

# CAPÍTULO 5

## COMPLICAÇÕES VASCULARES NA ESCLERODERMIA SISTÊMICA: MECANISMOS, DIAGNÓSTICO E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÉUTICAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.064132525045>

Data de submissão: 27/04/2025

Data de aceite: 08/05/2025

### Ana Julia Fernandes Souza

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/7625510417195258>

### Luciano Gomes Azevedo Estevam dos Santos

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

### Isabella Machado Marcondes Varella Barbosa

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

### Maria Clara Cilento Garioli

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

### Marcela Rotband Calixto

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

### Gabrielle Balieiro Diniz

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

### Ramon Fraga de Souza Lima

Universidade de Vassouras

Vassouras - Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/7103310515078667>

**RESUMO:** A esclerodermia sistêmica (ES) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crônica, disfunção endotelial e fibrose vascular progressiva. Este estudo revisou os mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e abordagens terapêuticas inovadoras no manejo das complicações vasculares da ES. Destacamos o uso de biomarcadores e inteligência artificial no diagnóstico precoce, além do impacto de terapias emergentes, como inibidores de JAK, moduladores da inflamação e terapia celular regenerativa. Concluímos que avanços significativos foram alcançados na identificação e tratamento dessas complicações, embora desafios ainda persistam. O futuro do manejo da ES dependerá do desenvolvimento de estratégias personalizadas para otimizar o prognóstico dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esclerose sistêmica; pele; tratamento.

# VASCULAR COMPLICATIONS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, AND NEW THERAPEUTIC STRATEGIES

**ABSTRACT:** Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation, endothelial dysfunction, and progressive vascular fibrosis. This study reviewed the pathophysiological mechanisms, diagnostic methods, and innovative therapeutic approaches for managing SSc-related vascular complications. We highlighted the use of biomarkers and artificial intelligence for early diagnosis, as well as the impact of emerging therapies, including JAK inhibitors, inflammation modulators, and regenerative cell therapy. We conclude that significant advancements have been made in identifying and treating these complications, although challenges remain. The future of SSc management will rely on developing personalized strategies to optimize patient outcomes.

**KEYWORDS:** Systemic scleroderma skin treatment.

## INTRODUÇÃO

A esclerodermia sistêmica (ES) é uma doença autoimune rara e complexa, caracterizada por inflamação crônica, disfunção endotelial e fibrose progressiva que afeta múltiplos órgãos e sistemas (Khanna et al., 2024). Uma das manifestações mais significativas da doença envolve complicações vasculares, que incluem hipertensão pulmonar, úlceras digitais e doença renal esclerodérmica, sendo responsáveis por grande parte da morbidade e mortalidade dos pacientes (Spiera et al., 2023). A progressão da ES está diretamente relacionada à disfunção da microcirculação e ao remodelamento vascular, o que compromete a oxigenação dos tecidos e leva a desfechos clínicos adversos (Sheng et al., 2023).

A fisiopatologia da ES envolve uma complexa interação entre o sistema imunológico, o endotélio vascular e os fibroblastos, resultando em inflamação persistente e deposição excessiva de matriz extracelular (Denton et al., 2022). A disfunção endotelial é um fator-chave na progressão da doença, levando à ativação de mecanismos de fibrose e trombose que prejudicam a função dos vasos sanguíneos (Shenavandeh et al., 2022). A destruição progressiva da microcirculação resulta na diminuição da perfusão tecidual e no desenvolvimento de complicações graves, como úlceras digitais e falência de órgãos (Iglesias et al., 2023).

As complicações vasculares representam um grande desafio no manejo da ES, pois muitas vezes são silenciosas e diagnosticadas em estágios avançados da doença (Henrique Neto et al., 2021). A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma das principais causas de óbito nesses pacientes, decorrente da remodelação vascular dos pequenos vasos pulmonares e do aumento da resistência vascular pulmonar (Khanna et al., 2020). Além disso, a doença renal esclerodérmica, caracterizada por crise renal hipertensiva, pode evoluir rapidamente para insuficiência renal terminal se não for identificada e tratada precocemente (Nagaraja et al., 2019).

O diagnóstico das complicações vasculares na ES tem avançado consideravelmente nos últimos anos, permitindo uma abordagem mais precoce e precisa (Mehta et al., 2022). A capilaroscopia periungueal é um dos métodos mais utilizados para avaliação da microcirculação, permitindo a detecção de alterações estruturais nos capilares em estágios iniciais da doença (Scaturro et al., 2023). Além disso, biomarcadores séricos têm sido explorados para prever a progressão da doença e personalizar o tratamento, representando um avanço significativo na medicina de precisão (Sheng et al., 2023).

Os tratamentos convencionais para ES incluem o uso de imunossupressores, vasodilatadores e agentes antifibróticos, mas essas terapias apresentam limitações significativas e não impedem a progressão da doença em muitos pacientes (Khanna et al., 2023). O nintedanibe, por exemplo, tem demonstrado eficácia na redução da progressão da fibrose pulmonar associada à ES, mas seus efeitos sobre as complicações vasculares ainda são limitados (Kuwana et al., 2022). Da mesma forma, o riociguate tem sido utilizado para o tratamento da HAP associada à ES, mostrando benefícios na redução da pressão arterial pulmonar e na melhora da capacidade funcional dos pacientes (Khanna et al., 2020).

Nos últimos anos, novas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas para o tratamento da ES, visando modular a resposta inflamatória e reverter os danos vasculares (Denton et al., 2022). O tofacitinibe, um inibidor da via JAK/STAT, tem mostrado potencial na regulação da resposta imune e na redução da fibrose em estudos clínicos recentes (Khanna et al., 2022). Além disso, o lenabasum, um agonista do receptor canabinoide tipo 2, tem demonstrado efeitos promissores na redução da inflamação e melhora da função vascular na ES (Spiera et al., 2023).

O uso de terapias celulares e regenerativas também tem sido explorado como uma alternativa para restaurar a função vascular na ES (Iglesias et al., 2023). A fração vascular estromal derivada do tecido adiposo tem demonstrado potencial na melhora da microcirculação e na redução das úlceras digitais em pacientes com ES, abrindo novas perspectivas para a regeneração tecidual (Iglesias et al., 2023). Além disso, o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas tem sido investigado como uma opção terapêutica para pacientes com ES grave, mostrando melhora na integridade endotelial e na progressão da doença (Henrique Neto et al., 2021).

A inteligência artificial e a utilização de biomarcadores estão revolucionando o diagnóstico e o tratamento da ES, permitindo a personalização da terapia com base no perfil individual dos pacientes (Mehta et al., 2022). O aprendizado de máquina tem sido utilizado para identificar subgrupos de pacientes que respondem melhor a determinados tratamentos, tornando a abordagem terapêutica mais eficiente e direcionada (Mehta et al., 2022). Essas inovações representam um avanço significativo na medicina de precisão, permitindo uma melhor estratificação de risco e um tratamento mais eficaz para pacientes com ES (Sheng et al., 2023).

A abordagem multidisciplinar é essencial para o manejo da ES, integrando diferentes especialidades médicas para otimizar os resultados clínicos dos pacientes (Foocharoen et al., 2020). Além do tratamento farmacológico, estratégias como fisioterapia, suporte psicológico e acompanhamento nutricional desempenham um papel fundamental na qualidade de vida dos pacientes com ES (Scaturro et al., 2023). A educação do paciente e o acompanhamento contínuo são cruciais para minimizar as complicações e melhorar a adesão ao tratamento (Foocharoen et al., 2020).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento da ES, muitos desafios ainda permanecem, como a necessidade de terapias mais eficazes para a fibrose vascular e de estratégias para prevenir complicações irreversíveis (Khanna et al., 2023). A pesquisa contínua e os ensaios clínicos são essenciais para desenvolver novas opções terapêuticas e melhorar o prognóstico dos pacientes com ES (Denton et al., 2022). O futuro do manejo da ES depende da integração de novas tecnologias, terapias-alvo e abordagens personalizadas, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados por essa doença debilitante (Sheng et al., 2023).

Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo discutir os mecanismos, diagnóstico e avanços terapêuticos relacionados às complicações vasculares na esclerodermia sistêmica, destacando as inovações científicas e os desafios que ainda precisam ser superados para melhorar o manejo dessa condição.

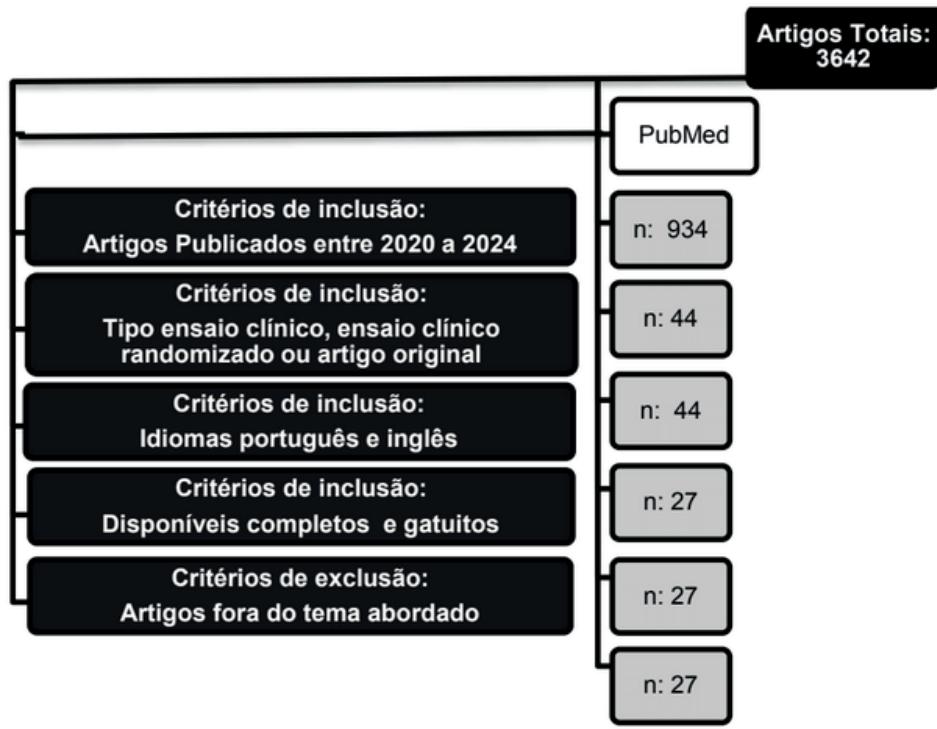
## MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Systemic scleroderma skin treatment*.” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

## RESULTADOS

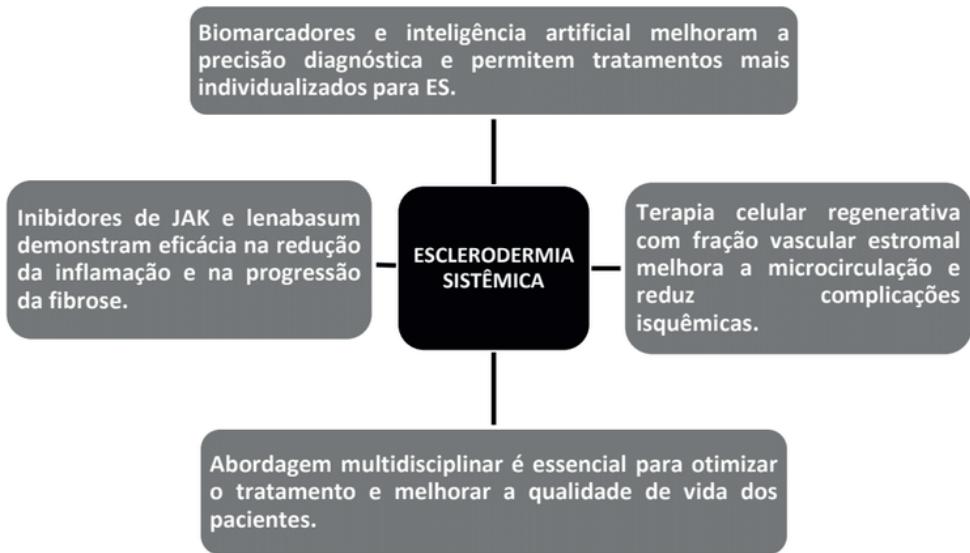
Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3642 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 934 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico

controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 44 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 44 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 27 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 27 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.



**FIGURA 1:** Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2025)



**FIGURA 2:** Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2025)

## DISCUSSÃO

As complicações vasculares na esclerodermia sistêmica (ES) são um dos principais desafios clínicos da doença, influenciando diretamente sua morbidade e mortalidade. A disfunção endotelial, a inflamação persistente e a fibrose progressiva são fatores determinantes na evolução do quadro vascular da ES, levando a manifestações como hipertensão pulmonar, úlceras digitais e disfunção microvascular. Estudos recentes têm investigado diversos mecanismos envolvidos nesse processo, além de avanços terapêuticos promissores. Em comparação com as informações do Texto Base, os artigos analisados apresentam descobertas relevantes sobre novas abordagens terapêuticas e biomarcadores que podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico da doença (Khanna et al., 2024).

A fibrose vascular desempenha um papel central nas complicações vasculares da ES. Estudos recentes, como o de Sheng et al. (2023), identificaram biomarcadores específicos da fibrose e inflamação, como proteínas da matriz extracelular e citocinas inflamatórias. Essas descobertas reforçam a necessidade de tratamentos direcionados para modular a resposta imune e reduzir a progressão da doença. De maneira semelhante, o estudo de Spiera et al. (2023) investigou o uso de lenabasum, um agonista do receptor canabinoide tipo 2, demonstrando benefícios na redução da inflamação e na melhora da função vascular em pacientes com ES. Esses achados complementam os avanços mencionados no Texto Base, que discute a importância da modulação inflamatória na abordagem terapêutica (Spiera et al., 2023).

Os avanços no diagnóstico também são um ponto fundamental na pesquisa atual sobre ES. A utilização de capilaroscopia periungueal, por exemplo, tem sido amplamente estudada para avaliação da microvasculatura, permitindo um diagnóstico mais precoce e preciso da disfunção endotelial (Shenavandeh et al., 2022). Além disso, tecnologias de inteligência artificial vêm sendo empregadas para prever a progressão da doença e identificar pacientes que podem responder melhor a determinadas terapias. O estudo de Mehta et al. (2022) utilizou aprendizado de máquina para identificar subgrupos de pacientes com ES que apresentam melhor resposta ao abatacepte, uma droga imunomoduladora. Esses avanços reforçam as informações do Texto Base, que destaca a importância de abordagens diagnósticas mais refinadas e individualizadas (Mehta et al., 2022).

No contexto das terapias emergentes, estudos recentes destacam o potencial de novas moléculas para controle da fibrose e da inflamação na ES. Por exemplo, o estudo de Khanna et al. (2022) demonstrou que o tofacitinibe, um inibidor de JAK, pode modular genes regulados pelo interferon em fibroblastos e queratinócitos, reduzindo a progressão da fibrose cutânea. Da mesma forma, Denton et al. (2022) investigaram o uso de um anticorpo monoclonal contra a oncostatina M, com resultados promissores na redução da inflamação crônica e melhora na função endotelial. Essas terapias representam um avanço significativo em relação às abordagens convencionais e complementam as informações apresentadas no Texto Base sobre o papel das citocinas inflamatórias na patogênese vascular da ES (Denton et al., 2022).

Além das novas drogas, estratégias terapêuticas inovadoras, como a fração vascular estromal derivada do tecido adiposo, vêm sendo exploradas para melhorar a microcirculação e reduzir o impacto das lesões digitais. O estudo de Iglesias et al. (2023) avaliou essa abordagem em um ensaio clínico randomizado, demonstrando melhora na função das mãos de pacientes com ES. Esses resultados ressaltam a necessidade de terapias regenerativas para mitigar os danos vasculares progressivos observados na doença, algo que é enfatizado no Texto Base como um dos desafios a serem superados (Iglesias et al., 2023).

Outra área de pesquisa que vem ganhando destaque é a terapia com células-tronco hematopoiéticas, que tem sido estudada como uma alternativa para pacientes com ES grave. Henrique Neto et al. (2021) analisaram os efeitos do transplante autólogo de células-tronco na vasculopatia da ES e observaram melhora na integridade endotelial e redução da progressão da doença. No entanto, esse tratamento ainda apresenta riscos significativos e deve ser reservado para casos selecionados. O Texto Base menciona a necessidade de terapias imunomoduladoras eficazes, e esses estudos reforçam que a terapia celular pode ser uma solução viável para determinados pacientes (Henrique Neto et al., 2021).

No campo das terapias farmacológicas tradicionais, um dos medicamentos mais estudados recentemente é o nintedanibe, um inibidor da tirosina quinase, que tem sido utilizado para tratar a fibrose pulmonar associada à ES. Estudos como o de Khanna et al. (2023) demonstraram que o nintedanibe pode reduzir a progressão da doença em pacientes com fatores de risco para fibrose pulmonar rápida. Da mesma forma, estudos prévios de Kuwana et al. (2022) sugerem que a resposta ao nintedanibe pode variar de acordo com o perfil autoimune do paciente. O Texto Base já aponta a necessidade de tratamentos específicos para as complicações pulmonares da ES, e essas descobertas reforçam essa premissa (Khanna et al., 2023; Kuwana et al., 2022).

O impacto da hipertensão pulmonar na ES também tem sido amplamente discutido na literatura recente. Barreto e Gazzana (2000) revisaram casos de hipertensão pulmonar associada à ES e destacaram que a progressão da doença pode ser silenciosa, exigindo monitoramento rigoroso. O uso de riociguate, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, tem se mostrado eficaz na redução da pressão pulmonar e na melhora da capacidade funcional dos pacientes, conforme demonstrado nos estudos de Khanna et al. (2020) e Nagaraja et al. (2019). Essas terapias representam um avanço significativo em relação às opções disponíveis anteriormente, conforme abordado no Texto Base (Khanna et al., 2020; Nagaraja et al., 2019).

Adicionalmente, abordagens como a terapia combinada com ultrassom e técnicas manuais para úlceras digitais têm demonstrado eficácia na melhora da circulação periférica e na cicatrização de lesões em pacientes com ES. O estudo de Scaturro et al. (2023) investigou essa abordagem e observou melhora na perfusão tecidual e na dor dos pacientes. Essa técnica se alinha às discussões do Texto Base sobre a necessidade de tratamentos eficazes para as complicações vasculares periféricas da ES (Scaturro et al., 2023).

Por fim, a abordagem multidisciplinar na ES tem sido enfatizada como essencial para o manejo da doença. Além das terapias farmacológicas, estratégias como fisioterapia, suporte psicológico e acompanhamento nutricional são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estudos recentes destacam que intervenções precoces, combinadas com terapias inovadoras, podem modificar significativamente o curso da doença e reduzir suas complicações vasculares. O Texto Base já aponta a importância dessa abordagem integrada, e os estudos analisados reforçam que um tratamento individualizado é fundamental para otimizar os resultados clínicos na ES (Footharoen et al., 2020).

Dessa forma, a comparação entre o Texto Base e os artigos recentes revela que os avanços na compreensão dos mecanismos vasculares da ES têm possibilitado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. A introdução de terapias-alvo, a identificação de biomarcadores e o uso de inteligência artificial para personalizar o tratamento representam um progresso significativo. No entanto, muitos desafios permanecem, como a necessidade de terapias mais eficazes para a fibrose vascular e o desenvolvimento de estratégias para prevenir complicações irreversíveis. O manejo da ES continua evoluindo, e a pesquisa contínua será essencial para oferecer melhores perspectivas aos pacientes afetados por essa condição debilitante.

## **CONCLUSÃO**

As complicações vasculares na esclerodermia sistêmica (ES) representam um dos principais desafios clínicos da doença, impactando significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes. O presente estudo analisou os mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e avanços terapêuticos no manejo da ES, destacando novas abordagens que podem modificar o curso da doença. A progressão da ES está intimamente relacionada à disfunção endotelial, inflamação crônica e fibrose vascular, fatores que comprometem a microcirculação e levam a complicações graves, como hipertensão pulmonar e úlceras digitais. O avanço nas técnicas diagnósticas, incluindo biomarcadores e inteligência artificial, tem permitido a identificação precoce de alterações vasculares e a personalização do tratamento, aumentando a eficácia terapêutica (Mehta et al., 2022). Métodos como capilaroscopia periungueal e análise molecular vêm se tornando ferramentas essenciais na estratificação do risco e no monitoramento da progressão da doença. Em relação às estratégias terapêuticas, os inibidores de JAK, como o tofacitinibe, e os moduladores da resposta inflamatória, como o lenabasum, demonstraram eficácia na redução da fibrose e na melhora da função vascular (Denton et al., 2022). Além disso, a terapia celular regenerativa, utilizando fração vascular estromal derivada do tecido adiposo, apresentou benefícios na regeneração da microcirculação, reduzindo o impacto das complicações isquêmicas. Os avanços no uso de terapias personalizadas e biomarcadores estão remodelando a abordagem terapêutica na ES, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes. No entanto, a complexidade da doença exige uma abordagem multidisciplinar, integrando reumatologistas, pneumologistas, cardiologistas e especialistas em medicina regenerativa para otimizar os desfechos clínicos. Em conclusão, embora os avanços tenham melhorado significativamente o prognóstico da ES, ainda há desafios a serem superados, especialmente na prevenção da fibrose progressiva e na reversão das complicações vasculares estabelecidas. O contínuo desenvolvimento de novas terapias-alvo e estratégias de medicina de precisão será essencial para proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Estudos futuros devem focar na combinação de terapias farmacológicas e regenerativas, além da utilização de inteligência artificial para aprimorar o diagnóstico e a individualização do tratamento.

## REFERÊNCIAS

- FERNÁNDEZ-CODINA A, et al. Brentuximab vedotin for skin involvement in refractory diffuse cutaneous systemic sclerosis, an open-label trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2025;64(3):1476-1481.
- BARDE F, et al. Induction of regulatory T cells and efficacy of low-dose interleukin-2 in systemic sclerosis: interventional open-label phase 1-phase 2a study. *RMD Open*, 2024;10(2):e003500.
- KHANNA D, et al. Biomarker analysis from the phase 2b randomized placebo-controlled trial of riociguat in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2024;63(11):3124-3134.
- IGLESIAS M, et al. Adipose derived stromal vascular fraction and fat graft for treating the hands of patients with systemic sclerosis: A randomized clinical trial. *PLoS One*, 2023;18(8):e0289594.
- SCATURRO D, et al. Immersion Ultrasound Therapy in Combination with Manual Therapy in the Treatment of Ischemic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*, 2023;59(7):1335.
- SHENG XR, et al. Biomarkers of fibrosis, inflammation, and extracellular matrix in the phase 3 trial of tocilizumab in systemic sclerosis. *Clin Immunol*, 2023;254:109695.
- SPIERA R, et al. Efficacy and Safety of Lenabasum, a Cannabinoid Type 2 Receptor Agonist, in a Phase 3 Randomized Trial in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 2023;75(9):1608-1618.
- KHANNA D, et al. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression. *RMD Open*, 2023;9(1):e002859.
- KUZUMI A, et al. Long-term Outcomes After Rituximab Treatment for Patients With Systemic Sclerosis: Follow-up of the DESIRES Trial With a Focus on Serum Immunoglobulin Levels. *JAMA Dermatol*, 2023;159(4):374-383.
- GRIFFITHS-JONES DJ, et al. A Phase II randomized controlled trial of oral prednisolone in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (PRedSS). *Rheumatology (Oxford)*, 2023;62(9):3133-3138.
- MEHTA BK, et al. Machine-learning classification identifies patients with early systemic sclerosis as abatacept responders via CD28 pathway modulation. *JCI Insight*, 2022;7(24):e155282.
- KHANNA D, et al. Tofacitinib blocks IFN-regulated biomarker genes in skin fibroblasts and keratinocytes in a systemic sclerosis trial. *JCI Insight*, 2022;7(17):e159566.
- DENTON CP, et al. Biological and clinical insights from a randomized phase 2 study of an anti-oncostatin M monoclonal antibody in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2022;62(1):234-242.
- KEYES-ELSTEIN L, et al. Clinical and Molecular Findings After Autologous Stem Cell Transplantation or Cyclophosphamide for Scleroderma: Handling Missing Longitudinal Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023;75(2):307-316.
- KUWANA M, et al. Nintedanib in Patients With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Subgroup Analyses by Autoantibody Status and Modified Rodnan Skin Thickness Score. *Arthritis Rheumatol*, 2022;74(3):518-526.

SHENAVANDEH S, et al. A 4-week comparison of capillaroscopy changes, healing effect, and cost-effectiveness of botulinum toxin-A vs prostaglandin analog infusion in refractory digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2022;41(1):95-104.

KARALILOVA RV, et al. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int*, 2021;41(10):1743-1753.

ROOFEH D, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73(7):1301-1310.

ALLANORE Y, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2020;79(12):1600-1607.

BRUNI C, et al. Intravenous versus oral cyclophosphamide for lung and/or skin fibrosis in systemic sclerosis: an indirect comparison from EUSTAR and randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*, 2020;38 Suppl 125(3):161-168.

SPIERA R, et al. Safety and Efficacy of Lenabasum in a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 2020;72(8):1350-1360.

KHANNA D, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79(5):618-625.

YAKUT T, et al. Impact of concomitant obstructive sleep apnea on pulmonary involvement and main pulmonary artery diameter in adults with scleroderma. *Sleep Breath*, 2021;25(1):135-143.

DEWI S, et al. A Double-blind, Randomized Controlled Trial of Ciplukan (*Physalis angulata* Linn) Extract on Skin Fibrosis, Inflammatory, Immunology, and Fibrosis Biomarkers in Scleroderma Patients. *Acta Med Indones*, 2019;51(4):303-310.

FOOCHAROEN C, et al. Prevalence and predictors of proton pump inhibitor partial response in gastroesophageal reflux disease in systemic sclerosis: a prospective study. *Sci Rep*, 2020;10(1):769.

MECOLI CA, et al. Vascular biomarkers and digital ulcerations in systemic sclerosis: results from a randomized controlled trial of oral treprostinil (DISTOL-1). *Clin Rheumatol*, 2020;39(4):1199-1205.

NAGARAJA V, et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the efficacy and safety of riociguat in systemic sclerosis-associated digital ulcers. *Arthritis Res Ther*, 2019;21(1):202.

KHANNA D, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*, 2020;72(1):125-136.

BLAGOJEVIC J, et al. Classification, categorization and essential items for digital ulcer evaluation in systemic sclerosis: a DeSScipher/European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) survey. *Arthritis Res Ther*, 2019;21(1):35.