuospatial/executive (80.72%) and abstraction (49.4%) domains and had almost normal results in orientation. However, poor performances were also observed in delayed recall (87.95%), attention (80.72%) and language (78.31%).

There are some possible explanations to the poor performance in multiple aspects of cognition of our sample of SSc patients. First, while other studies utilized tests specifically designed to evaluate each aspect of cognitive function, MoCA is a cognitive screening test designed for detection of mild cognitive impairment, which has various domains and evaluates multiple aspects of cognition (32). Therefore, it is possible that MoCA has higher sensitivity and lesser specificity in comparison to the methods of evaluation applied in those studies (e.g. Wisconsin Card Sorting Test, Wechsler Memory Scale, Stroop Color-Word Interference Test and verbal fluency tasks, Californian Verbal Learning Test and Benton Facial Recognition Test).

Another possible explanation lies in the association of cognitive impairment with age and BDI found in our sample; it raises the possibility of other concomitant causes of dementia which could affect other aspects of cognitive functions. Nonetheless, the observed association with disease activity and severity suggests a meaningful SSc physiopathology participation in cognitive impairment.

In the last three decades, longitudinal population-based and hospital-based studies have associated white matter hyperintensity lesions with clinical outcome. Large confluent WMH have also been linked to cognitive decline and dementia (43). Central nervous system involvement in the form of WMH has been well documented in SSc. Increased number and size of WMH have been reported in SSc patients and lesions above 5 mm have been correlated to peripheral arterial disease and depression. These findings suggest a central nervous system microvascular compromise corroborated by focal and diffuse hypoperfusion documented on SPECT studies. In our sample of patients, besides type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment was not directly associated to metabolic syndrome or traditional cardiovascular risk factors. Nonetheless, correlations with waist/hip circumference ratio and glycated hemoglobin levels were observed.

Previous reports have supported the relevance of insulin resistance in the pathogenesis of cognitive impairment and neurodegeneration (44). Type 2 diabetes mellitus patients have a high prevalence of mild cognitive impairment and the disease has been linked to Alzheimer's disease (44, 45). Central obesity and MetS have also been associated with increased cognitive impairment in elderly (44, 46) and lower cognitive function, respectively (44). Even though we did not find an association of CI with MetS in our sample, elevated levels of glycated hemoglobin and increased waist/hip circumference ratio suggest an association between cognitive dysfunction and insulin resistance. Nonetheless, HOMA1-IR and HOMA2-IR were not associated with CI, but this data should be considered carefully, as only 74 patients had insulin data available for calculation. Therefore, it is possible that the cognitive deficit in SSc is a result of both the primary vasculopathy of the disease and glucose metabolism disarrangement.

Mood disorders were the second most common neuropsychiatric manifestation and have been previously described in SSc. Depression prevalence have varied from 6 to 77.4% depending on study methodology and cultural aspects (11). Despite the fact that studies which had addressed major depressive disorder have reported a somewhat lower prevalence (11 – 56%), depressive disorder is considered to be substantially more common in patients with SSc than general population and other chronic diseases (47). In our sample, depressive symptoms were identified in 40.91% and only 10% had severe symptoms.

Few studies have documented prevalence of anxiety disorders (around 50%) among patients with SSc (47). However, anxiety symptoms have been frequently demonstrated (25 – 64%) (11). Cross sectional studies have associated disease burden and fear of SSc progression to mood disorders and symptoms (47). The uncertainty of SSc course of evolution, the worry about the future and incapacity are important sources of anxiety (47). The prevalence of anxiety symptoms in our study was 73.64%, higher than literature data, however association to anti-topoisomerase I and more severe pulmonary involvement, which represent a more severe subset of SSc, reflects one reported source of anxiety. One possible explanation to the elevated prevalence of anxiety could rest on BAI itself as some of the symptoms inquired could be part of the SSc clinical presentation.

CTS, trigeminal neuropathy, peripheral polyneuropathy and myopathy are frequently reported in SSc (11). Ultrasonography and electroneuromyographic based studies have identified up to 67% of CTS, the majority of patients being asymptomatic (48). Trigeminal neuropathy, on the other hand, is usually clinically evident and most frequently occurs at the first stages of the disease due to nerve compression (49, 50). Despite the high prevalence of PNS involvement (49.1%) in our study, the clinical expression of PNS involvement was similar to literature data. The increased number of PNS events could be explained by their association to hypothyroidism a known cause of peripheral and entrapment neuropathies. The fact that anti-topoisomerase I and severity index (specific vascular severity) are associated to PNS lesions reflects disease damage due to inflammatory process, cutaneous edema and/or retraction and collagen deposition.

Excluding headaches (20%) and cognitive impairment other CNS involvement was uncommon (3.64%). CNS abnormalities present in our study sample are similar to literature (11) and although hypoperfusion and white matter lesions have been frequently reported, clinical presentation of CNS involvement seems to be uncommon.

Our study has some limitations. Primarily, it's cross-section study therefore associations should be interpreted carefully. Secondly, in regard to autoantibody profile, HOMA1-IR and HOMA2-IR, the missing data imposes a cautious interpretation of the established associations. Thirdly, we did not use structured clinical interviews to diagnose major depression and anxiety disorders. BDI and BAI

are screening tests that identify symptoms of depression and anxiety and some of those symptoms could be found in SSc patients independently of having mood disorders (5). However, previous studies have concluded that increased reports of depressive symptoms in SSc patients are not explained by the bias of the report of somatic symptoms (51).

Finally, literature on traditional cardiovascular risk factors in SSc is controversial and MetS prevalence is believed to be similar to health population (29). To our knowledge, only one Korean study have evaluated MetS in a limited sample of SSc patients (30 patients). Albeit MetS was not found to be more prevalent in SSc patients than in control group, elevated triglyceride and insulin resistance assessed by HOMA1-IR were increased in SSc. Besides hypertriglyceridemia and insulin resistance, our sample also showed low HDL and elevated LDL levels, previously described in other studies. Possibly, the discrepancy in MetS prevalence results from the utilization of different diagnosis criteria. While in their study NCEP-ATP III 2004 was applied, we assessed MetS using JIS. Thus, further studies are needed to evaluate the prevalence of MetS and traditional cardiovascular risk factor among SSc patients.

Conclusion

A high prevalence of neuropsychiatric involvement was observed in SSc. Disease activity and disease severity, as well as antibody profile were associated to neurologic and psychiatric symptoms and signs. Cognitive impairment should be investigated routinely in SSc patients.

Table 1 – Demographic data and SSc disease characteristics.

	SSc
N	110
Female (%)	98 (89.09)
Male (%)	12 (10.91)
Age (DP)	50.40 ($\pm$ 12.04)
SSc subtype	
lcSSc (%)	70 (63.63)
dcSSc (%)	31 (28.18)
ssSSc (%)	7 (6.36)
early disease	2 (1.81)
Active disease (%)	32 (29.09)
Mean disease duration	11.06 ($\pm$ 7.35)
Autoantibodies	
ANA positive (%)	78/90 (86.67%)
ACA positive (%)	20/79 (25.32%)
Topo-1 positive (%)	11/79 (13.92%)
ILD (%)	60 (54.54)
Raynaud phenomenon (%)	100 (90.91)
Esophageal involvement (%)	93 (84.55)
Digital ulcers (%)	51 (46.36)
Telangiectasia (%)	38 (34.55)
PAH (%)	35 (31.82)
Acroosteolysis	23 (20.91)
Calcinosis (%)	11 (10)
Pericardial effusion (%)	7 (6.36)
Intestinal involvement (%)	7 (6.36)

Joint contracture (%)	6 (5.45)
-----------------------	----------

ACA=anti-centromere antibody, ANA=antinuclear antibody, dcSSc=diffuse cutaneous SSc, ILD=interstitial lung disease, lcSSc=limited cutaneous SSc, PAH=pulmonary arterial hypertension, ssSSc=SSc sine scleroderma, SSc=systemic sclerosis, Topo-1=anti-topoisomerase I antibody.

Table 2 – Neuropsychiatric manifestations in SSc patients.

Manifestation	N (%); Total:110
PNS involvement	
CTS	26 (23.63)
Myopathy	18 (16.36)
Peripheral polyneuropathy	15 (13.64)
Mononeuropathy	13 (11.82)
Lower limb	5 (4.55)
Fibular	3 (2.73)
Sural	1 (0.91)
Superficial cutaneous femoral	1 (0.91)
Upper limb	2 (1.82)
Ulnar	2 (1.82)
Cranial nerves	8 (7.27)
Trigeminal	7 (6.36)
Facial	1 (0.91)
Radiculopathy*	4 (3.64)*
CNS involvement	
Seizures	2 (1.82)
Ischemic Stroke/ hemiparesis	1 (0.91)
Neurogenic bladder	1 (0.91)
Headache	22 (20)
Migranea	13 (11.82)
Tension type	6 (5.45)
Others	3 (2.73)
Cognitive impairment	67 (60.91)
Anxiety symptoms	81 (73.64)
Absent	29 (26,36)
Mild	28 (25.45)
Moderate	18 (16.36)
Severe	35 (31.82)

Depressive symptoms	45 (40.91)
Absent	65 (59.09)
Mild	20 (18.18)
Moderate	14 (12.73)
Severe	11 (10)

* 02 events not associated with SSc

CNS=central nervous system, CTS=carpal tunnel syndrome, PNS=peripheral nervous system.

Table 3 – Features of traditional cardiovascular risk factors in specific neurological impairments.

Cardiovascular risk factors	Neurologic involvement			
	PNS (N=54)	CNS (N=2)	CI (N=68)	Psychiatric symptoms (N=81)
Hypertension	15 (27.78)	1 (50)	24(35.29)	25 (30.86)
Diabetes Mellitus	4 (7.41)	0	8 (11.76)	9 (11.11)
Glucose intolerance	6 (11.11)	0	8 (11.76)	13 (16.04)
LDL > 100 mg/dl	32 (59.26)	1(50)	39 (57.35)	46 (56.79)
LDL > 130 mg/dl	17 (31.48)	1(50)	17 (25)	23 (28.40)
↑ HDL	24 (44.44)	1(50)	30 (44.12)	32 (39.51)
↑ Triglycerides	19 (35.19)	0	22 (32.35)	23 (28.40)
MetS*	23 (42.59)	1(50)	22 (32.35)	28 (34.57)
Hypothyroidism	8 (14.81)	1(50)	13 (19.12)	17 (20.99)

*According to 2009 JIS criteria

Reference

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. The Journal of rheumatology. 1988;15(2):202-5. Epub 1988/02/01.
2. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. Autoimmunity reviews. 2011;10(5):276-81. Epub 2010/09/25.
3. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis and rheumatism. 1980;23(5):581-90. Epub 1980/05/01.
4. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2001;28(7):1573-6. Epub 2001/07/27.
5. Thombs BD, Taillefer SS, Hudson M, Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evidence. Arthritis and rheumatism. 2007;57(6):1089-97. Epub 2007/08/01.
6. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, Boling C, Reed J, White B, et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. Pain. 2002;95(3):267-75. Epub 2002/02/13.
7. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2005;32(1):51-7. Epub 2005/01/05.
8. Baubet T, Ranque B, Taieb O, Berezne A, Bricou O, Mehallel S, et al. Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. Presse Med. 2011;40(2):e111-9. Epub 2010/11/09.
9. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis and rheumatism. 2000;43(11):2437-44. Epub 2000/11/18.

10. Cerinic MM, Generini S, Pignone A, Casale R. The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenetic mechanisms. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1996;22(4):879-92. Epub 1996/11/01.
11. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;43(3):335-47. Epub 2013/07/06.
12. Kwakkenbos L, van Lankveld WG, Vonk MC, Becker ES, van den Hoogen FH, van den Ende CH. Disease-related and psychosocial factors associated with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis, including fear of progression and appearance self-esteem. *Journal of psychosomatic research*. 2012;72(3):199-204. Epub 2012/02/14.
13. van Lankveld WG, Vonk MC, Teunissen H, van den Hoogen FH. Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):872-6. Epub 2007/02/20.
14. Mohamed RH, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(1):61-7. Epub 2010/04/09.
15. Mohammed RH, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2011;31(5):667-71. Epub 2010/01/14.
16. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1366-73. Epub 2001/01/04.
17. Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Vitali P, Vignola S, Rodriguez G. Brain functional involvement by perfusion SPECT in systemic sclerosis and Behcet's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966:409-14. Epub 2002/07/13.
18. Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(3):410-3. Epub 1991/03/01.

19. Estey E, Lieberman A, Pinto R, Meltzer M, Ransohoff J. Cerebral arteritis in scleroderma. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1979;10(5):595-7. Epub 1979/09/01.
20. Das CP, Prabhakar S, Lal V, Kharbanda PS. Scleroderma, stroke, optic neuropathy: a rare association. *Neurology India*. 2002;50(4):504-7. Epub 2003/02/11.
21. Lucivero V, Mezzapesa DM, Petruzzellis M, Carella A, Lamberti P, Federico F. Ischaemic stroke in progressive systemic sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2004;25(4):230-3. Epub 2004/11/19.
22. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(6):718-22. Epub 2004/12/04.
23. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;44(6):687-94. Epub 2015/01/24.
24. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):2078-90. Epub 2011/04/12.
25. Borba EF, Borges CT, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2005;25(5):379-83. Epub 2005/02/09.
26. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):326-9. Epub 2010/05/19.
27. Kotyla PJ, Gozdzik J, Lewicki M, Kotulska AT, Kucharz EJ. Serum lipid profile in patients with systemic sclerosis: relationship to the thyreometabolic state. *Rheumatology international*. 2006;26(6):583-4. Epub 2005/11/15.
28. Koder M, Hayakawa I, Komura K, Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: association with elevated serum triglyceride concentrations. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):629-36. Epub 2005/04/01.

29. al S-GL. Frequency of Metabolic Syndrome in Female Patients with Systemic Sclerosis: A Preliminary Report. *J Rheum Dis*. 2012;19(5):262 - 9 Epub October 31, 2012.
30. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1747-55. Epub 2013/10/05.
31. Hudson M, Steele R, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;37(2):93-8. Epub 2007/03/17.
32. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1450-8. Epub 2015/06/09.
33. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 1996;29(4):453-7. Epub 1996/04/01.
34. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S467-72. Epub 2012/05/25.
35. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. Epub 2009/10/07.
36. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. Epub 1985/07/01.

37. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed June 2014.
38. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):281-7. Epub 2009/05/26.
39. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2. Epub 1998/12/05.
40. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed June 2014.
41. Yilmaz N, Mollahasanoglu A, Gurvit H, Can M, Tuncer N, Inanc N, et al. Dysexecutive syndrome: a specific pattern of cognitive impairment in systemic sclerosis. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2012;25(2):57-62. Epub 2012/05/19.
42. Giuliodori G, Fraticelli P, Bartolini M, Cagnetti C, Baruffaldi R, Rocchi MB, et al. Cognitive and cerebral hemodynamic impairment in scleroderma patients. *European journal of neurology*. 2009;16(12):1285-90. Epub 2009/06/23.
43. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nature reviews Neurology*. 2015;11(3):157-65. Epub 2015/02/18.
44. Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;444:18-23. Epub 2015/02/11.
45. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World journal of diabetes*. 2014;5(6):889-93. Epub 2014/12/17.
46. Aslan AK, Starr JM, Pattie A, Deary I. Cognitive consequences of overweight and obesity in the ninth decade of life? *Age and ageing*. 2015;44(1):59-65. Epub 2014/09/25.

47. Kwakkenbos L, Delisle VC, Fox RS, Gholizadeh S, Jewett LR, Levis B, et al. Psychosocial Aspects of Scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(3):519-28. Epub 2015/07/27.
48. Bandinelli F, Kaloudi O, Candelieri A, Conforti ML, Casale R, Cammarata S, et al. Early detection of median nerve syndrome at the carpal tunnel with high-resolution 18 MHz ultrasonography in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5 Suppl 62):S15-8. Epub 2010/11/26.
49. Jimenez-Moreno J, Selva-O'Callaghan A, Rovira-Canellas A, Solans-Laqué R, Len O, Olias M, et al. Trigeminal sensory neuropathy in systemic sclerosis. *British journal of rheumatology*. 1998;37(5):587-9. Epub 1998/07/03.
50. Vicente A, Herrero C, Martin E, Valls J, Graus F, Mascaro JM. Trigeminal sensory-neuropathy in systemic sclerosis. *Clinical and experimental dermatology*. 1991;16(5):403. Epub 1991/09/01.
51. Thombs BD, Fuss S, Hudson M, Schieir O, Taillefer SS, Fogel J, et al. High rates of depressive symptoms among patients with systemic sclerosis are not explained by differential reporting of somatic symptoms. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(3):431-7. Epub 2008/03/04.

Capítulo 2. Prevalência e características da SM na ES.

Prevalence and Features of Metabolic Syndrome in Systemic Sclerosis

Tiago Nardi Amaral^{1,2}, Karina D Pereira², Maria Carolina F de Souza², Nailu Sinicato², Sandra Gasparini², Aline Tamires Lapa², Fernando Augusto Peres², Renan Bazuco², Ana Paula del Rio¹, João Francisco Marques-Neto¹, Simone Appenzeller^{1,2}

¹Rheumatology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, State University of Campinas

²Autoimmunity Disease Laboratory, Faculty of Medicine, State University of Campinas

Keywords: systemic sclerosis, metabolic syndrome

Conflict of interest: None

Grants: Conselho Nacional Pesquisa Desenvolvimento-Brasil CNPq (302205/2012-8)

Correspondence to: Simone Appenzeller - Department of Medicine, Faculty of Medical Science, State University of Campinas, Cidade Universitária, Campinas SP, Brazil, CEP 13083-970; FAX: +55 19 3289-1818

Abstract

Objective: To determine the prevalence and features of metabolic syndrome (MetS) in systemic sclerosis (SSc).

Methods: We screened consecutive SSc patients followed in a longitudinal cohort and age and sex matched controls. Predefined outcome measures, including demographics, physical examination, disease activity (Valentini Disease Activity Index) and severity (Medsger Disease Severity Scale) scores and laboratory data, were obtained. MetS was assessed using the definition recommended by the 2009 Joint Interim Statement (JIS). Nonparametric tests and correlation were used for statistical analysis.

Results: A total of 151 SSc (134 female; mean age = 50.51; SD=12.43) and 118 control subjects (103 female; mean age=48.93; SD=9.31) ($p=0.24$) were included. Hypertension was identified in 46 (30.46%) SSc and in 14 (11.86%) controls ($p<0.001$) and elevated fasting glucose level was present in 40 (26.49%) SSc patients and in 19 (16.10%) controls ($p=0.041$). Increased LDL [103(68.21%)], reduced HDL [89 (58.94%)] and hypertriglyceridemia [58 (38.41%)] were the lipid abnormalities more often observed in SSc. MetS was identified in 65 (43.05%) SSc patients and 23 (19.49%) controls ($p<0.001$). A positive association between MetS and peripheral vascular severity ($p=0.005$) and Raynaud's phenomenon ($p=0.015$) was observed. We did not observe an association between MetS and SSc subtype, disease activity, prednisone use and hypothyroidism.

Conclusion: MetS is frequently observed in SSc and associated peripheral vascular severity in this cohort. MetS should be routinely screened since it can influence atherosclerosis and cardiovascular morbidity and mortality in SSc.

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem autoimmune disease characterized by chronic inflammation, small vessel vasculopathy and progressive skin and internal organs fibrosis (1, 2). SSc clinical expression is heterogeneous and prognosis depends on disease subtype and predominant clinical manifestations. Limited (lcSSc) and diffuse cutaneous SSc (dcSSc) are the main phenotypic expressions with characteristic skin involvement (1). While in lcSSc skin fibrosis is limited to the distal extremities and/or face, in dcSSc an extensive skin involvement is observed, with a somewhat more severe organ involvement in the first years of the disease and reduced life expectancy (1, 3).

SSc pathogenesis is complex and not completely understood. Endothelial injury and activation as well as resulting fibroproliferative vasculopathy is considered to be a major event (2, 4, 5). Endothelial dysfunction, platelet activation and immune mediated injury have been involved in microvascular features of the disease, such as RP, scleroderma renal crisis and pulmonary arterial hypertension (5).

Macrovascular involvement in SSc, on the other hand, has been under debate (6). Large cohort studies have recently reported an increased prevalence of coronary and cerebral arterial disease as well as atherosclerosis in SSc (7, 8). Nonetheless, data involving traditional cardiovascular risk factors are conflicting. While, in some cohorts hypercholesterolemia, diabetes mellitus and obesity were less prevalent in the SSc (8), others identified low HDL levels in lcSSc (9), increased susceptibility to LDL oxidation (10) and increased concentrations of lipoprotein(a) (11).

Metabolic syndrome (MetS) is defined as a set of metabolic abnormalities that commonly manifests together and are considered to be cardiovascular risk factors (12). Each component by itself increases the risk for cardiovascular disease (CVD), however, when combined, a 3-fold increased risk in CVD mortality is observed (12, 13). To our knowledge, there is only one study which appreciated the prevalence and features of MetS in SSc so far (51). Although in that study increased insulin resistance and hypertriglyceridemia were observed, MetS prevalence was found to be equal to controls (51). Insulin resistance is an important feature in MetS physiopathology and has been associated to chronic inflammatory processes.

Therefore there is a necessity of further studies to clarify the prevalence of MetS in SSc.

The aim of this study was to determine the prevalence of MetS in a cohort of SSc patients and compare these results to a population-based control group.

Patients and Methods

We screened consecutive 161 SSc patients followed in a longitudinal cohort from November/2011 to June/2014 at the Rheumatology Division of the University Hospital of the State University of Campinas and 121 age and sex matched controls followed in a primary care clinic. Ethical approval was obtained through Institutional Review Board of the State University of Campinas and all subjects provided written informed consent.

All patients had disease onset after the age of 18 and were determined to have SSc following the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc (14). Patients were further classified into early disease, limited cutaneous SSc (lcSSc), diffuse cutaneous SSc (dcSSc) and sine scleroderma (ssSSc) subsets according to LeRoy and LeRoy/Medsger criteria (1, 15).

Patients (N=10) and controls (N=3) with uncontrolled hypothyroidism, liver disease and/or overlap with other connective tissue diseases, such as inflammatory myopathies, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, as well as rheumatoid arthritis were excluded. Therefore, 151 SSc patients and 118 control subjects were included.

Extensive analysis of the patient's clinical records was performed for all patients. Disease duration was established from the time the ACR/EULAR classification criteria were fulfilled. All subjects were evaluated for inner organ involvements, using high-resolution computer tomography of the lungs, pulmonary function test, esophagogram and echocardiogram with pulmonary arterial pressure evaluation.

Predefined outcome measures were collected. This included demographics (age, gender, disease duration), physical examination [skin score, muscle strain, joint count, blood pressure, height, weight, waist circumference (WC) and hip circumference (HC)], disease activity (Valentine Disease Activity Index) (16) and severity (Medsger Disease Severity Scale) (16) and laboratory data (total and fractions of cholesterol, fasting glucose levels, basal insulin, TSH, C3, C4, creatinine, erythrocyte sedimentation rate and hemoglobin/hematocrit levels).

Except for basal insulin measures, control group subjects were submitted to clinical and metabolic evaluation similar to SSc patients. Their clinical records were extensively analyzed and none had diseases other than diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and/or compensated hypothyroidism.

Metabolic Evaluation

MetS was primarily assessed using the definition recommended by the 2009 Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity (JIS) (12) and compared to previous criteria, such as World Health Organization (WHO) (17), National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) (18) and IDF (2006 International Diabetes Federation criteria) (12). Waist circumference was evaluated according to JIS recommendations for Ethnic Central and South American population (94 cm for men and 80 cm for women) (12).

Furthermore, the homeostatic model assessment (HOMA) was used to identify insulin resistance and metabolic syndrome. The HOMA1-IR index was obtained through the formula: $\text{HOMA1-IR} = \text{fasting plasma insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$ (19) and the HOMA2-IR index was calculated by the program HOMA Calculator v2.2.3 (20). Cut-off values applied for insulin resistance and metabolic syndrome were, respectively, 2.7 and 2.3 (HOMA1-IR) (19) and 1.8 and 1.4 (HOMA2-IR) (21, 22). Due to the fact that HOMA is a steady state model, HOMA Calculator v2.2.3 only accepts clinically realistic values which would be seen in a fasting subject. Therefore, plasma glucose and plasma insulin levels must be between 54.1 to 450.5 mg/dl and 2.9 to 57.6 $\mu\text{U/ml}$, respectively (20). Patients whose plasma fasting glucose or plasma fasting insulin levels were outside HOMA Calculator v2.2.3 range limits (N=13) were excluded from HOMA2-IR analysis.

Statistical analysis

We performed normality tests using Shapiro-Wilk-test. Demographics and clinical characteristics are expressed as means and SDs for continuous variables or as frequencies and percentages for categorical variables. Median (interquartile range) was calculated for continuous variables not normally distributed. Comparisons between SSc patients and controls and between SSc patients with and without MetS were made using Student's t-test or the Mann-Whitney test for continuous variables. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used for categorical variables. P values ≤ 0.05 were considered significant. All analyses were undertaken with SPSS statistics software, version 12.0.

Results

A total of 151 SSc patients (134 female; mean age = 50.51 ± 12.43) and 118 health subjects (103 female; mean age = 48.93 ± 9.31) ($p=0.24$) were included in the study. Ninety-four (62.25%) patients had lcSSc; 42 (27.81%) dcSSc, 12 (7.95%) ssSSc and 3 (1.99%) early disease. Fifty-one (33.77%) SSc patients had active disease (29 lcSSc, 17 dcSSc, 4 ssSSc and 1 early disease) (Table 1).

Dyslipoproteinemia was identified in 138 (91.39%) SSc patients and 78 (66.10%) controls ($p<0.001$). The most prevalent lipid abnormality was LDL elevation, totalizing 103 (68.21%) patients. Increased triglycerides [58 (38.41%)] and reduced HDL [89 (58.94%)] were frequently observed in SSc. All lipid abnormalities were more prevalent in SSc than controls ($p<0.05$) (Table 2).

Hypertension was observed in 46 (30.46%) SSc and 14 (11.86%) controls ($p<0.001$) and diabetes mellitus in 16 (10.6%) SSc patients and 5 (4.24%) controls ($p=0.05$) (Table 2). Impaired fasting glucose level was present in 40 (26.49%) SSc patients and in 19 (16.10%) controls ($p=0.041$).

Abnormal abdominal circumference was observed in 116 (76.82%) SSc patients and in 78 (66.10%) controls ($p=0.05$) (Table 2).

Metabolic syndrome analysis

According to 2009 JIS criteria, MetS was identified in 65 (43.05%) SSc patients and 23 (19.49%) controls ($p<0.001$). Individual Mets features are presented in Table 2. IDF and NCEP-ATPIII criteria for MetS had similar efficiency in identifying SSc patients with MetS [62 (41.06%) and 57 (37.75%), respectively] ($p>0.5$). However, WHO criteria only classified 38 (25.17%) SSc patients among those with MetS ($p=0.02$) (Table 2).

Twenty-three (15.23%) patients were using corticosteroids at the moment of MetS evaluation, with a mean dose of $6.30 (\pm 2.70)$ mg. Among severity index variables, only peripheral vascular involvement was associated to MetS ($p=0.005$). Except for Raynaud's phenomenon ($p=0.015$), no other inner organ or systemic feature was associated with Mets. No association between MetS and SSc subtype ($p=0.75$), disease activity ($p=0.74$), prednisone use ($p=0.074$) and dosage ($p=0.075$)

was observed. Other therapeutic options were not associated to MetS either ($p>0.05$).

Insulin resistance analysis

Ninety-four (62.25%) SSc patients had measured basal insulin levels (62 lcSSc, 24 dcSSc, 6 ssSSc and 2 early SSc disease). A total of 31 (32.98%) SSc patients presented abnormal HOMA1-IR suggestive of insulin resistance, and 37(39.36%) had HOMA1-IR levels indicating MetS. Some patients couldn't have their HOMA2-IR calculated due to insulin levels under (12 patients) or above (1 patient) method limits. Out of 81 patients, 25 (30.86%) had HOMA2-IR suggestive of insulin resistance. No association between MetS and HOMA1-IR ($p=0.08$) or HOMA2-IR ($p>0.12$) was observed.

No correlation of prednisone use and HOMA1-IR ($p=0.952$) or HOMA2-IR ($p=0.764$) alterations was observed.

Other MetS risk factors

Adequately treated hypothyroidism was present in 13 (8.61%) patients (12 female) and 8 (6.78%) control subjects (7 female) ($p=0.58$). Seventy-one (47.02%) SSc patients and 50 (42.37%) controls subjects were in menopause or postmenopausal status ($p=0.49$). Menopause was more prevalent in lcSSc ($p<0.001$) and ssSSc ($p=0.004$) than in dcSSc patients. No association between MetS and compensated hypothyroidism ($p=0.128$) and menopausal status ($p=0.184$) was observed.

Discussion

Vessels and vascular endothelium are important targets in rheumatic diseases. Altered angiogenesis and vascular inflammation have already been described in a variety of autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides and the antiphospholipid syndrome (23).

Small vessel vasculopathy is an important physiopathogenic event in SSc and vascular lesions are determinants in SSc prognosis (4, 5). Renal crisis, pulmonary hypertension and peripheral vascular disease are often observed in SSc (24, 25) patients and increased cardiovascular morbidity and mortality have been described in SSc (26).

Reports on traditional cardiovascular risk factors in SSc are sparse and controversial (9, 11, 27-29). Studies on dyslipidemia, obesity, hypertension, diabetes mellitus, and smoking usually have small sample size or include only one disease subtype (lcSSc) (9, 27, 29). Nonetheless, reduced HDL cholesterol (9, 28), increased LDL/HDL cholesterol ratio (27), anti-lipoprotein lipase antibody and hypertriglyceridemia (28, 30) have been described in SSc, as well as altered intima-media thickness and elastic properties of the carotid arteries (31, 32). Furthermore, coronary atherosclerosis in computed tomography coronary angiography (7), increased risk of acute myocardial infarct and stroke and atherosclerotic peripheral arterial obstructive diseases have also been documented (26, 33, 34).

According to previous data, low HDL and increased triglyceride levels were observed in this cohort, but with a higher prevalence (9, 28, 30). Increased LDL levels, however, were also identified in opposition to literature data (8, 11). In a recent study involving Australian Scleroderma Cohort Study hypercholesterolemia was observed in 32.5% SSc patients, much lower than observed in this cohort (8). Slightly differences were also present in prevalence of hypertension and diabetes (8).

Although previous studies pointed out reduced body mass index and reduced lean and fat masses (35), abnormal waist circumference was observed in the majority of SSc patients in our cohort, independently of disease subtype. Central obesity is associated to increased risk of metabolic abnormalities and could be an explanation to higher prevalence of metabolic alterations in our SSc population. In this regard,

recent studies have shown decreased levels of adiponectin in dcSSc and posed its possible role in disease development (36). Adiponectin is an anti-inflammatory adipokine with anti-atherogenic and metabolic effects (36, 37). Its plasma levels increase with weight loss and are decreased in obese individuals (37). Low levels of this adipokine have been associated to endothelial dysfunction, type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and MetS (36).

MetS diagnostic criteria consist of blood pressure abnormality, hyperglycemia, low HDL cholesterol, hypertriglyceridemia and increased waist circumference. Previous studies have linked MetS to increased cardiovascular morbidity and mortality (12, 38). A recent systematic review of MetS in Brazilian adult population reported a general prevalence of 29.6% (range: 14.9%-65.3%) and a weighted mean for general prevalence of 20.1%, 29.8% and 41.5% in rural, urban and indigenous population, respectively (39). Both SSc patients and control group in this study were composed exclusively of urban area population. Therefore, our data shows increased prevalence of MetS in this SSc cohort, not only compared to control group, but also to Brazilian adult population.

Nonetheless, prevalence of MetS components varied between our cohort and Brazilian population. In the second, the most frequent MetS component was decreased HDL-c level (59.3%), followed by hypertension (52.5%) (39), while in SSc patients were increased WC (76.82%) and decreased HDL-c (58.94%). WC prevalence was, indeed, the main difference, having a weighted mean of 38.9% in Brazilian population (39). Abnormal fasting glucose levels have also been more prevalent in SSc patients (26.49%) compared to Brazilian population (16%), as well as hypertriglyceridemia (38.41% and 24%, respectively) (39). On the other hand, this cohort demonstrated a diminished frequency of hypertension (30.46%) compared to available data on MetS in Brazil (39).

Insulin resistance underlies metabolic abnormalities in MetS and is considered to be a cardiovascular risk factor (22, 40). HOMA is a validated method to calculate insulin resistance (22). The original model (HOMA1-IR) has been widely used in clinical studies; however, it has been updated to a more physiologically adjusted version (HOMA2-IR) (19, 21, 22). Although more accurate, HOMA2-IR has some drawbacks, as being a computerized formula and only accepting a specific range of values for calculation (21, 22). Based on the previously defined cut-off value for

insulin resistance and metabolic syndrome in the Brazilian admixture population (22, 41), yet again, the prevalence of MetS in this SSc cohort was elevated [39.36% (HOMA1-IR) and 41.98% (HOMA2-IR)].

Although in our sample MetS wasn't associated to disease activity, organ involvement, disease duration or SSc subtypes, an increased severity of peripheral vascular compromised was identified in patients with MetS, inferring a cumulative effect in microvascular pathology.

Vascular involvement in SSc is clinically evident (42). RP is prevalent and often the first clinical manifestation in SSc, and digital ulcers are frequent, affecting almost half of SSc patients (42, 43). Although pathogenesis of RP is not completely understood, recent advances have characterized functional and structural alterations that may predispose to an abnormal vasoconstriction (43). Dysregulation of autonomic and small sensitive nerve fibers, functional and structural vessel changes and intravascular alterations contribute to RP pathophysiology (43).

Components of MetS have adverse effects on the endothelium. Macro and microvascular compromise in MetS have been documented (44). Enlarged carotid wall thickness, increased conduit vessels stiffness and impaired endothelium-dependent vasodilation of brachial artery have been described as macrovascular adaptations to MetS (44). Microvascular function involvement, on the other hand, manifests through physiologically and pharmacologically challenged compromised vasodilation, increased levels of circulating endothelin-1, reduced nitric oxide bioavailability and deficit in anatomical capillary density (44-46).

Furthermore, MetS is considered to a pro-inflammatory state, with high levels of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α as well as overexpressed inflammatory genes (44, 47). Relationship between inflammation and microvascular dysfunction, reduced vascular effects and capillary recruitment has been established (44, 48). Endothelial dysfunction due to inflammation leads to diminished sensitivity of the endothelium to insulin (44) and decreased nitric oxide availability (47, 49) that impairs vasodilation, and promotes changes in extracellular matrix (smooth cell proliferation and increased synthesis of structural proteins, including collagen) which contributes to structural stiffening (44).

Finally, there are other similar pathophysiologic changes in microvascular involvement of SSc and MetS: production of reactive oxygen species which upregulates the inflammatory process (44) and increased angiotensin II levels, inducing hypertrophy of vascular smooth muscle and collagen production (44, 50). All those overlapping features in physiopathology of microvascular involvement of SSc and MetS might explain the association of increased peripheral vascular morbidity in patients manifesting both conditions.

To our knowledge, only one study has previously assessed MetS in SSc patients, and described contrary results (51). Although sample size differences (30 patients in the Korean study), studies designs were similar. On the other hand, SSc populations included in the studies were quite different and could explain the variation of MetS prevalence. While in our sample most of SSc patients had lcSSc subtype (62.25%) and 11.26% were male, Seung-Geun Lee et al. included only female patients and SSc population had almost equal numbers of lcSSc and dcSSc subtypes. Furthermore, there was a greater prevalence of ILD (80%) in the Korean SSc patients compared to our sample (49.67%). Possibly, the more severe characteristics of the Korean sample of patients justify the reduced prevalence found in their study. Nonetheless, Seung-Geun Lee et al. described some findings similar to ours: increased insulin resistance (measured by HOMA1-IR) and hypertriglyceridemia (51). Both are features present in MetS, therefore a careful interpretation of these data should be done.

Our study has potentials limitations. First of all, the small percentage of patients presenting active disease may impose restrictions on the analyses of SSc impact on metabolic parameters. Secondly, the absence of prednisone cumulative dosage calculation could minimize the real impact of corticosteroids on body fat distribution, dyslipidemia and MetS development. Nonetheless, the use of corticosteroid at the time of metabolic evaluation was taken into account, narrowing the impact on dyslipidemia, hypertriglyceridemia and glycemic control. Finally, the unavailable insulin dosage on some patient and the absence of a control group for HOMA calculations impose some restriction on the analysis of these data.

In conclusion, this is the first study to determine an elevated prevalence of MetS in SSc. MetS is frequently observed in SSc and not associated with disease activity features in this cohort. However, MetS should be routinely screened since it

can influence atherosclerosis and cardiovascular mortality in SSc and was associated to disease vascular severity in this cohort.

Table 1 – Demographic data and SSc disease characteristics.

	SSc	Control group
N	151	118
Male (%)	17 (11.26)	15 (12.71)
Female (%)	134 (88.74)	103 (87.29)
Age (DP)	50.51 ($\pm$ 12.43)	48.93 ($\pm$ 9.31)
SSc subtype		
lcSSc (%)	94 (62.25)	-
dcSSc (%)	42 (27.81)	
ssSSc (%)	12 (7.95)	
early disease	3 (1.19)	
Active disease (%)	51 (33.77)	-
Mean disease duration	10.65 ($\pm$ 7.11)	
Positive ANA (%)	107 (70.86)	-
ACA positive (%)	28 (18.54)	-
Topo-1 positive (%)	17 (11.26)	-
ILD (%)	75 (49.67)	-
PAH (%)	44 (29.14)	-
Raynaud phenomenon (%)	136 (90.07)	-
History of Digital ulcers (%)	62 (41.06)	-
Active Digital ulcers (%)	42 (27.81)	-

Esophageal involvement (%)	125 (82.78)	-
Calcinosis (%)	17 (11.25)	-
Myopathy (%)	18 (11.92)	-

ANA= antinuclear antibodies; ACA= anti-centromere antibodies;
ILD= interstitial lung disease; PAH= pulmonary arterial hypertension; topo-1=
anti-topoisomerase 1 antibody.

Table 2 – Metabolic features in SSc.

	Total SSc (%)	Control group (%)
N	151	118
Demographics		
Female	134 (88.74)	103 (87.29)
Male	17 (11.26)	15 (12.71)
Metabolic features		
↑ FBG	40 (26.49)*	19 (16.10)
Hypertension	46 (30.46)*	14 (11.86)
↓ HDL-c	89 (58.94)*	32 (27.12)
↑ Triglycerides	58 (38.41)*	29 (24.58)
↑ LDL-c > 100	103 (68.21)*	59 (50)
↑ LDL-c > 130	55 (36.42)*	25 (21.19)
↑ Non-HDL-c	101 (66.89)*	52 (44.07)
↑ WC	116 (76.82)*	78 (66.10)
Other risk factors		
Corticosteroids	23 (15.23)	0
Hypothyroidism	13 (8.61)	8 (6.78)
Menopause	71 (47.02)	50 (42.37)
MetS		
JIS	65 (43.05)*	23 (19.49)
IDF	62 (41.06)*	22 (18.64)
NCEP-ATP III	57 (37.75)*	23 (19.49)
WHO	38 (25.17)*	10 8.47)

*p<0.05

FBG, fasting blood glucose; IDF, International Diabetes Federation criteria; HDL-c; high density lipoprotein cholesterol; JIS, Joint Interim Statement criteria; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol; MetS, metabolic syndrome; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel criteria; WC, waist circumference; WHO – World Health Organization criteria.

References

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. The Journal of rheumatology. 1988;15(2):202-5.
2. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. Autoimmunity reviews. 2011;10(5):276-81.
3. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis and rheumatism. 2000;43(11):2437-44.
4. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. Current opinion in rheumatology. 2004;16(6):718-22.
5. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. Annual review of pathology. 2011;6:509-37.
6. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality. Autoimmunity reviews. 2011;10(5):259-66.
7. Mok MY, Chiu SS, Lo Y, Mak HK, Wong WS, Khong PL, et al. Coronary atherosclerosis using computed tomography coronary angiography in patients with systemic sclerosis. Scandinavian journal of rheumatology. 2009;38(5):381-5.
8. Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(12):1980-3.
9. Borba EF, Borges CT, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. Rheumatology international. 2005;25(5):379-83.
10. Bruckdorfer KR, Hillary JB, Bunce T, Vancheeswaran R, Black CM. Increased susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins isolated from patients with systemic sclerosis. Arthritis and rheumatism. 1995;38(8):1060-7.
11. Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, Salvagno GL, Volpe A, Guidi G. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2006;364(1-2):345-8.

12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Current opinion in cardiology*. 2006;21(1):1-6.
14. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1747-55.
15. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(7):1573-6.
16. Hudson M, Steele R, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;37(2):93-8.
17. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of hypertension*. 2006;24(4):621-6.
18. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486-97.
19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. Epub 1985/07/01.
20. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed June 2014.

21. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care*. 1998;21(12):2191-2. Epub 1998/12/05.
22. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(2):281-7.
23. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(5):224.
24. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014.
25. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014.
26. Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng WC, Lin MW, Hwang CY, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *The American journal of medicine*. 2013;126(11):982-8.
27. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(4):326-9.
28. Kotyla PJ, Gozdzik J, Lewicki M, Kotulska AT, Kucharz EJ. Serum lipid profile in patients with systemic sclerosis: relationship to the thyreometabolic state. *Rheumatology international*. 2006;26(6):583-4.
29. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *British journal of rheumatology*. 1996;35(11):1122-6.
30. Kodera M, Hayakawa I, Komura K, Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: association with elevated serum triglyceride concentrations. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):629-36.

31. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1108:283-90.
32. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(11):1299-305.
33. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5 Suppl 62):S48-53.
34. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):2078-90.
35. Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2013;32(7):1037-44.
36. Winsz-Szczotka K, Kuznik-Trocha K, Komosinska-Vassev K, Kucharz E, Kotulska A, Olczyk K. Relationship between adiponectin, leptin, IGF-1 and total lipid peroxides plasma concentrations in patients with systemic sclerosis: possible role in disease development. *International journal of rheumatic diseases*. 2014.
37. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(9):981-1000.
38. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(4):403-14.
39. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC public health*. 2013;13:1198.

40. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.
41. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;72(2):219-20.
42. Galluccio F, Matucci-Cerinic M. Two faces of the same coin: Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(5):241-3.
43. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(6):655-67.
44. Chantler PD, Frisbee JC. Arterial Function in Cardio-Metabolic Diseases: From the Microcirculation to the Large Conduits. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014.
45. Francischetti EA, Tibirica E, da Silva EG, Rodrigues E, Celoria BM, de Abreu VG. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome. *Microvascular research*. 2011;81(3):325-30.
46. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Baldoncini R, Properzi G, Santucci A, et al. Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1997;105 Suppl 2:38-40.
47. Emilsson V, Thorleifsson G, Zhang B, Leonardson AS, Zink F, Zhu J, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. *Nature*. 2008;452(7186):423-8.
48. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(6):660-7.

49. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, Connell JM, Salt IP. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(6):519-32.
50. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *The American journal of cardiology*. 2001;87(8A):10C-7C.
51. Seung-Geun Lee et al. Frequency of Metabolic Syndrome in female patients with Systemic Sclerosis: A preliminary Report. *J Rheum Disease*. 2012;19(5): 262-269.

6. DISCUSSÃO GERAL

O envolvimento neurológico na ES foi outrora considerado um evento raro, associado a complicações da doença ou a sua terapêutica (77). Nas últimas décadas, no entanto, o comprometimento dos sistemas nervoso central, periférico e autonômico foi frequentemente documentado na ES e, por vezes, associados a eventos fisiopatológicos da doença (45). A prevalência estimada de lesões neurológicas na ES é bastante variável (1 – 40%), dependendo da época de realização do estudo e da metodologia aplicada (45).

O comprometimento cognitivo na amostra estudada foi bastante elevado (81,93%). Há tempos, relatos de déficit cognitivo (DC) associado a ES são realizados, mas, em geral, estão associados a lesões isquêmicas ou calcificações cerebrais. Estudos mais recentes avaliaram a função cognitiva em pacientes com ES neurologicamente assintomáticos (78, 79). Esses pacientes constantemente apresentaram diminuição nos testes de cognição, mesmo quando comparados a pacientes com outras doenças crônicas, como a artrite reumatoide. Dois trabalhos identificaram a síndrome disexecutiva como um padrão específico de comprometimento cognitivo na ES (78, 79), e uma associação entre o DC e alterações da capacidade de regulação da perfusão cerebral foi identificada (79). Nesses estudos, à parte das funções executivas e de abstração, os pacientes com ES apresentaram nos demais domínios cognitivos resultados similares aos controles saudáveis.

Nesta amostra, os pacientes com ES apresentaram alterações em todos os domínios avaliados. Em concordância com a literatura, desempenhos ruins nas funções visual-espacial e executiva (80,72%), bem como abstração (49,4%), foram observados. No entanto outras áreas como linguagem (78,31%), atenção (80,72%) e memória tardia (87,95%) também se mostraram afetadas.

Existem algumas possíveis explicações para o desempenho ruim em múltiplos aspectos da cognição. Primeiramente, enquanto os demais estudos utilizaram testes específicos para estudar cada nuance da cognição, neste estudo, um teste de triagem para alterações cognitivas foi utilizado. A MoCA é um teste desenhado para

identificar comprometimento cognitivo leve e é composto de múltiplos domínios que avaliam diversas esferas da cognição (69). Sua eficácia já foi comprovada em diversas patologias, tanto metabólicas, quanto isquêmicas, degenerativas e inflamatórias. No entanto, por ser uma ferramenta de triagem, possivelmente apresenta uma maior sensibilidade e menor especificidade quando comparado aos métodos aplicados nos estudos citados (por exemplo, *Wisconsin Card Sorting Test*, *Wechsler Memory Scale*, *Stroop Color-Word Interference Test* and *verbal fluency tasks*, *Californian Verbal Learning Test* and *Benton Facial Recognition Test*).

Outra possível explicação está nas associações encontradas entre o DC e a idade e entre o DC e a presença de sintomas de depressão. Apesar da média de idade dos pacientes com ES em nesta amostra ser equiparável a dos outros estudos disponíveis e da prevalência de depressão ser similar ao encontrado na literatura, é possível que a elevada prevalência de DC e o abrangente comprometimento da cognição sejam decorrentes da somatória de patologias, que estavam até então subclínicas. No entanto, as associações observadas entre a atividade e a gravidade da doença com a presença de DC sugerem uma participação direta da fisiopatologia da ES no desenvolvimento de alterações da cognição. Em estudo recente com volumetria, Dieritkgil et al demonstraram uma associação do distúrbio cognitivo à atrofia de corpo caloso, hipocampo e amígdala e associaram essas a forma difusa da doença, propondo um mecanismo de lesão microvascular como causa do processo (dados não publicados).

Nas últimas três décadas, estudos populacionais longitudinais e estudos em pacientes hospitalizados associaram lesões hiperintensas de substância branca e desfecho clínico, bem como a presença de lesões confluentes e de maior diâmetro foram associadas ao DC e demência (80). A presença de lesões hiperintensas de substância branca foi bastante documentada na ES. Estudos de ressonância magnética têm evidenciado uma prevalência de até 70% de lesões em áreas de interface vascular na substância branca cerebral (51, 52). Essas áreas costumam ser múltiplas e em número muito superior ao encontrado na população saudável. Ademais, lesões de diâmetro superior a 05 mm foram correlacionadas com doença arterial periférica e depressão nos pacientes com ES (51, 52). Estes achados sugerem um comprometimento microvascular cerebral e são corroborados por estudos com SPECT que demonstraram hipoperfusão cerebral difusa, acometendo

inclusive substância cinzenta profunda (53, 54). Em nossa amostra, o DC não foi diretamente associado à SM ou fatores de risco cardiovasculares tradicionais, exceto à presença de DM tipo 2. Foram encontradas também correlações do DC com a razão CA/CQ e com os níveis de HbA1c, sugerindo uma participação metabólica na alteração de microvasculatura cerebral.

Estudos prévios amparam a relevância da resistência à insulina na patogênese da disfunção cognitiva e na neurodegeneração (81). Pacientes com DM tipo 2 apresentam maior prevalência de DC leve e a doença já foi associada a doença de Alzheimer (81, 82). Obesidade central e SM, por sua vez, foram associadas a um aumento do DC em idosos (81, 83) e a um pior desempenho cognitivo (81), respectivamente. Apesar de não termos encontrado associação do DC com a SM em nossa amostra, as correlações com os níveis de HbA1c e com a razão CA/CQ sugerem uma associação entre resistência à insulina e disfunção cognitiva. No entanto, não encontramos associação do DC com os resultados do HOMA1-IR e do HOMA2-IR, mas esses dados devem ser interpretados com cautela, pois apenas 74 pacientes com avaliação cognitiva puderam ter seus índices de HOMA calculados. Dessa forma, é possível que o DC encontrado nos pacientes com ES seja resultados da somatória de dois processos: vasculopatia primária da doença e desarranjo no metabolismo da glicose.

A síndrome depressiva foi previamente relatada na ES, com prevalências variando de 6 a 77,4%, dependendo da metodologia do estudo e dos aspectos culturais (45). Quadros depressivos maiores são encontrados com maior frequência em pacientes internados e tem uma incidência discretamente menor (11 – 56%) (84). Em seus diversos graus, os sintomas depressivos foram mais evidenciados em pacientes com ES do que os portadores de outras doenças crônicas e de quadros que alteram a imagem corporal. Em nossa amostra, os sintomas depressivos foram encontrados em 40,9% dos pacientes, e 10% apresentava sintomas de maior intensidade.

Poucos estudos documentaram a prevalência de estados ansiosos na ES (aproximadamente 50%) (84). No entanto, sintomas de ansiedade foram frequentemente relatados na ES (25-64%) (45). Estudos transversais identificaram o sofrimento associado à doença, o medo de progressão e incapacidade a transtornos de ansiedade (84). A evolução errática da doença parece gerar angústia em relação

ao futuro, muitas vezes incerto, provocando sintomas de ansiedade. A prevalência de sintomas de ansiedade em nossa amostra foi acima da relatada na literatura (73,64%), mas as associações com anti-topoisomerase I e envolvimento pulmonar mais grave (que representam formas mais graves da doença e com pior prognóstico) refletem as causas ansiedade já identificadas na literatura. Uma possível explicação para a elevada prevalência de ansiedade encontrada, no entanto, consiste da presença de perguntas no inventário de ansiedade que remetem a sintomas frequentemente encontrados na ES como consequência de seu envolvimento orgânico.

A síndrome do túnel do carpo (STC), neuropatia de trigêmeo, polineuropatia periférica e miopatia já foram relatados na ES (45). Estudos baseados em eletroneuromiografia e ultrassom mostraram uma prevalência elevada de STC (67%), sendo a maioria dos pacientes assintomáticos (47). A neuropatia de trigêmeo, por sua vez, é usualmente sintomática, e, assim como a STC, costuma ocorrer nas fases iniciais da doença devido à compressão nervosa (85, 86). Apesar da grande prevalência de envolvimento do sistema nervoso periférico nesta amostra de pacientes com ES (49,1%) a distribuição de acometimento é similar a da literatura (45). Esta prevalência elevada pode ser explicada pela associação encontrada com hipotireoidismo, uma enfermidade classicamente responsabilizada por quadros neuropáticos envolvendo o sistema nervoso periférico. No entanto, a associação com anticorpos definidores de prognóstico e marcadores de gravidade de doença remete a possível lesão neural induzida pelo processo inflamatório cutâneo, pela retração da pele e pela isquemia crônica induzida pela vasculopatia proliferativa.

À parte do comprometimento cognitivo e da presença de cefaleia, o comprometimento do sistema nervoso central foi incomum e está de acordo com dados prévios da literatura. No entanto, em exames de ressonância magnética de pacientes dessa amostra, Dierckx et al encontraram sinais de comprometimento de microvasculatura similar ao previamente descrito na literatura (dados não publicados). Deste modo, o comprometimento de sistema nervoso central na ES parece ser assintomático na maioria dos casos, exceto pelo DC.

Os vasos sanguíneos e o endotélio vascular são alvos importantes nas doenças reumáticas. Alteração na angiogenese e inflamação vascular já foram descritas em uma grande variedade de doenças autoimunes, incluindo artrite

reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites sistêmicas e síndrome do anticorpo antifosfolípide (55).

A lesão microvascular é importante na fisiopatologia da ES e fenômenos vasculares são determinantes prognósticos da doença (2, 24). Crise renal esclerodérmica, hipertensão pulmonar e lesões vasculares periféricas são observadas em pacientes com ES (87, 88) e aumento de morbimortalidade cardiovascular na ES já foi descrito (89).

Descrições de fatores de risco tradicionais para ES são contraditórias (59-61, 90, 91). Estudos analisando dislipidemia, obesidade, hipertensão, DM e tabagismo têm, em geral, pequena amostragem ou incluem apenas um subtipo da doença (59, 60, 91). No entanto, nível reduzido de HDL (59, 61), elevação da relação LDL/HDL (60), presença de anticorpo antilipoproteína lipase e hipertrigliceridemia (28,30) foram descritos, assim como espessamento da camada médio-intimal e alterações nas propriedades elásticas das carótidas (92, 93). Ademais, aterosclerose coronariana aumentada foi identificada em estudos com tomografia computadorizada (56), bem como identificou-se risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico isquêmico e insuficiência arterial periférica (89, 94, 95).

Semelhante aos dados da literatura, a diminuição do HDL e a elevação dos triglicerídeos foram observados nesta amostra de ES, mas com uma maior prevalência (59, 61, 62). Aumento dos níveis de LDL também foi identificado, discordando de estudos prévios (57, 90). Em estudo recente envolvendo uma coorte australiana, hipercolesterolemia foi observada em 32,5% dos pacientes com ES, um número muito menor que o encontrado em nesta amostra (57). Diferenças menores também foram evidenciadas em relação à HAS e ao DM. O uso de corticoide no momento do estudo e tampouco o uso prévio do mesmo correlacionaram-se com a elevação lipídica encontrada.

Apesar de relatos prévios terem apontado reduzido IMC e diminuição de massa magra em pacientes com ES (96), elevada CA foi observada na maioria de nossos pacientes, independente do subtipo da doença. Este padrão de gordura androgênico é reconhecidamente associado à resistência a insulina, dislipidemia e aumento de risco cardiovascular e possivelmente é a explicação da elevada prevalência de alterações lipídicas em nosso estudo. Nesse sentido, estudos

recentes demonstraram diminuição nos níveis de adiponectina na ES difusa e questionou sua participação no desenvolvimento da doença (97).

A adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória com efeitos antiaterogênicos (97, 98). Seus níveis plasmáticos aumentam com perda de peso e diminuem em pacientes obesos (98). Níveis diminuídos de adiponectina foram associados à disfunção endotelial, DM2, hipertensão, doença coronariana e SM (97). Como nossos pacientes apresentam IMC e CA elevados, provavelmente têm níveis diminuídos de adiponectina e suas consequentes alterações metabólicas.

Apenas um estudo avaliou a presença de SM em pacientes com ES (63). Este estudo coreano avaliou apenas 30 pacientes e concluiu que a incidência de SM na ES é similar a população sadia (63). No entanto, o mesmo grupo de pacientes apresentou aumento da prevalência de resistência à insulina (medida pelo método de HOMA1) e hipertrigliceridemia, que são características clínicas da SM. Uma possível explicação para a diferença de prevalência de SM entre os estudos é a existência de um *bias* de seleção. Enquanto no estudo coreano apenas mulheres foram incluídas, em neste estudo 11,26% da amostra pertencia ao sexo masculino. A diferença entre o grupo de pacientes selecionado continua na distribuição da porcentagem de ES limitada e difusa existente. Enquanto nesta amostra de pacientes 62,25% eram ES limitada e 27,81%, ES difusa, no estudo coreano 48,6% era ES limitada e 51,4%, ES difusa. Por fim, a prevalência de comprometimento pulmonar também é discrepante, com 80% no estudo coreano e 49,67% no atual estudo. Assim, é possível supor que a diferença de gravidade de doença existente entre as populações avaliadas nesses estudos seja responsável pelo resultado contraditório obtido. Ademais, é importante frisar a diferença entre os critérios diagnósticos empregues para a definição da SM, enquanto neste estudo o diagnóstico de SM foi baseado nos critérios mais recentes de 2009 do JIS, naquele estudo utilizou-se o critério do NCEP-ATP III de 2004.

O critério diagnóstico da SM envolve anormalidades de pressão arterial, hiperglicemia, decréscimo de HDL, elevação de triglicerídeos e aumento da CA. A SM já foi associada a um aumento da morbimortalidade cardiovascular (72, 99). Uma recente revisão sistemática de SM na população brasileira relatou uma prevalência de 29,6%, variando de 14,9 a 65,3%, com uma prevalência média de

20,1%, 29,8% e 41,5% nas zonas rural, urbana e população indígena, respectivamente (100). Neste estudo, tanto os pacientes com ES quanto o grupo controle pertencem à zona urbana e, portanto, os dados mostram uma prevalência aumentada de SM na ES, tanto em comparação ao grupo controle quanto em comparação com a média populacional.

Prevalência aumentada de SM já foi relatada em outras doenças inflamatórias autoimunes, como LES e artrite reumatoide. A resistência à insulina é encontrada na SM e considerada um risco cardiovascular independente (75, 101). HOMA é um método validado para calcular a resistência à insulina (75). Neste estudo, conforme esperado em virtude dos dados prévios, a frequência de resistência à insulina foi elevada tanto pelo método de HOMA1-IR (39,36%) quanto pelo HOMA2-IR (41,98%).

Por fim, a prevalência aumentada de SM e resistência à insulina, bem como dos demais fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular podem justificar os relatos prévios de uma incidência maior de doença macrovascular na ES. Ademais, as associações com fenômeno de Raynaud e com gravidade vascular sugerem uma possível intensificação da lesão de microvasculatura.

7. CONCLUSÕES

- Observou-se uma elevada frequência de manifestações neuropsiquiátricas na ES.
- Elevadas prevalências de síndrome metabólica e de fatores de risco cardiovasculares tradicionais foram observadas nesta amostra de pacientes com ES.
- Não foi observada associação entre a presença de manifestações neuropsiquiátricas e síndrome metabólica neste estudo.

8. REFERÊNCIAS

1. Zimmermann AF, Pizzichini MM. Update on etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):516-24. Epub 2014/01/31.
2. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509-37. Epub 2010/11/26.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(2):202-5. Epub 1988/02/01.
4. Marques-Neto JF S-BPESICM, Lanna CCD, Bértolo MB. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 3 ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008:386.
5. Mayes MD AS. Classification and epidemiology of scleroderma. *Rheumatology* 6th Edition - Elsevier. 2015:1153.
6. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008;37(4):223-35. Epub 2007/08/19.
7. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(3):400-4. Epub 2009/02/28.
8. Reveille JD. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations. *Current rheumatology reports*. 2003;5(2):160-7. Epub 2003/03/12.
9. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(5):581-90. Epub 1980/05/01.
10. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(8):2246-55. Epub 2003/08/09.
11. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(7):1573-6. Epub 2001/07/27.

12. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(2):444-51. Epub 2000/02/29.
13. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1747-55. Epub 2013/10/05.
14. Maitre A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(12):2395-401. Epub 2004/12/01.
15. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(6):1359-62. Epub 2001/06/16.
16. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, Pandey JP, Knapp RG, Hoel DG, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(6):1111-8. Epub 1998/06/17.
17. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):822-7. Epub 2009/07/15.
18. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Inoko H. HLA class II genes associated with anticentromere antibody in Japanese patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of the rheumatic diseases*. 1995;54(12):983-7. Epub 1995/12/01.
19. Gladman DD, Kung TN, Siannis F, Pellett F, Farewell VT, Lee P. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1481-7. Epub 2005/08/04.
20. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nature genetics*. 2010;42(5):426-9. Epub 2010/04/13.
21. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed June 2014.

22. Dabich L, Bookstein JJ, Zweifler A, Zarafonetic CJ. Digital arteries in patients with scleroderma. Arteriographic and plethysmographic study. Archives of internal medicine. 1972;130(5):708-14. Epub 1972/11/01.
23. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. Medicine. 1980;59(6):393-408. Epub 1980/11/01.
24. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. Current opinion in rheumatology. 2004;16(6):718-22. Epub 2004/12/04.
25. Scheja A, Akesson A, Geborek P, Wildt M, Wollheim CB, Wollheim FA, et al. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis research. 2001;3(3):178-82. Epub 2001/04/12.
26. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2003;32(5):285-95. Epub 2003/04/18.
27. McHugh NJ, Distler O, Giacomelli R, Riemekasten G. Non organ based laboratory markers in systemic sclerosis. Clinical and experimental rheumatology. 2003;21(3 Suppl 29):S32-8. Epub 2003/08/02.
28. Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. Arthritis research & therapy. 2007;9 Suppl 2:S3. Epub 2007/09/15.
29. van Hal TW, van Bon L, Radstake TR. A system out of breath: how hypoxia possibly contributes to the pathogenesis of systemic sclerosis. International journal of rheumatology. 2011;2011:824972. Epub 2011/12/14.
30. Geyer M, Muller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. Clinical reviews in allergy & immunology. 2011;40(2):92-103. Epub 2010/01/21.
31. Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M, Yamakage A, Strange C, Smith EA, et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. The Journal of rheumatology. 1995;22(10):1876-83. Epub 1995/10/01.
32. Reimer G. Autoantibodies against nuclear, nucleolar, and mitochondrial antigens in systemic sclerosis (scleroderma). Rheumatic diseases clinics of North America. 1990;16(1):169-83. Epub 1990/02/01.

33. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(6):503-7. Epub 1999/11/07.
34. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, Troyanskaya OG, Chi JT, Pergamenschikov A, et al. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(21):12319-24. Epub 2003/10/08.
35. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(6):1918-27. Epub 2004/06/10.
36. Maurer B, Distler O. Emerging targeted therapies in scleroderma lung and skin fibrosis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2011;25(6):843-58. Epub 2012/01/24.
37. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol*. 2002;168(7):3649-59. Epub 2002/03/22.
38. Steen VD, Engel EE, Charley MR, Medsger TA, Jr. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(4):646-9. Epub 1996/04/01.
39. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nature reviews Immunology*. 2004;4(8):583-94. Epub 2004/08/03.
40. Strehlow D, Korn JH. Biology of the scleroderma fibroblast. *Current opinion in rheumatology*. 1998;10(6):572-8. Epub 1998/11/13.
41. Mauch C, Eckes B, Hunzelmann N, Oono T, Kozłowska E, Krieg T. Control of fibrosis in systemic scleroderma. *The Journal of investigative dermatology*. 1993;100(1):92S-6S. Epub 1993/01/01.
42. Appenzeller S, Rondina JM, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(9):2783-9. Epub 2005/09/06.
43. Appenzeller S, Bonilha L, Rio PA, Min Li L, Costallat LT, Cendes F. Longitudinal analysis of gray and white matter loss in patients with systemic lupus erythematosus. *NeuroImage*. 2007;34(2):694-701. Epub 2006/11/23.

44. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1585-9. Epub 2006/01/28.
45. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;43(3):335-47. Epub 2013/07/06.
46. Hietaharju A, Jaaskelainen S, Hietarinta M, Frey H. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta neurologica Scandinavica*. 1993;87(5):382-7. Epub 1993/05/01.
47. Bandinelli F, Kaloudi O, Candelieri A, Conforti ML, Casale R, Cammarata S, et al. Early detection of median nerve syndrome at the carpal tunnel with high-resolution 18 MHz ultrasonography in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5 Suppl 62):S15-8. Epub 2010/11/26.
48. Stava Z, Stein J. Electro-encephalography in scleroderma. (A study of 57 cases of diffuse and 30 cases of circumscribed scleroderma). *Dermatologica*. 1961;123:375-90. Epub 1961/12/01.
49. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kozminska A. Further studies on electromyographic findings in generalized scleroderma. *Acta neurovegetativa*. 1966;29(2):220-8. Epub 1966/01/01.
50. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kozminska A. Electromyographic findings in scleroderma. *Archives of neurology*. 1961;4:281-7. Epub 1961/03/01.
51. Mohamed RH, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(1):61-7. Epub 2010/04/09.
52. Mohammed RH, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2011;31(5):667-71. Epub 2010/01/14.
53. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1366-73. Epub 2001/01/04.

54. Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Vitali P, Vignola S, Rodriguez G. Brain functional involvement by perfusion SPECT in systemic sclerosis and Behcet's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966:409-14. Epub 2002/07/13.
55. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(5):224. Epub 2008/10/25.
56. Mok MY, Chiu SS, Lo Y, Mak HK, Wong WS, Khong PL, et al. Coronary atherosclerosis using computed tomography coronary angiography in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):381-5. Epub 2009/07/09.
57. Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):1980-3. Epub 2012/04/26.
58. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Cardiovascular disease in systemic sclerosis--an emerging association? *Arthritis research & therapy*. 2011;13(4):237. Epub 2011/09/06.
59. Borba EF, Borges CT, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2005;25(5):379-83. Epub 2005/02/09.
60. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):326-9. Epub 2010/05/19.
61. Kotyla PJ, Gozdzik J, Lewicki M, Kotulska AT, Kucharz EJ. Serum lipid profile in patients with systemic sclerosis: relationship to the thyreometabolic state. *Rheumatology international*. 2006;26(6):583-4. Epub 2005/11/15.
62. Kodera M, Hayakawa I, Komura K, Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: association with elevated serum triglyceride concentrations. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):629-36. Epub 2005/04/01.
63. al S-GLe. Frequency of Metabolic Syndrome in Female Patients with Systemic Sclerosis: A Preliminary Report. *J Rheum Dis*. 2012;19(5):262 - 9 Epub October 31, 2012.
64. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *The New England journal of medicine*. 1975;292(8):403-7. Epub 1975/02/20.

65. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England journal of medicine*. 1975;292(7):344-7. Epub 1975/02/13.
66. Hudson M, Steele R, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;37(2):93-8. Epub 2007/03/17.
67. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S467-72. Epub 2012/05/25.
68. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 1996;29(4):453-7. Epub 1996/04/01.
69. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1450-8. Epub 2015/06/09.
70. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006;24(4):621-6. Epub 2006/03/15.
71. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. Epub 2001/05/23.
72. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. Epub 2009/10/07.
73. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. Epub 1985/07/01.

74. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed June 2014.
75. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):281-7. Epub 2009/05/26.
76. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2. Epub 1998/12/05.
77. Cerinic MM, Generini S, Pignone A, Casale R. The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenetic mechanisms. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1996;22(4):879-92. Epub 1996/11/01.
78. Giuliadori G, Fraticelli P, Bartolini M, Cagnetti C, Baruffaldi R, Rocchi MB, et al. Cognitive and cerebral hemodynamic impairment in scleroderma patients. *European journal of neurology*. 2009;16(12):1285-90. Epub 2009/06/23.
79. Yilmaz N, Mollahasanoglu A, Gurvit H, Can M, Tuncer N, Inanc N, et al. Dysexecutive syndrome: a specific pattern of cognitive impairment in systemic sclerosis. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2012;25(2):57-62. Epub 2012/05/19.
80. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nature reviews Neurology*. 2015;11(3):157-65. Epub 2015/02/18.
81. Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;444:18-23. Epub 2015/02/11.
82. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World journal of diabetes*. 2014;5(6):889-93. Epub 2014/12/17.
83. Aslan AK, Starr JM, Pattie A, Deary I. Cognitive consequences of overweight and obesity in the ninth decade of life? *Age and ageing*. 2015;44(1):59-65. Epub 2014/09/25.

84. Kwakkenbos L, Delisle VC, Fox RS, Gholizadeh S, Jewett LR, Levis B, et al. Psychosocial Aspects of Scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(3):519-28. Epub 2015/07/27.
85. Jimenez-Moreno J, Selva-O'Callaghan A, Rovira-Canellas A, Solans-Laqué R, Len O, Olias M, et al. Trigeminal sensory neuropathy in systemic sclerosis. *British journal of rheumatology*. 1998;37(5):587-9. Epub 1998/07/03.
86. Vicente A, Herrero C, Martin E, Valls J, Graus F, Mascaro JM. Trigeminal sensory-neuropathy in systemic sclerosis. *Clinical and experimental dermatology*. 1991;16(5):403. Epub 1991/09/01.
87. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Epub 2015/01/24.
88. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine*. 2014. Epub 2015/01/06.
89. Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng WC, Lin MW, Hwang CY, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med*. 2013;126(11):982-8. Epub 2013/10/26.
90. Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, Salvagno GL, Volpe A, Guidi G. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;364(1-2):345-8. Epub 2005/08/23.
91. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *British journal of rheumatology*. 1996;35(11):1122-6. Epub 1996/11/01.
92. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1108:283-90. Epub 2007/09/26.
93. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(11):1299-305. Epub 2003/06/05.
94. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5 Suppl 62):S48-53. Epub 2010/11/26.

95. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):2078-90. Epub 2011/04/12.
96. Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2013;32(7):1037-44. Epub 2013/04/04.
97. Winsz-Szczotka K, Kuznik-Trocha K, Komosinska-Vassev K, Kucharz E, Kotulska A, Olczyk K. Relationship between adiponectin, leptin, IGF-1 and total lipid peroxides plasma concentrations in patients with systemic sclerosis: possible role in disease development. *International journal of rheumatic diseases*. 2014. Epub 2014/03/22.
98. Versini M, Aljadeff G, Jeandel PY, Shoenfeld Y. Obesity: an additional piece in the mosaic of autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):619-21. Epub 2014/12/17.
99. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14. Epub 2007/01/30.
100. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:1198. Epub 2013/12/20.
101. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72. Epub 2005/11/09.

9. ANEXOS

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP



UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 16/11/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 975/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0882.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO NEUROPSIQUIÁTRICO NA ESCLEROSE SISTÊMICA”.
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Simone Appenzeller
INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/09/2011
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/11/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II – OBJETIVOS.

Analisar a prevalência de transtornos de humor em pacientes com Esclerose Sistêmica (ES).

III – SUMÁRIO.

O estudo pretende estabelecer a prevalência de transtornos de humor na população de pacientes portadores de ES, dentre eles depressão e ansiedade, simultaneamente caracterizar o aspecto radiológico do acometimento do SNC através do exame de ressonância magnética e posteriormente identificar a relação dos achados com fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares. É um estudo prospectivo, aberto, com grupo controle. Serão escolhidos 100 portadores de ES que serão submetidos a testes de distúrbio cognitivo, teste de atenção, depressão, qualidade de vida, atividade de doença. Serão realizados exames laboratoriais com triagem para dislipidemia, diabetes, provas inflamatórias (VHS e Proteínas C reativa) e dosado proteína S100B e neurofilamento. Todos os pacientes serão submetidos a exame de ressonância magnética.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
 Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
 Caixa Postal 6111
 13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
 FAX (019) 3521-7187
 cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

 www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

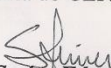
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de setembro de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br