

# PNEUMOLOGIA PAULISTA

Publicação Oficial da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Manifestações pulmonares das  
doenças reumatológicas autoimunes

Volume 27 | Nº 3 | 2013



# VIDA NÃO PODE ESPERAR<sup>1,2</sup>

**INTERVIR COM SPIRIVA® para ajudar os pacientes com DPOC a manter um amanhã mais ativo.<sup>3,4</sup>**



## SPIRIVA®

brometo de tiotrópio



**Redução rápida e sustentada da falta de ar<sup>5</sup>**

**Prevenção de exacerbações da DPOC<sup>1,5</sup>**

**Melhora da qualidade de vida<sup>2,5</sup>**

**Dispositivo inovador para seu paciente com DPOC<sup>6</sup>**

**2 puffs  
consecutivos,  
uma vez ao dia<sup>5</sup>**

**SPIRIVA® RESPIMAT® (brometo de tiotrópio) - uso adulto. Apresentação:** frasco com 4ml. **Indicação:** DPOC. **Contraindicações:** hipersensibilidade aos seus componentes. **Reações adversas:** boca ou pele seca, tontura, arritmias, disfonia, epistaxe, tosse, faringite, laringite, gengivite, glossite, estomatite, candidíase ocular, diarreia, dispepsia, prurido, hipersensibilidade, rash, urticária, broncoespasmo, edema angioneurótico, glaucoma, visão embaçada, infecção e úlcera de pele, retenção e infecção urinária, disúria, desidratação, insônia, sinusite, constipação, obstrução intestinal, íleo paralisico, edema articular. **Precauções:** pacientes com distúrbios de ritmo cardíaco devem utilizar Spiriva® RespiMat® com cautela; não usar como terapia de resgate; cuidado no glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia da próstata, obstrução do colo da bexiga, clearance de creatinina <math>\leq 50\text{ml/min}</math>, tontura ou visão embaçada podem alterar habilidade de dirigir e operar máquinas, não usar em mulheres grávidas ou lactantes (risco Q). **Interações:** medicações anticolinérgicas. **Posologia:** inalar 2 puffs/ida. **SEM NECESSIDADE DE REFRIGERAÇÃO.<sup>1</sup>**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS-1.0367.0137.** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 296, Itapetecica da Serra - SP. SAC 0800 7016633. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE À ATROPINA OU A SEUS DERIVADOS. A ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE OUTROS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS COM SPIRIVA® NÃO FOI ESTUDADA E, PORTANTO, NÃO É RECOMENDADA. SPIRIVA® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE A PROFISSIONAIS  
HABILITADOS A PRESCREVER MEDICAMENTOS.



**Referências:** 1. Vogelmeier C et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 364 (12): 1093-103. 2. Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 9 (15): 1543-54. 3. Decramer M et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (JPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2009; 371:1171-75. 4. Decramer M et al. Tiotropium as essential maintenance therapy in COPD. Eur Respir Rev 2008; 13: 99, 51-7. 5. Bala de Spiriva® RespiMat® 6 Dalby RN et al. Development of RespiMat Soft Mist Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. Medical Devices: Evidence and Research. 2011; 4: 145-55.

**Presidente:** Mônica Corso Pereira  
**Vice-Presidente:** Oliver Augusto Nascimento  
**Secretária Geral:** Maria Raquel Soares  
**1º Secretário:** Igor Bastos Polonio  
**2º Secretário:** Carlos Vianna Poyares Jardim  
**Diretor de Finanças:** Lara Maris Napolis  
**Diretor de Assuntos Científicos:** Elcio dos Santos Oliveira Vianna  
**Diretor de Divulgação:** Hugo Bok Yoo  
**Diretora Informática:** Roberta Pulcheri Ramos

**COMISSÕES**

**Assuntos do Interior:** Mauricio Sousa de Toledo Leme  
**Defesa Profissional:** Altair da Silva Costa Júnior  
**Ensino:** Frederico Leon Arrabal Fernandes  
**Promoções:** Valéria Cristina Vigar Martins  
**Assuntos da Grande São Paulo:** Mônica Silveira Lapa

**DEPARTAMENTOS**

**Cirurgia Torácica:**  
 Ricardo Mingarini Terra  
 Roberto Gonçalves  
 Daniele Cristina Cataneo

**Endoscopia Respiratória:**

Viviane Rossi Figueiredo  
 Ascedio Rodrigues  
 Péricles Barbato

**Pediatria:**

Marina Buarque de Almeida  
 Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro  
 Beatriz Neuhaus Barbisan

**Fisioterapia Respiratória:**

Adriana Claudia Lunardi  
 Luciana Dias Chiavegato  
 Felipe Augusto Rodrigues Mendes

**Conselho Fiscal**

**Efetivos:**

Ana Luisa Godoy Fernandes  
 Carlos Alberto de Castro Pereira  
 Irma de Godoy

**Suplentes:**

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki  
 José Antônio Baddini Martinez  
 Ricardo Milinavicius

**Conselho Deliberativo**

Francisco Vargas Suso  
 Jorge Nakatani  
 José Eduardo Delfini Cançado  
 Manuel Lopes dos Santos  
 Miguel Bogossian  
 Nelson Morrone  
 Rafael Stelmach  
 Ricardo Beyruti  
 Roberto Stirvulov  
 Sônia Maria Faresin  
 Virgílio Alexandre Nunes de Aguiar

**PNEUMOLOGIA PAULISTA**

Publicação Oficial da Sociedade Paulista  
 de Pneumologia e Tisiologia  
 Editor Responsável:  
 Oliver Augusto Nascimento  
 Editoração Eletrônica:  
 Miriam Miranda

Impressão: Gráfica Riopedrense • Tiragem: 1500 exemplares

**PALAVRA DO EDITOR**

<i>Manifestações pulmonares das doenças reumatológicas autoimunes</i>	5
<i>Critérios classificatórios em doenças reumatológicas autoimunes</i>	6
<i>Autoanticorpos: um desafio no diagnóstico e manejo das doenças reumáticas autoimunes</i>	15
<i>Comprometimento pulmonar na artrite reumatóide</i>	20
<i>Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico</i>	25
<i>Doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica</i>	30
<i>Acometimento pulmonar na doença mista do tecido conjuntivo</i>	37
<i>Doenças pulmonares associadas às miopatias inflamatórias</i>	39
<i>Comprometimento pulmonar na Síndrome de Sjögren</i>	43
<i>Hipertensão pulmonar e as doenças reumatológicas autoimunes</i>	48
<i>Importância do rastreamento para tuberculose antes do início da terapia com imunobiológicos</i>	55
<i>Transplante pulmonar nas doenças autoimunes</i>	58
<i>Broncoscopia nas doenças autoimunes</i>	63
<i>Função pulmonar nas doenças autoimunes</i>	68
<i>Análise de Covariância</i>	72



*A todos os  
queridos  
amigos que  
estiveram  
conosco  
durante 2013,  
um sereno e  
santo Natal!*

*Boas Festas !*

*Diretoria e  
funcionários  
da SPPT*

# Manifestações pulmonares das doenças reumatológicas autoimunes

As doenças reumatológicas autoimunes, ou também chamadas de doenças do colágeno, são doenças sistêmicas e autoimunes que afetam principalmente as articulações e partes moles, no entanto, as complicações pulmonares são frequentes e podem se manifestar isoladamente ou em concomitância ao quadro articular. As manifestações pulmonares são diversas e incluem o parênquima, as vias aéreas, a pleura, a circulação pulmonar e os músculos respiratórios.

Os pacientes que apresentam acometimento pulmonar possuem maior risco de morbidade e mortalidade. Porém, a evolução clínica é muito variável, podendo apresentar caráter reversível ou irreversível e também pode ser lenta ou rapidamente progressiva. Portanto, as manifestações são diversas e complexas.

Existem diversas publicações voltadas para estes temas, mas esta é a primeira edição da nossa revista *Pneumologia Paulista* voltada para as complicações pulmonares das doenças do tecido conjuntivo. Nos últimos anos, os métodos utilizados para detectar auto-anticorpos têm se tornado cada vez mais sensíveis e mais testes vem surgindo, se tornando mais complexo o acompanhamento dos pacientes. Portanto, a parceria com os Reumatologistas é fundamental para a melhor conduta possível.

Procuramos realizar uma edição prática e concisa com temas que, conversando com colegas que trabalham diretamente em grupos de doenças intersticiais, julgamos os mais comuns e importantes a serem abordados. Iniciamos esta edição com os “Critérios classificatórios em doenças reumatológicas autoimunes”, seguido pelo artigo “Autoanticorpos: um desafio no diagnóstico e manejo das doenças reumáticas autoimunes”. Os dois artigos foram escritos por colegas Reumatologistas renomados da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo que aceitaram o desafio de escrever em poucas páginas e de forma altamente didática, dois temas que formam a base dos conhecimentos para nós profissionais ligados a saúde respiratória. Deixamos aqui registrado nossos sinceros agradecimentos!!

Em seguida, iniciamos as descrições clínicas dos acometimentos pulmonares mais comuns distribuídos por doenças reumatológicas autoimunes. Existem diversas

formas que esta revista poderia ser confeccionada e, igualmente, diversas outras doenças que deveriam ser incluídas, porém julgamos que esta distribuição poderia ser mais didática e que contemplaria uma abordagem inicial. No Estado de São Paulo existem diversos grupos voltados para o estudo e manejo das doenças intersticiais pulmonares, tornando um privilégio a colaboração de diversas Instituições. Um tema que está sendo muito discutido na atualidade é sobre o emprego de imunobiológicos. Procuramos abordar o tema para avaliar os riscos e a importância do rastreamento para tuberculose antes do início da terapia com imunobiológicos. Com os avanços terapêuticos e a grande abrangência do uso de imunobiológicos, estamos cada vez mais frequente em contato com pacientes com esta indicação, demonstrando a importância do pneumologista no complemento do tratamento dos pacientes com doenças reumatológicas.

Em acréscimo, foi abordado o tema de transplante pulmonar em pacientes acometidos por doenças reumatológicas autoimunes, pois é uma situação com dúvidas e controvérsias, mas que muitos pacientes buscam a alternativa terapêutica final após diversos tratamentos realizados.

Contamos com a colaboração do Departamento de Endoscopia Respiratória da SPPT para nos atualizar sobre as intervenções diagnósticas relacionadas ao tema da revista. O Departamento de Endoscopia Respiratória da SPPT foi muito atuante nesta gestão. Sempre estiveram dispostos a contribuir com artigos para nossa revista. Se observarmos atentamente as revistas desta gestão, praticamente todos os fascículos tinham um tema de Endoscopia Respiratória. Agradeço muito a colaboração e o incentivo de todo o Departamento.

Também quero agradecer de forma especial as colegas Lilian Tiemi Kuranishi e Regina Célia Carlos Tibana pela ajuda na organização deste fascículo. Foram pessoas fundamentais que demonstraram o real valor do trabalho em equipe e o comprometimento com nossa SPPT.

Um grande abraço a todos e boa leitura!!

Oliver Nascimento  
*olivernascimento@yahoo.com.br*

# Critérios classificatórios em doenças reumatológicas autoimunes

Avelino Zacarias Caetano<sup>1</sup>, Alex Rocha Bernardes da Silva<sup>2</sup>, Carolina Silva Passos Cabral<sup>2</sup>, Juliana Fernandes Sarmento<sup>2</sup>, Emília Inoue Sato<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico especialista em reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo-EPM. Preceptor da disciplina de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM.

<sup>2</sup>Residente de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM.

<sup>3</sup>Professora titular e livre-docente da disciplina de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM.

## Introdução

Doenças reumatológicas autoimunes englobam um grupo heterogêneo de afecções, apresentando diversas manifestações clínicas e laboratoriais. Critérios classificatórios foram desenvolvidos como ferramenta para estudos clínicos e guia para prática diária, além de auxiliar na distinção entre pacientes e saudáveis. Podem ser utilizados ainda no diferencial entre doenças clinicamente semelhantes. Porém, a avaliação do especialista é essencial no diagnóstico, visto que tais doenças não possuem critérios diagnósticos até o presente momento.<sup>1</sup>

Em todos os painéis e consensos, os critérios classificatórios são delineados na tentativa de elevar a sensibilidade e especificidade do método, lembrando que a prevalência da doença pode alterar o valor preditivo positivo e que o padrão ouro da avaliação é sempre a opinião do especialista. Novas mudanças e critérios poderão surgir futuramente, à luz do conhecimento e novas evidências.<sup>1</sup>

Associação com pneumopatias é bastante comum dentro das doenças reumatológicas, tornando importante seu conhecimento, no tocante a critérios já validados e consagrados, somados a novos critérios propostos recentemente, alguns ainda aguardando validação para uso rotineiro.

## Lúpus eritematoso sistêmico

Protótipo das doenças reumatológicas autoimunes, o Lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresenta ampla gama de manifestações, podendo acometer virtualmente todos os órgãos e sistemas.<sup>2</sup>

O primeiro critério classificatório foi proposto em 1971 pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR)<sup>3</sup>, modificado em 1982<sup>4</sup> e revisado em 1997<sup>5</sup> pelo mesmo comitê, com validação externa apenas para o critério de 1982.<sup>6</sup>

Novos critérios foram propostos recentemente pelo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), necessitando de novos estudos para validação. O critério SLICC apresentou menos erros de classificação quando comparado ao critério ACR (62 versus 74), com maior sensibilidade (97% versus 83%), porém menor especificidade (84 versus 96%) no grupo validação.<sup>2</sup>

Pelos novos ou antigos critérios, os pacientes serão classificados como portadores de LES se possuírem quatro critérios, incluindo pelo menos um clínico e um laboratorial. Novidade proposta no novo critério é classificar pacientes como LES se biópsia renal compatível com nefrite lúpica associada a FAN ou anti-DNA positivos, independente de outros critérios.<sup>2, 5</sup>

Nos novos critérios SLICC propostos, as manifestações cutâneas e neurológicas foram mais bem delineadas, e os critérios hematológico e imunológico foram desmembrados em sua pontuação.<sup>2, 5</sup> (Tabela 1)

## Artrite Reumatóide

Artrite reumatóide (AR) é uma doença sistêmica crônica que acomete principalmente as articulações sinoviais, levando a proliferação e inflamação da sinóvia, perda da cartilagem articular e erosão do osso justa-articular.<sup>7</sup>

Em 1987, o American College of Rheumatology criou critérios para ajudar no diagnóstico de AR. Os cinco primeiros são clínicos, os dois últimos são laboratorial e Raio X. Eram necessários quatro critérios dos sete por pelo menos seis semanas. Foram utilizadas seis semanas, pois muitas patologias, principalmente as virais, podem cursar com poliartrite que duram cerca de 2-4 semanas. Esses critérios não fazem diagnóstico precoce e não utilizam anti-CCP, que é um teste laboratorial altamente específico para AR. Em vista de fazer o diagnóstico mais precoce, foram elaborados em 2010 novos critérios para AR.<sup>7</sup>

Os critérios de 2010 apresentam quatro domínios: número de articulações acometidas; a presença e título de FR e anti-CCP; provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) e duração dos sintomas. O paciente precisa ter sinovite em pelo menos uma articulação e não ter nenhuma outra doença que justifique o quadro clínico. O paciente tem AR se apresentar uma soma maior que seis.<sup>8</sup> (Tabela 2)

## Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é caracterizada por alterações cutâneas típicas (esclerodermia) associadas a envolvimento de órgãos internos. É uma doença com mortalidade

**Tabela 1:** Critérios classificatórios para Lúpus Eritematoso Sistêmico (1997 e 2012)

Critérios ACR para Lúpus Eritematoso Sistêmico, 1982, revisados em 1997 <sup>5</sup>	
1. Rash malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, poupando sulco nasolabial
2. Lesão discoide	Manchas eritematosas, elevadas e circulares, com a presença de escama queratóide aderida
3. Fotosensibilidade	Erupção cutânea causada após exposição solar
4. Úlceras orais	Observadas durante exame físico
5. Artrite	Não erosiva, acometendo duas ou mais articulações, associado a edema ou calor local.
6. Serosite	Pleurite ou pericardite
7. Nefrite	Proteinúria maior que 500mg/24h ou cilindros celulares > 3+
8. Manifestação neuropsiquiátrica	Psicose ou convulsão, sem outras causas definidas
9. Hematológico	Anemia hemolítica OU plaquetopenia < 100.000 OU leucopenia < 4000 OU linfopenia < 1500. Excluídas outras causas, como medicamentos, tóxicos ou infecção
10. Imunológico	Anti-DNA OU anti-Sm OU anticardiolipina IgG ou IgM OU anticoagulante lúpico positivo
11. Anticorpo antinuclear	Presença do FAN acima do limite superior, sem outras causas.
Novos critérios SLICC para Lúpus eritematoso sistêmico, 2012 <sup>2</sup>	
Critérios clínicos	
1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo:	Rash malar (não contabilizado se lesão discóide) Lúpus bolhoso Necrose epidérmica tóxica variante do LES Rash maculopapular do lúpus Fotosensibilidade <i>Na ausência de dermatomiosite</i> OU lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme não endurecida e/ou lesão anular policíclica sem cicatriz após melhora, porém ocasionalmente com telangiectasia ou despigmentação pós-inflamatória.
2. Lúpus cutâneo crônico, incluindo:	Rash discóide clássico Localizado (acima do pescoço) Generalizado (abaixo e acima do pescoço) Paniculite lúpica (lúpus profundo) Lúpus mucoso Lúpus eritematoso túmido Perniose lúpica Lúpus discóide/overlap liquen plano
3. Úlceras orais	Palato Bucal Língua OU úlceras nasais <i>Na ausência de outras causas, como vasculite, doença de Behçet, infecção por herpesvírus, doença inflamatória intestinal, artrite reativa e alimentos cítricos.</i>
4. Alopecia não cicatricial (afilamento difuso ou fragilidade capilar com cabelo quebradiço visível)	Na ausência de outras causas, como alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica.
5. Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizado por edema ou derrame articular	OU dor em duas ou mais articulações e rigidez matinal de pelo menos 30 minutos

## 6. Serosite

Dor pleurítica típica por mais de um dia

OU derrame pleural

OU atrito pleural

Dor pericárdica típica (pior ao deitar e melhor em ortostase) por mais de um dia

OU derrame pericárdico

OU atrito pericárdico

OU pericardite pela eletrocardiografia.

Na ausência de outras causas, como infecção, uremia e síndrome de Dressler.

## 7. Renal

Relação proteína / creatinina em amostra isolada de urina (ou proteinúria de 24 horas) maior que 500mg/24h

OU cilindros hemáticos

## 8. Neurológico

Convulsões

Psicose

Mononeurite múltipla

Na ausência de outras causas conhecidas, como vasculites primárias

Mielite

Neuropatia periférica ou craniana

Na ausência de outras causas conhecidas, como vasculites, infecções e diabetes

Estado confusional agudo

Na ausência de outras causas, incluindo tóxico/metabólico, uremia e drogas.

## 9. Anemia hemolítica

## 10. Leucopenia (< 4000/mm<sup>3</sup> pelo menos em um episódio)

Na ausência de outras causas, como síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal

OU

Linfopenia (<1000/mm<sup>3</sup> em pelo menos uma ocasião).

Na ausência de outras causas, como corticoterapia, drogas e infecções.

## 11. Plaquetopenia

Na ausência de outras causas, como drogas, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica.

Critérios imunológicos

1. FAN positivo acima da referência laboratorial

**2. Anticorpo Anti-DNA nativo** Acima da referência laboratorial (ou >2 vezes valor de referência por ELISA)

**3. Anti-Sm:** Presença do anticorpo contra o antígeno nuclear Sm

4. Anticorpo antifosfolípídeo positivo, determinado por qualquer dos abaixo:

Anticoagulante lúpico positivo

Teste falso positivo para reagina plasmática rápida (RPR)

Moderados a altos títulos de anticorpo anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM)

Teste positivo para â2-glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM).

5. Complemento baixo

C3 baixo

C4 baixo

CH50 baixo

6. Coombs direto / teste da antiglobulina direta positivo

Na ausência de anemia hemolítica

\*Critérios são cumulativos e não necessitam de iniciarem concomitantes. SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics; FAN = fator antinuclear; ELISA = ensaio imunoenzimático.

significativa, causando deficiência importante, às vezes de forma rápida e drástica.<sup>9</sup>

Os critérios atuais de classificação são inadequados para estabelecer um diagnóstico precoce, limitando a possibilidade de intervenção terapêutica que possa bloquear a evolução da doença.<sup>9</sup>

- Critérios para classificação de esclerose sistêmica precoce

LeRoy e Medsger (2001) propuseram critérios de classificação para ES precoce, envolvendo pacientes com fenômeno de Raynaud (FRy) que tinham achados anormais na capilaroscopia periungueal (CPU) e um autoanticorpo



**Tabela 2:** Critérios Classificatórios de 2010 para AR<sup>8</sup>

<b>Critérios Classificatórios Pontos</b>	
<b>Envolvimento articular</b>	
Uma grande articulação	0
Duas a dez grandes articulações	1
Uma a três pequenas articulações (com ou sem acometimento de grandes articulações)	2
Quatro a dez pequenas articulações (com ou sem acometimento de grandes articulações)	3
Mais que dez articulações (ao menos uma pequena articulação)	5
<b>Autoanticorpos</b>	
FR e anti-CCP negativos	0
FR ou anti-CCP em baixos títulos	2
FR ou anti-CCP em altos títulos	3
Reagentes de fase aguda	
PCR e VHS normais	0
PCR ou VHS anormais	1
<b>Duração dos sintomas</b>	
Menos que 6 semanas	0
6 semanas ou mais	1

*Obs: Valores negativos referem aos menores ou iguais ao limite superior da normalidade (LSN). Baixo título: até três vezes o LSN. Alto título: superior a três vezes o LSN. Pequenas articulações: MTCF, IFP, MTF 2-5, IFP polegar, punho. Grandes articulações: demais.*

**Tabela 3:** Critérios propostos para a classificação das formas de ES<sup>10</sup>

<p><b>ES limitada</b>FRy documentado objetivamente por:</p> <p>1.Observação direta de uma das características: palidez, cianose ou sufusão</p> <p>OU</p> <p>2. Mensuração direta da resposta ao frio por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidência objetiva de demora de recuperação ao frio</li> <li>- Medidas quantitativas de vasoespamos induzida pelo frio MAIS</li> </ul> <p>1. Capilaroscopia anormal (áreas de dilatação e/ou vasculares)</p> <p>OU</p> <p>2. Autoanticorpos específicos de ES (anticentrômero, anti-topoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-SCL, antifibrilina ou anti RNA polimerase I ou III)</p> <p>Se o FRy for subjetivo, são necessários tanto a presença de autoanticorpos como o padrão da capilaroscopia para definir ES limitada.</p>
<p><b>ES cutânea limitada</b></p> <p>Em adição aos critérios para ES limitada, os pacientes devem demonstrar envolvimento cutâneo distal aos cotovelos, joelhos e clavículas.</p>
<p><b>ES cutânea difusa</b></p> <p>Critérios da ES cutânea limitada, adicionados a alterações cutâneas proximais</p>

específico de ES, devido alguns pacientes com clínica de ES não preencherem os critérios propostos pela American Rheumatism Association em 1980. (Tabela 3)

**- Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)**

O EUSTAR (EULAR Scleroderma Trial and Research Group), em 2009, publicou um artigo em que os autores determinaram a importância de estabelecer critérios para o “diagnóstico muito precoce de esclerose sistêmica” (VEDOSS). Entretanto ressaltam que tais critérios necessitam passar por etapas importantes de validação.

Os critérios preliminares para o diagnóstico de VEDOSS<sup>9</sup>:

- Maiores: FRy, CPU, Anticorpos ( antinuclear, anticentrômero, antitopoisomerase I);
- Adicionais: calcinose, *puffy fingers*, úlceras digitais, disfunção esofágica, telangiectasia.

O diagnóstico precoce da ES pode permitir um tratamento que poderia retardar a progressão da doença, porém os critérios propostos são provisórios e necessitam ser validados.<sup>9</sup>

## Síndrome De Sjögren

Descrita por Henrik Sjögren em 1933, a ceratoconjuntivite seca é o pilar da síndrome de Sjögren, doença autoimune multisistêmica de curso crônico e progressivo, com envolvimento característico, mas não limitado, a glândulas salivares e lacrimais.<sup>11</sup> A síndrome pode apresentar-se como primária, quando ocorre isoladamente, ou secundária, quando associado a outras doenças autoimunes, principalmente colagenoses.<sup>5</sup>

O mais recente critério utilizado é o Critério AECG (American-European Consensus Group) de 2002<sup>12</sup>, com melhor especificidade em relação aos anteriores pela introdução da biópsia de glândula salivar menor e autoanticorpos na avaliação. Porém, as grandes críticas a este critério são o uso de sintomas subjetivos e testes alternativos não equivalentes em sua análise, como teste de Schirmer e o fluxo salivar não estimulado.<sup>11</sup>

Novos critérios propostos pelo grupo SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) em 2012 ainda estão em discussão e aguardando novos estudos para validação. Esta nova proposição baseia-se em testes específicos para xerostomia (biópsia de glândula salivar menor ou, no caso de impossibilidade desta, teste do fluxo salivar não estimulado < 1.5ml/15min, com menor sensibilidade e especificidade) e ceratoconjuntivite seca (verde de Lissamina ou Fluoresceína, ou, na impossibilidade destes, Rosa Bengala ou tempo de filme lacrimal < 10seg, com menor especificidade), permanecendo os sintomas de boca seca e olho seco como essenciais na avaliação inicial para síndrome de Sjögren.<sup>11</sup> (Tabela 4.)

## Miopatias Inflamatórias Idiopáticas

As miopatias inflamatórias idiopáticas (MIIs) são um grupo de doenças raras, que compartilham muitas semelhanças. Apresentam-se de forma aguda, subaguda ou crônica, com marcada fraqueza muscular proximal e simétrica, exceto a miosite por corpúsculo de inclusão (MCI) que está associada a fraqueza distal e assimétrica.<sup>13</sup>

Apesar dessas semelhanças, as MIIs são um grupo heterogêneo de distúrbios musculares do ponto de vista clínico, histopatológico, patogênico, de tratamento e de resposta<sup>13</sup>.

Um grupo de trabalho de especialistas internacionais, publicou critérios de classificação para MII (Hoogendijk *et al.*, 2003) que atualmente estão sendo validados em um estudo em curso. Este sistema é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e critérios de biópsia muscular, conforme detalhado na Tabela 5.

## Vasculites

Vasculite é um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam por um processo inflamatório destrutivo na parede dos vasos. Os vasos inflamados podem ocluir, romper ou desenvolver um trombo que impedem que os tecidos sejam oxigenados de maneira adequada, resultando em manifestações clínicas diversas. Variam muito de gravidade,

algumas se manifestam apenas com uma lesão de pele e outras podem causar acometimento multissistêmico grave que oferece risco de vida. Devemos pensar em vasculite nos casos de sintomas constitucionais importantes, quadro subagudo, com dor inespecífica e acometimento de vários sistemas.<sup>7</sup>

Em 2012, o American College of Rheumatology revisou a nomenclatura das vasculites. A principal mudança foi a retirada de epônimos e novos termos baseados na fisiopatologia. A tabela 2 ilustra a divisão pelo calibre dos vasos e a nova nomenclatura.<sup>16</sup> É importante salientar que cada uma das vasculites citadas abaixo apresenta seus próprios critérios, porém o detalhamento dos mesmos foge ao escopo deste texto.

Um importante conceito relatado no Consenso de Chapel Hill de 2012 é que todas as categorias de vasculite podem acometer vasos de qualquer calibre. A divisão se dá pelo vaso que é acometido predominantemente. Por exemplo, vasculites de grandes e médios vasos podem acometer vasos de pequeno calibre.<sup>16</sup>

Em suma, as principais mudanças foram Granulomatose de Wegener trocada por Poliangiíte com Granulomatose; Churg-Strauss por Poliangiíte com Granulomatose Eosinofílica; Doença anti-membrana basal glomerular no lugar de Good-Pasture e Vasculite por IgA ao invés de Henoch-Scholein. Alguns epônimos foram mantidos como Arterite de Takayasu e Doença de Kawasaki.<sup>16</sup>

## Conclusão

As doenças reumatológicas tem uma evolução variável e espectral, o que pode dificultar a suspeição, principalmente, por não especialistas, e postergar o tratamento, aumentando o risco de incapacidades.

Os critérios de diagnóstico, baseados nos exames clínicos e complementares das doenças reumatológicas, propostos nas últimas décadas, ratificam o progresso nos conhecimentos sobre estas doenças, contribuindo para um diagnóstico e tratamento precoce, objetivando uma melhor qualidade de vida.

**Tabela 4:** Critérios Classificatórios para Síndrome de Sjögren (2002 e 2012)

**Critérios do AECG para Síndrome de Sjögren, 2002**<sup>12</sup>

Presença de 4 dos 6 critérios, sendo obrigatórios os itens IV ou VI OU presença de 3 dos 4 critérios objetivos (III, IV, V e VI).

Síndrome de Sjögren secundária se presença dos itens I ou II + 2 dos seguintes: III, IV ou V.

**I. Sintomas oculares** <sup>!</sup> **resposta positiva a pelo menos uma das perguntas abaixo:**

- A. Você apresenta diariamente desconforto ocular persistente por mais de 3 meses?
- B. Você apresenta sensação recorrente de areia ou prurido nos olhos?
- C. Você usa lubrificantes oculares por mais de 3 vezes durante o dia?

**II. Sintomas orais** <sup>‡</sup> **resposta positiva a pelo menos uma das perguntas abaixo:**

- A. Você apresenta sensação de boca seca diariamente por mais de 3 meses?
- B. Você apresenta hipertrofia das glândulas salivares recorrente ou persistente na idade adulta?
- C. Você necessita de beber líquidos para ingerir alimentos secos?

**III. Sinais oculares** <sup>!</sup> **resultado positivo em pelo menos um dos testes:**

- A. Teste de Schirmer sem anestesia (< 5mm em 5 minutos)
- B. Escore de Rosa Bengala ou outro escore de olho seco (> 4 de acordo com o sistema de van Bijsterveld)

**IV. Histopatologia**

A. Biópsia de glândula salivar menor obtida de mucosa aparentemente normal mostrando sialadenite focal linfocítica com escore focal e" 1, definido como número de focos linfocíticos para cada 4mm<sup>2</sup> de tecido glandular.

**V. Testes para envolvimento de glândulas salivares**

- A. Fluxo salivar não estimulado menor que 1.5ml de 15 minutos
- B. Sialografia mostrando sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo), na ausência de obstrução dos ductos maiores.
- C. Cintilografia de patóridas com Tc99 demonstrando retardo de captação, concentração ou excreção do radiofármaco.

**VI. Auto-anticorpos**

A. Anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) ou ambos positivos B. FAN positivo ou Fator Reumatóide positivo.

Critérios de exclusão: radioterapia cervical prévia, infecção por HCV ou HIV, linfoma pré-existente, sarcoidose, doença enxerto-versus-hospedeiro, uso de drogas anticolinérgicas.

**Novos Critérios SICCA propostos para Síndrome de Sjögren, 2012**<sup>11</sup>

Sinais e sintomas sugestivos de SS e que preenchem dois dos três critérios objetivos abaixo:

**A.** Anticorpo Anti-SSA (Ro) positivo OU Anti-SSB (La) positivo OU positividade para FR e FAN em títulos superiores a 1:320.

**B.** Biópsia de glândula salivar demonstrando sialadenite linfocítica focal<sup>b</sup> com escore focal maior ou igual a 1.

**C.** Ceratoconjuntivite sicca com escore de coloração ocular maior que 3

Excluindo paciente em uso de colírios para glaucoma, cirurgia de córnea ou cirurgia cosmética palpebral nos últimos 5 anos.

**Critérios de exclusão:**

História de irradiação cervical ou craniana prévia, infecção por HCV, AIDS, sarcoidose, amiloidose, doença enxerto-versus-hospedeiro, doença relacionada a IgG4.

<sup>b</sup>Definição histopatológica de escore focal: sialadenite focal linfocítica com escore focal e" 1, definido como número de focos linfocíticos para cada 4mm<sup>2</sup> de tecido glandular.

<sup>c</sup>Escore de coloração ocular: avaliação de ceratoconjuntivite seca, através do uso de verde de Lissamina para conjuntiva (escore 0-3) ou fluoresceína para córnea (escore 0-6), com escore total de 0-12.

*FR = Fator Reumatóide; FAN = Fator antinuclear; HCV = vírus da hepatite C; AIDS = Síndrome da imunodeficiência adquirida, HIV = vírus da imunodeficiência humana.*

**Tabela 5:** Critérios de classificação para as MIIs, 2003<sup>13</sup>

### **Componentes dos critérios de classificação para as MIIs**

#### **1. Os critérios clínicos**

Os critérios de inclusão

- (A) Início >18 anos ( pode ser na infância em DM e miosite inespecífica)
- (B) Início subagudo/ insidioso
- (C) Padrão de fraqueza: simétrica proximal (> distal, flexão cervical> extensão).
- (D) Rash típico de DM: heliotrópio, sinal ou papulas de Gottron, sinal do xale e sinal do V.

Os critérios de exclusão

- (A) As características clínicas da IBM: fraqueza assimétrica, flexores dos dedos igual ou pior que deltóides, extensores do joelho e/ou dorsiflexores do tornozelo iguais ou piores que flexores do quadril
- (B) Fraqueza ocular, disartria isolada, fraqueza dos extensores cervicais> flexores
- (C) miopatia tóxica, endocrinopatia, amiloidose, história familiar de distrofia muscular ou neuropatias motoras proximais

#### **2. Nível de CK elevada**

#### **3. Outros critérios laboratoriais**

(A) Eletromiografia:

- (I) Aumento da atividade insercional e espontânea na forma de potenciais de fibrilação, ondas agudas positivas ou descargas repetitivas complexas
- (II) Análise morfométrica revela a presença de curta duração, pequena amplitude, potenciais de ação de unidades motoras polifásicos
- (B) RM: aumento de sinal difuso ou irregular no tecido muscular em imagens
- (C) Anticorpos específicos de miosite

#### **4. Biópsia muscular: critérios de inclusão e exclusão**

- (A) Infiltrado de células inflamatórias endomisial (células T) circundante e invadindo fibras musculares não necróticas
- (B) Células T CD8 + endomísio circundante, mas não definitivamente invadindo fibras musculares não necróticas, ou a expressão de MHC-1 ubíqua
- (C) Atrofia perifascicular
- (D) Deposição de MAC em pequenos vasos sanguíneos, ou redução da densidade capilar, ou inclusões tubuloreticulares nas células endoteliais em ME, ou a expressão de MHC-1 nas fibras perifasciculares
- (E) Infiltrado de células inflamatórias perivascular e perimisial
- (F) Infiltrados de células T CD8 + endomisiais dispersos que não envolvem ou invadem fibras musculares
- (G) Muitas fibras musculares necróticas com a característica histológica anormal predominante. As células inflamatórias são esparsas ou apenas perivascular; o infiltrado perimisial não é evidente. Deposição de MAC em pequenos vasos sanguíneos pode ser vista na ME, mas inclusões tubuloreticular nas células endoteliais são raras ou não é evidente.
- (H) Vacúolos marginados, fibras vermelhas rasgadas, fibras citocromo-oxidase negativos que sugeriria MCI
- (I) Deposição de MAC no sarcolema das fibras não necroticas e outras indicações de distrofias musculares com imunopatologia.

#### **Critérios de classificação para as MII, 2003<sup>14</sup>**

**Miosite por corpúsculos de inclusão**, conforme Griggs et al. (1995)

##### **Polimiosite**

Polimiosite Definida

1. Todos os critérios clínicos, exceto erupção
2. Elevação de CK
3. Critérios de biópsia muscular incluem A e exclui C, D, H, I

Polimiosite provável

1. Todos os critérios clínicos, exceto erupção
2. Elevação de CK
3. Outros critérios de laboratório (1 de 3)
4. Critérios de biópsia muscular incluem b, e exclui C, D, G, H, I

##### **Dermatomiosite**

Dermatomiosite definida

1. Todos os critérios clínicos
2. Critérios de biópsia muscular incluem C

Dermatomiosite provável

1. Todos os critérios clínicos
2. Critérios de biópsia muscular incluem D ou E, ou elevação dos níveis séricos de CK, ou outros critérios de laboratório (1 de 3)

#### Dermatomiosite amiopática

1. Rash típico de DM
2. Biópsia de pele demonstra uma densidade capilar reduzida, deposição de MAC em pequenos vasos sanguíneos ao longo da junção dérmico-epidérmica e variável organização de queratinócitos para MAC.
3. Sem fraqueza objetiva
4. CK e EMG normal
5. Biópsia muscular incompatível com definitiva ou provável DM

#### Possível dermatomiosite sine dermatite

1. Todos os critérios clínicos, exceto erupção
2. Elevação de CK
3. Outros critérios de laboratório (1 de 3)
4. Critérios de biópsia muscular incluem C ou D

#### Miosite não-específica

1. Todos os critérios clínicos, exceto erupção
2. Elevação dos níveis séricos de CK
3. Outros critérios de laboratório (1 de 3)
4. Critérios de biópsia muscular incluem E ou F, e exclui todos os outros

#### Miopatía necrotizante imunomediada

1. Todos os critérios clínicos, exceto erupção
2. Elevação de CK
3. Outros critérios de laboratório (1 de 3)
4. Critérios de biópsia muscular incluem G, e exclui todos os outros

\*MAC: complexo de ataque a membrana; MCH: complexo de histocompatibilidade; ME: microscopia eletrônica

**Tabela 6:** Consenso Internacional de Chapel Hill de 2012<sup>16</sup>

#### **Vasculite de Vaso de Grande Calibre**

Arterite de Takayasu

Arterite de célula gigante

#### **Vasculite de Vaso de Médio Calibre**

Poliarterite Nodosa

Doença de Kawasaki

#### **Vasculite de Vaso de Pequeno Calibre**

##### **Vasculite Anca Associada**

Poliangiíte Microscópica

Poliangiíte com Granulomatose (antigo Granulomatose de Wegener)

Poliangiíte com Granulomatose Eosinofílica (antigo Churg-Strauss)

##### **Vasculite mediada por imuno complexo**

Doença anti-membrana basal glomerular

Vasculite por Crioglobulinemia

Vasculite por IgA (antiga Henoch-Scholein)

Vasculite Hipocomplementêmica / Anti-C1q Vasculite

##### **Vasculite Variável**

Doença de Behçet

Síndrome de Cogan

##### **Vasculite que acomete somente um órgão**

Vasculite cutânea leucocitoclástica

Arterite cutânea

Vasculite primária do Sistema Nervoso Central

Aortite Isolada

##### **Vasculite associada a doenças sistêmicas**

Vasculite por Lupus

Vasculite reumatoide

Vasculite sarcóide

##### **Vasculite com etiologia determinada**

Vasculite crioglobulinêmica por Hepatite C

Vasculite associada a Hepatite B

Aortite associada a Sífilis

Vasculite por imuno complexo relacionada à droga

Vasculite ANCA associada relacionada à droga

Vasculite associada à neoplasia

## Referências Bibliográficas

1. Symmons DPM. Epidemiologic concepts and classification of musculoskeletal conditions. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011. p.3-10.
2. Petri M, Orbai AM, Alercón GS, et al Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 2012;64: 2677-86.
3. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643-8.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
5. Hochberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic criteria committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
6. Passas CM, Wong RL, Peterson M, et al. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984; 144:281-5.
7. Hellmann, DB. Introduction to Vasculitis: Classification and Clinical Clues. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. *Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology*. 3ª. Edição. Estados Unidos da América: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2013. p.245-250.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1580-1588.
9. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják A, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009 68:1377-1380.
10. Leroy EC, Medsger Jr TA. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:7 1573-6.
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(4): 475-87.
12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.*, [S.I.], v. 61, n. 6, p. 554-558, Jun. 2002.
13. Dimachkie, MM. Idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Neuroimmunology* 231 (2011) 32-42.
14. Hoogendijk, J.E., Amato, A.A., Lecky, B.R., Choy, E.H., Lundberg, I.E., Rose, M.R., Vencovsky, J., de Visser, M., Hughes, R.A., 2004. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* 14 (5), 337-345.
15. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38:705-713.
16. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Flores-Suarez LF, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65: 1-11.

---

**Emilia Inoue Sato**  
eisato@unifesp.br

# Autoanticorpos: um desafio no diagnóstico e manejo das doenças reumáticas autoimunes

Monica Losilla Calasans<sup>1</sup>, Gabriela Andrade Oliveira Pena Cruz<sup>1</sup>, Patricia Bermudes de Oliveira<sup>1</sup>, Rebeka Paulo Santos<sup>1</sup>, Avelino Zacarias Caetano<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Residente de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM.

<sup>2</sup>Médico especialista em reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo-EPM. Preceptor da disciplina de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM.

A autoimunidade ocorre quando o sistema imune, adaptativo ou natural, reage diretamente contra antígenos próprios. Desta forma, os autoanticorpos (AA) são peça chave neste processo e se apresentam como marcadores sorológicos de diversas doenças autoimunes, sobretudo, das doenças reumáticas. Historicamente, os autoanticorpos têm sido utilizados primariamente para auxiliar o médico no discernimento, diagnóstico e classificação das doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (SARD).<sup>1</sup> No entanto, existe uma série de limitações quanto ao emprego e a correta interpretação dos resultados de um autoanticorpo, tornando-se fundamental a análise crítica e individualizada de cada marcador frente aos achados clínicos de cada paciente, ou seja, em um contexto global. Quando utilizados em conjunto com a história e exame físico, o teste de AA pode ser muito útil para o diagnóstico precoce e, em alguns casos, contribuir para o manejo terapêutico e prognóstico do paciente.<sup>2</sup>

Os testes de AA só devem ser solicitados diante da suspeita clínica de uma SARD, pois podem ser identificados mesmo em indivíduos saudáveis, assim como em várias outras situações como doenças virais, neoplasias e doenças inflamatórias não imunes.<sup>2</sup> Atualmente, múltiplos kits estão disponíveis para detecção e quantificação dos autoanticorpos. Infelizmente, existem poucos sistemas de padronização nacionais ou internacionais e há uma grande variação entre os reagentes utilizados no preparo, nas fontes de antígenos e metodologias empregadas.<sup>3</sup> Isto torna a busca pela padronização dos testes de AA um tema de extrema importância.<sup>2</sup> Diversos métodos são utilizados para detecção de autoanticorpos com variação na especificidade e sensibilidade sendo os mais utilizados na rotina os ensaios por imunofluorescência indireta (IFI) e o Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).<sup>4</sup>

Existe uma diversidade de AA, com destaque para os anticorpos contra antígenos celulares (FAN), o fator reumatoide (FR), anticorpos antifosfolípidos e anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que apresentam uma grande utilidade na investigação das doenças reumáticas autoimunes.

## Fator reumatóide

São autoanticorpos naturais contra fração Fc da imunoglobulina G(IgG), cuja detecção e quantificação tem sido historicamente obtida por métodos de aglutinação (ex. Waler-Rose) e turvação(ex. nefelometria), podendo também ser quantificado por ELISA.<sup>5</sup> O valor de corte depende da metodologia usada, mas geralmente é maior do que um título de 1:80(fixação pelo látex) ou 45UI/mL(ELISA ou nefelometria), sendo a sensibilidade de 66% e a especificidade de 82%.<sup>6</sup> Apesar de 80% dos pacientes com artrite reumatoide (AR) serem fator reumatoide (FR) positivo, estes anticorpos não são específicos para AR<sup>4</sup>. Baixos títulos de FR podem estar associados a diversas condições, tais como endocardite, tuberculose, hepatites, crioglobulinemia, cirrose biliar primária, dentre outras.<sup>6</sup>

## Anticorpo Peptídeo Citrulinado Cíclico (CCP)

Autoanticorpo relativamente novo utilizado como marcador diagnóstico e prognóstico da AR dirigindo-se contra peptídeos citrulinados cíclicos(anti-CCP), podendo aparecer mesmo antes do surgimento dos sintomas da artrite reumatoide<sup>2</sup>. Apresentam uma alta especificidade (98%) e moderada sensibilidade (68%) para o diagnóstico da AR e foram incorporados aos seus novos critérios diagnósticos.<sup>3</sup> Anticorpos anti-CCP surgem precocemente na artrite reumatoide podendo prever com boa acurácia o surgimento da AR, além de se correlacionar com a progressão de doença erosiva e auxiliar no diagnóstico dos pacientes que são fator reumatoide negativos, pois aproximadamente 40% dos pacientes com AR e FR negativos, são anti-CCP positivos.<sup>7</sup>

## Anticorpos Anti-núcleo (FAN)

A pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares, também conhecida como fator antinuclear (FAN) ou pesquisa de anticorpos antinúcleo (ANA), tem grande utilidade na investigação de doenças autoimunes (DAI). Os avanços metodológicos levaram a um incremento da sensibilidade do método, e a conseqüentemente redução de sua

especificidade. Assim, 10 a 20% dos indivíduos sadios podem apresentar o exame positivo, embora sem nenhuma correlação clínica. Em estudo que analisou 597 trabalhadores hígidos de um hospital no Japão foi observado 20% de frequência de FAN positivo.<sup>8</sup> No Brasil, em 1997, foram encontrados 12,8% de FAN positivo entre 259 indivíduos com idade acima de 65 anos e 22,6% de exame positivo entre 500 doadores de sangue no hemocentro de São Paulo.<sup>10,11</sup> Desta forma, torna-se de fundamental importância a interpretação e valorização correta dos achados do teste.

De forma simplificada, as células HEp-2, uma linhagem de células tumorais derivadas de carcinoma de laringe humana, utilizadas desde a década de 1980 como substrato do ANA-IFI, possuem características celulares com vasta gama de antígenos bem expressos nas diversas fases do ciclo celular, ausentes em tecidos de roedores (substrato inicialmente utilizado) que se limitavam a evidenciar quase que exclusivamente o núcleo de hepatócitos fixados. A ligação antígeno-anticorpo revelada por anticorpos contra a gamaglobulina humana marcada com fluorocromo traduz-se na forma de padrões morfológicos ao microscópio e que correspondem à distribuição topográfica dos respectivos auto-antígenos. A escolha de uma única linhagem celular como substrato para o teste de ANA-IFI permitiu uma padronização internacional para o teste o que não era possível com os testes baseados em tecidos animais, possibilitando maior difusão mundial.

Isoladamente, o teste de ANA-IFI não permite identificação precisa do antígeno reconhecido, nem torna possível a correlação com uma dada doença. Para esse fim, é necessária a realização da imunodifusão dupla para identificação de diversos antígenos nucleares (SS-A/Ro, SS-B/La, Sm, U1RNP, Jo-1, Scl-70, PM/Scl), e a imunofluorescência indireta com substratos específicos, como *Crithidia luciliae*, para detecção de anticorpos anti-DNA.<sup>19</sup>

Determinados padrões de fluorescência e auto-anticorpos apresentam associação bastante estrita a determinadas doenças auto-imunes ou a presença de auto-imunidade em si, por outro lado, outros podem ser encontrados indiscriminadamente em indivíduos hígidos ou com outras enfermidades não auto-imunes. Em trabalho realizado em 2004, os padrões nuclear pontilhado grosso e nuclear homogêneo associaram-se quase exclusivamente a pacientes com doenças reumáticas autoimunes, enquanto o padrão nuclear pontilhado fino, embora tenha sido o mais frequente, em baixos títulos não estava associado com autoimunidade.<sup>9</sup>

Outra consideração importante diz respeito ao título do FAN-HEp-2, muito embora seu valor seja relativo. De uma forma geral, os pacientes com doenças auto-imunes tendem a apresentar títulos moderados (1/160 e 1/320) e elevados (>1/640), enquanto os indivíduos sadios com FAN-HEp-2 positivo usualmente apresentam baixos títulos (1/80). Exceções de ambos os lados não são incomuns.

Diante de um resultado positivo de FAN é imprescindível o questionamento sobre a existência de evidência clínica ou

laboratorial de doença autoimune sistêmica. Recomenda-se a investigação adicional com hemograma, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, creatinina, dosagem de complemento, pesquisa de autoanticorpos mais específicos e urina I diante de um paciente com FAN positivo dependendo do título e, sobretudo, do padrão. Quando não há outras evidências de doença autoimune, o achado do FAN positivo pode ser incidental, ou estar associado a doenças inflamatórias crônicas, a doenças infecciosas (HIV, hepatite C, hanseníase, citomegalovírus, etc.), a neoplasias, uso de drogas, entre outros. Por outro lado, pode ser uma manifestação mínima ou precoce de DAI incipiente, uma vez que FAN positivo pode preceder o início do LES em até 9,4 anos (média de 3,3 anos).

Na tabela ao lado, estão descritos os principais padrões de IFI em células HEp-2, os principais autoanticorpos e as associações clínicas mais frequentes.

## Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA)

São testes utilizados para diagnóstico e monitorização da atividade inflamatória nas vasculites sistêmicas primárias de pequenos vasos, como a Granulomatose com Poliangeíte, a Poliangeíte Microscópica e a Síndrome de Churg-Strauss<sup>10</sup>. A detecção destes anticorpos deve ser realizada através de teste de IFI e método ELISA. À imunofluorescência, dois padrões podem ser detectados: c-ANCA e p-ANCA. O padrão c-ANCA geralmente se associa à presença de anticorpos anti-proteinase 3 (anti-PR3), considerados marcadores no diagnóstico da Granulomatose com Poliangeíte. Tais anticorpos são encontrados em 80-90% dos pacientes com doença em atividade, porém detectados em menor frequência nos pacientes com doença localizada e naqueles em remissão. Por outro lado, o padrão p-ANCA é encontrado associado aos anticorpos antimieloperoxidase (MPO), mas também pode estar relacionado a anticorpos contra proteínas como a elastase, lactoferrina e catepsina G. Os anti-MPO são detectados na Poliangeíte Microscópica. A ocorrência do ANCA também pode auxiliar no diagnóstico de outras enfermidades, como as doenças inflamatórias intestinais (positivo em 50-70% dos paciente com retocolite ulcerativa e em 10-30% dos pacientes com doença de Crohn)<sup>11</sup>, a colangite esclerosante primária, hepatite auto-imune tipo I (positivo em até 90%) e síndrome de Felty.

## Anticorpo Antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide é uma condição autoimune caracterizada por eventos trombóticos primários recorrentes, abortos e perdas fetais de repetição, associados à presença de anticorpos antifosfolípidos.<sup>22</sup> Existe associação entre os anticorpos antifosfolípidos e eventos na gestação ou fetais. Foram encontrados em menos de 2% das mulheres com gestações normais e em cerca de 20% das pacientes com perdas gestacionais recorrentes.<sup>13</sup> É possível detectar esses anticorpos por duas metodologias distintas: ELISA e



**Tabela 1:** Principais padrões de IFI em células HEP-2 e de autoanticorpos com as associações clínicas mais frequentes\*.

PADRÃO	AUTOANTICORPO ASSOCIADO	ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS MAIS FREQUENTES
Nuclear Pontilhado Fino Denso	Anti LEDGF/p75	Um dos padrões mais frequentemente encontrados na rotina, sendo encontrados em indivíduos sem evidência objetiva de doença sistêmica. Raramente encontrado em DAI reumática
Nuclear Pontilhado Fino	Anti-SS-A/Ro	LEA, lúpus cutâneo subagudo, lúpus neonatal, síndrome de Sjögren primária, esclerose sistêmica, polimiosite, cirrose biliar primária
	Anti-SS-B/La	LES, lúpus neonatal, síndrome de Sjögren primária
Nuclear Homogêneo	Anti DNA nativo	Participa da patogênese do LES. Marcador diagnóstico específico. Presente em 50-70% dos casos em atividade. Altos títulos na nefrite lúpica
	Anti-nucleossomo	Anticorpos anticromatina; sensibilidade de 70% para LES; descritos como marcadores de nefrite lúpica
	Anti-histona	Lúpus eritematoso sistêmico induzido por droga, Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, síndrome Felty e hepatite autoimune
Nuclear Pontilhado Quasi-homogêneo		Não indica uma especificidade antigênica única, mas sim uma miscelânea de reatividades, sugerindo continuidade da investigação por relação com doença reumática
Nuclear Pontilhado Grosso	Anti-Sm Anti-RNP	LES LES, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica
Nuclear Pontilhado Centromérico	Anti-centrômero	Esclerose sistêmica (mais frequente na forma limitada, relação com menor envolvimento visceral);, cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren
Citoplasmático Pontilhado Fino Denso	Anti PL7/PL12	Polimiosite (raramente)
	Anti P Ribossomal	LES
Citoplasmático Pontilhado Fino	Anti Jo1	Polimiosite, Síndrome anti-sintetase, Dermatomiosite (raro)
Citoplasmático Pontilhado Reticulado	Anti mitocôndria	Cirrose biliar primária, esclerose sistêmica
Misto do tipo nuclear e nucleolar pontilhado fino com placa metafásica corada	Anticorpo anti-DNA topoisomerase I (Scl-70)	Esclerose sistêmica (mais frequente na forma difusa, relação com maior comprometimento visceral, fibrose pulmonar e mortalidade)

Adaptado de Dellavance et al, 2009

pesquisa do anticoagulante lúpico. O primeiro método detecta os anticorpos anticardiolipinas e anti-beta-2-glicoproteína I. Essa pesquisa por ELISA encontra autoanticorpos das classes IgG e IgM. As unidades expressas são GPL, para os anticorpos IgG, e MPL para os anticorpos IgM. Valores entre 10 e 20 são considerados baixos e de pouca relevância clínica; entre 20 e 80 são considerados intermediários; acima de 80 são valores altos,

com maior risco para fenômenos tromboembólicos. A detecção do anti-beta-2-glicoproteína I tem sido mais valorizada e foi recentemente incluída nos critérios diagnósticos. Sua pesquisa também é por meio de ELISA, e títulos acima do percentil 95 são relevantes. Estudos evidenciam que o anticoagulante lúpico possui associação mais forte com tromboes do que a anticardiolipina. Além disso, há indicações de que o anticoagulante lúpico é menos

sensível e mais específico para a síndrome antifosfolípide.<sup>12</sup> Sabe-se que cerca de 20-30% dos pacientes apresentam positividade para o anticoagulante lúpico ou para a anticardiolipina.<sup>22</sup> Desse modo, é plausível a consideração de se realiza os dois testes para confirmação diagnóstica. A monitorização de pacientes lúpicas que apresentam anticardiolipinas em baixos títulos tem sido recomendada, devido ao risco de desenvolvimento de síndrome antifosfolípide durante o seguimento em longo prazo.

## Outros Métodos Diagnósticos

### CAPILAROSCOPIA

A capilaroscopia é um método não-invasivo, de fácil execução e seguro, que permite uma avaliação in vivo da microcirculação, através da visualização direta da microvasculatura da região periungueal. É uma importante ferramenta diagnóstica para avaliar o envolvimento microvascular nas doenças reumatológicas.<sup>22</sup> O maior valor

Parâmetros analisados na capilaroscopia- Adaptado<sup>23</sup>.

Característica	Parâmetro
Micro-hemorragias de petéquias	Intensidade/número
Padrão de distribuição	Focal/difuso
Desvascularização focal	Grau de depleção
Desvascularização difusa	Número de capilares por milímetro
Alargamento capilar	Número de capilares ectasiados/número de megacapilares

No quadro abaixo, evidencia-se o tipo e grau de depleção dos capilares:

Tipo de depleção	Grau
Nenhuma área de depleção	0
1 ou 2 áreas descontínuas	1
Mais de 2 áreas descontínuas	2
Áreas de depleção extensas e confluentes	3

Os padrões encontrados na capilaroscopia são os seguintes:

Padrão	Características
<b>Normal</b>	Capilares em paliçada; distribuição regular e homogênea; discretas variações em forma e tamanho das alças; ausência de desvascularização capilar
<b>Padrão SD</b>	Desvascularização capilar focal e difusa; capilares ectasiados; capilares aneurismáticos (megacapilares)
<b>Microangiopatia inespecífica</b>	Micropetéquias; aumento de visibilidade do plexo venoso subpapilar; anomalias morfológicas capilares

da técnica consiste em detectar as características precoces da microangiopatia presente na esclerose sistêmica e em auxiliar a distinção entre indivíduos com fenômeno de Raynaud primário e pacientes em que o fenômeno de Raynaud faz parte de um evento secundário à uma desordem como a esclerose sistêmica, dermatomiosite e síndromes de sobreposição. Na análise do exame, os principais parâmetros visíveis à capilaroscopia estão listados no quadro abaixo:

Na esclerose sistêmica o padrão SD é encontrado em 90% dos casos. Porém alterações semelhantes ao padrão SD podem ser encontradas nas síndromes de sobreposição. Em 60% dos casos da dermatomiosite, encontra-se o padrão SD.<sup>23</sup>

## Conclusão

A pesquisa de autoanticorpos é uma ferramenta essencial para o manejo e a investigação diagnóstica no universo das doenças reumáticas autoimunes. No entanto, o aumento da sensibilidade dos métodos laboratoriais de pesquisa associado à solicitação, cada vez mais, rotineira de autoanticorpos pelas diversas especialidades gera uma preocupação e a necessidade de conhecimento e correta interpretação do resultado destes exames. Desta forma, a sua solicitação só se torna válida diante de um contexto clínico e de suspeita diagnóstica.

## Referências Bibliográficas

1. Fritzier MJ. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. *Autoimmunity Reviews* 7. 2008; 616-620.
2. Stinton LM, Fritzier MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews* 7. 2007; 77-84.
3. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Practice & Resert Clinical Rheumatology*. 2004; 18 (3): 249-269.
4. Watts R. Autoantibodies in the autoimmune rheumatic diseases. *Medicine: Elsevier*. 2009; 69-72.
5. John FM, Robert MN. Assessment of serological markers associated with rheumatoid arthritis: Diagnostic autoantibodies and conventional disease activity markers. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 2003; 109-123.
6. Luis FRF, Luiza HDC, Sandro FP. Artrite Reumatóide. In: *Manual de Reumatologia*. Edição?. Cidade: editor; 2012, p. 41-48.
7. Erik RV, Walther JVV. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clinical an Applied Immunology Reviews*. 2004; 239-262.
8. Amoura et al. The role of nucleosomes in lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 2000; 12:369-373
9. Cornelia Bigler, Margarita Lopez-Trascasa, Eliska Potlukova, Solange Moll, Doris Danner, Monica Schaller and Marten Trendelenburg. Antinucleosome Antibodies as a Marker of Active Proliferative Lupus Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 51, No 4 (April), 2008; pp 624-629
10. Judy Savige, FRACP, FRCPA, PhD, Wayne Dimech, FAIMS, Marvin Fritzier, MD, James Goeken, MD, E. Chris Hagen, MD, J. Charles Jennette, MD, Rob McEvoy, PhD, Charles Pusey, MD, Wendy Pollock, Michelle Trevisin, Allan Wiik, MD, and Richard Wong, FRACP, FRCPA. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312-318

11. J. Savige, Wendy Pollock, Michelle Trevisin. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us?. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*; Vol. 19, No. 2, pp. 263–276, 2005
12. Luis O. Carreras, Ricardo R. Forastiero and Marta E. Martinuzzo. Which are the Best Biological Markers of the Antiphospholipid Syndrome? *Journal of Autoimmunity* (2000) 15, 163–172
13. Emmanuel J. Favaloro, Richard C.W. Wong. Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays. *Citation Information: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Volume 49, Issue 3, Pages 447–461
14. M. Cutolo et al. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 27 (2013) 237–248
15. Watanabe A, Koderá M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 : 892-900.
16. Leser PG, Dellavance A, Barbosa SH, et al.: Distinctive features of antinuclear antibodies observed in health and in subjects with autoimmune rheumatic diseases. In: Conrad K, Bachmann MP, Chan EKL, Fritzler MJ, Humbel RL, Sack U, Shoenfeld Y, eds.(org.). *From animal models to human genetics: research on the induction and pathogenicity of autoantibodies*. Dresden: Pabst Science Publishers pp. 493-510, 2004.
17. Fernandez SAV, Lobo AZC, Oliveira ZNPO, Fukumori LMI, Perigo AM, Rivitti EA: Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo*. 2003; 58: 315-9.
18. Santos LM, Moreira KECS, Rodrigues SH, Alamada Filho CM, Ramos LR, Andrade LEC: Prevalência e valor prognóstico de anticorpos antinucleares em indivíduos isodos???. *Rev Bras Reumatol*. 1997; 37: 323-328.
19. Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B, et al.: 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. *Rev Bras Reumatol* 2009;49:89-109.
20. Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. *J Bras Patol Med Lab*. 2007; 43: 157-168.
21. Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC. Análise Crítica do Teste de Anticorpos Antinúcleo (FAN) na Prática Clínica. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47: 265-275.
22. Sato, Emília. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp - Epm - Reumatologia - 2ª Edição*
23. L.S.M. da Silva, A.R.A.G. Lima, M.L.C. Pucinelli, E. Atra, L.E.C. Andrade. Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas. *Rev Ass Med Brasil* 1997; 43(1): 69-73

---

**Emilia Inoue Sato**  
eisato@unifesp.br

# Comprometimento pulmonar na artrite reumatóide

Ana Beatriz Hortense<sup>1</sup>; Luis Renato Alves<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica Residente de segundo ano da Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup>Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.  
Doutor em Clínica Médica.

## Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica e progressiva caracterizada principalmente por uma sinovite erosiva crônica simétrica que acomete preferencialmente as pequenas articulações das mãos. Sua incidência nos Estados Unidos atinge entre 0,5% a 1% e, na Europa, 0,31% a 0,85% da população adulta e acomete preferencialmente mulheres (2 a 3 vezes mais que homens), numa faixa etária entre 20 e 50 anos.<sup>1</sup> A sobrevida global dos pacientes com AR é reduzida em relação à população geral, principalmente pelo acometimento extra articular da doença, em especial nos sistemas respiratório e cardiovascular.<sup>2</sup>

A doença pulmonar é comum e, ao contrário das manifestações articulares, afeta mais homens do que mulheres contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade.<sup>3</sup> O quadro, em geral torna-se mais prevalente à medida que a doença progride, entretanto, pode-se apresentar simultaneamente ao acometimento articular ou até mesmo precedê-lo.

O tabagismo aparenta ter um sinergismo e está associado a um maior índice de complicações pulmonares e articulares.<sup>4,5</sup> Outros fatores clínicos relacionados à doença pulmonar na AR incluem positividade para o fator reumatoide, acometimento articular grave, presença de nódulos subcutâneos e outras manifestações extra-articulares.<sup>6</sup>

As manifestações respiratórias podem acometer todos os componentes pulmonares com variáveis graus de inflamação e fibrose e incluem a doença pulmonar intersticial (DPI), doença de vias aéreas, nódulos reumatoides, doença vascular e doença pleural. Além do acometimento pulmonar decorrente da doença em si, parte das manifestações respiratórias em pacientes com AR podem estar relacionadas a infecções e toxicidade pulmonar a drogas utilizadas no tratamento da doença<sup>7</sup> (Quadro 1).

## Doença Pulmonar Intersticial

O doença pulmonar intersticial é a forma de acometimento pulmonar mais comum da artrite reumatoide.<sup>8</sup> Em geral, o acometimento intersticial ocorre em pacientes com manifestações articulares da doença além da positividade

## Quadro 1- Envolvimento Pulmonar na Artrite Reumatóide

### Doença Intersticial Pulmonar

- Pneumonia Intersticial Usual
- Pneumonia Intersticial Não Específica
- Pneumonia Intersticial Linfoítica
- Dano Alveolar Difuso
- Pneumonia em organização

### Doença Pleural

- Pleurite
- Derrame pleural
- Pneumotórax
- Fístula broncopleurais

### Doença de Vias aéreas

#### Vias aéreas superiores

- Cricoaritenoidite
- Nódulos Reumatoides

#### Vias aéreas inferiores

- Bronquiectasias
- Bronquiolite obliterante
- Bronquiolite folicular

### Nódulos Pulmonares

- Nódulos Reumatoides
- Síndrome de Caplan
- Neoplasia Pulmonar

### Toxicidade Pulmonar por drogas

- Metotrexate
- Biológicos
- Imunossupressores

### Infecções

- Bacterianas
- Tuberculose e Micobacterioses
- Oportunistas

### Doença Vascular

- Vasculite
- Hemorragia Alveolar
- Hipertensão Pulmonar

### Outras

- Fraqueza muscular respiratória
- Doença fibrocística apical

para fator reumatoide e peptídeo anti citrulinado cíclico (anti CCP), porém, em aproximadamente 20% dos casos, o acometimento intersticial pode preceder as manifestações clínicas e sorológicas da doença.<sup>7</sup>

A apresentação clínica, radiológica e a patogênese da doença intersticial pulmonar associada a artrite reumatóide são similares às pneumopatias intersticiais idiopáticas.<sup>9</sup> Diferentemente das demais doenças do colágeno, em que a forma de acometimento predominante é a Pneumonia Intersticial Não Específica (PINE), na AR, a forma mais comum de acometimento é a Pneumonia Intersticial Usual (PIU) seguida pela PINE, sendo as demais formas de acometimento intersticial raras.<sup>10</sup> Os sintomas habitualmente são insidiosos com dispneia que pode ser progressiva e tosse seca. Ao exame físico podem ser encontrados estertores em “velcro em bases bilateralmente, baquetamento digital e sinais de insuficiência cardíaca direita em casos de doença pulmonar avançada.

A radiografia simples de tórax pode ser normal em casos de doença intersticial não avançada, opacidades interstício alveolares bibasais com redução do volume pulmonar podem ser achados sugestivos de acometimento intersticial em estágio mais avançado. Nesse contexto, a tomografia de tórax com cortes de alta resolução (TCAR) apresenta melhor sensibilidade para o diagnóstico das alterações radiológicas intersticiais secundárias à artrite reumatoide. Os achados variam de acordo com a forma de acometimento, sendo os mais comuns a presença de opacidades pulmonares em vidro fosco, mais comuns na PINE e infiltrados reticulares periféricos, com bronquiectasias de tração e áreas de faveolamento na PIU.

Os pacientes com DPI secundário a AR em geral apresentam distúrbio ventilatório restritivo com redução da difusão de monóxido de carbono (DLCO) na avaliação funcional pulmonar e podem apresentar hipoxemia durante testes funcionais de esforço como o Teste da caminhada de 6 minutos (TC6m).<sup>7</sup>

O diagnóstico etiológico da forma de acometimento pulmonar pode ser realizado utilizando a biópsia pulmonar cirúrgica. Os achados patológicos são similares aos encontrados nas formas idiopáticas de acometimento intersticial pulmonar. A PIU caracteristicamente apresenta-se como um padrão temporal heterogêneo em que áreas de pulmão normal estão entremeadas com áreas de fibrose ativa denominadas focos fibroblásticos, áreas de inflamação e fibrose antiga.<sup>9</sup> A PINE apresenta-se como um padrão homogêneo de inflamação podendo ocorrer fibrose em grau variável. A broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica em geral não apresenta utilidade diagnóstica.<sup>11</sup>

Para o tratamento da DPI na AR, diversos fatores tem sido avaliados como a idade do paciente, gravidade, velocidade de progressão do acometimento pulmonar e a presença de comorbidades associadas. A resposta a terapêutica implantada varia de acordo com a forma de acometimento intersticial sendo maior em padrões não PIU e em pacientes

com áreas sugestivas de inflamação na TCAR.<sup>12</sup>

Os corticosteróides são as drogas mais frequentemente utilizadas, administradas de forma oral. Em geral, inicia-se o tratamento com prednisona na dose de 0,5mg/kg/dia em dose única matinal, reduzida progressivamente até uma dose de manutenção em torno de 10mg/dia. Drogas imunossupressoras como a azatioprina (3mg/kg/dia – dose máxima 200mg/dia) ou ciclofosfamida (100-150mg/dia) podem apresentar efeitos benéficos. Em casos de apresentações graves, pode optar-se pela realização de pulsoterapia com metilprednisolona e agentes imunossupressores.<sup>13</sup> O uso de agentes anti TNF $\alpha$ , micofenolato e rituximab tem sido avaliado em alguns estudos em especial em pacientes refratários ao tratamento com corticosteróides e imunossupressores.<sup>14,15</sup> Apresentações clínicas graves e refratárias ao tratamento clínico devem ser encaminhados para avaliação de transplante pulmonar.

O prognóstico da doença intersticial pela artrite reumatoide está relacionado especialmente ao tipo de acometimento histológico. Pacientes com padrão de PIU apresentam pior sobrevida em comparação às outras formas de acometimento histológico.<sup>16</sup> Quando comparado pacientes com DPI padrão PIU secundário à AR com pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), estudos tem mostrado resultados conflitantes. Em um estudo envolvendo 18 pacientes com PIU por AR e 18 pacientes com FPI, os pacientes com AR apresentaram melhor sobrevida (60 versus 27 meses) REF.<sup>17</sup> Em uma série comparando a sobrevida entre 86 pacientes com DPI por AR e 872 pacientes com FPI, ambos os grupos apresentaram sobrevida similar (39% em 5 anos).<sup>18</sup>

## Doença de Vias Aéreas

A artrite reumatoide pode acometer tanto as vias aéreas superiores quanto as vias aéreas inferiores

O acometimento das vias aéreas superiores é mais comum em mulheres e é representado especialmente por anormalidades na cartilagem cricoaritenóide caracterizadas por uma artrite erosiva local que pode levar a obstrução das vias aéreas superiores. Sintomas de rouquidão, disfagia, odinofagia, dor de ouvido, tosse e dispneia podem ser manifestações decorrentes desse processo.<sup>19</sup> Em geral, o quadro é insidioso e de evolução crônica porém há descrição de formas de acometimento agudo que leva à obstrução grave das vias aéreas superiores com necessidade de intubação orotraqueal e realização de traqueostomia de urgência.<sup>20,21</sup> Outra forma de acometimento de vias aéreas superiores é a presença de nódulos reumatoides que podem acometer as cordas vocais podendo levar a obstrução mecânica das vias aéreas superiores.

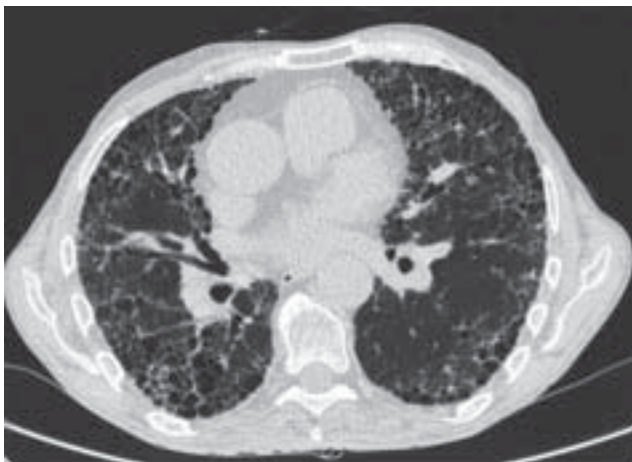
O tratamento da cricoaritenoidite pela artrite reumatoide pode ser realizado utilizando antiinflamatórios não hormonais e corticosteróides. Deve-se ficar atento quanto à permeabilidade da via aérea superior podendo ser necessário a realização de traqueostomias para garantir a permeabilidade da mesma.

Pacientes com artrite reumatoide apresentam uma maior

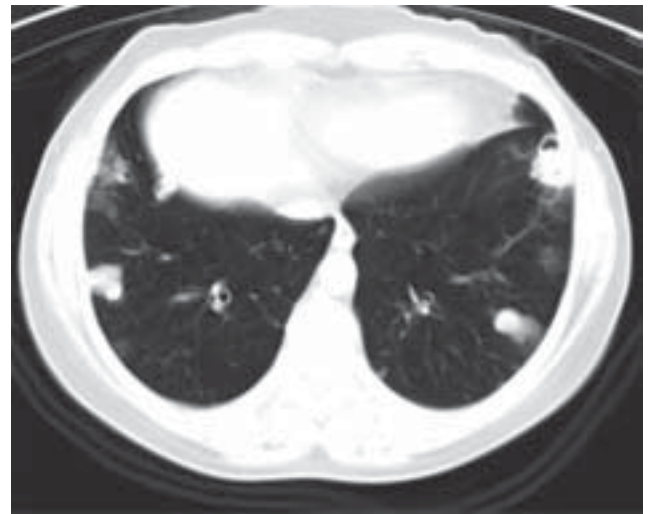
prevalência de bronquiectasias quando avaliados por TCAR em comparação a população normal (30-50%).<sup>22</sup> Esse quadro possivelmente está relacionado a danos estruturais nas vias aéreas decorrentes da maior susceptibilidade à infecções respiratórias ou relacionado a fatores genéticos.<sup>7</sup> O quadro manifesta-se como tosse produtiva, dispneia, infecções respiratórias recorrentes e hemoptise. Em geral, as bronquiectasias se desenvolvem tardiamente em pacientes com AR e são mais frequentes em mulheres com positividade para fator reumatoide e com doença nodular.<sup>23</sup>

O acometimento das pequenas vias aéreas é relativamente comum em pacientes com AR. A bronquiolite obliterante (BO) é um distúrbio da pequena via aérea caracterizado por um estreitamento concêntrico decorrente de inflamação, ulceração e fibrose peribronquiolar nos bronquíolos respiratórios e é uma das manifestações pulmonares mais graves em pacientes com AR. Clinicamente os pacientes manifestam quadro de dispneia progressiva acompanhado de tosse seca e ao exame físico podem ser encontrados estertores inspiratórios e sibilos. Funcionalmente, os pacientes apresentam distúrbios obstrutivos de intensidade variável de acordo com o grau de acometimento pulmonar sendo que, em casos mais avançados, podem apresentar distúrbios restritivos associados. A TCAR habitualmente evidencia a presença de áreas segmentares de retenção aérea formando um padrão de pavimentação em mosaico que pode ser acentuado quando são realizadas imagens em expiração. O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia pulmonar, evidenciando os achados histológicos previamente descritos. O prognóstico da BO em geral é ruim, com resposta pobre ao tratamento com corticosteroides e imunossupressores.<sup>24</sup>

Outra forma de acometimento das pequenas vias aéreas em pacientes com artrite reumatoide é a bronquiolite folicular caracterizada por um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário com folículos linfóides hiperplásicos distribuídos ao longo das pequenas vias aéreas. Radiologicamente o quadro se manifesta com opacidades em vidro fosco com micronódulos centrolobulares vistos à TCAR e as queixas clínicas mais



**Fig. 1:** TCAR evidenciando infiltrado reticular periférico com áreas de favelamento compatível radiologicamente com o padrão histológico de Pneumonia Intersticial Usual (PIU)



**Fig. 2:** Nódulos reumatóides de localização subpleural vistos à TCAR

comuns associadas são tosse seca e dispneia. Em geral, a bronquiolite folicular ocorre em pacientes com AR com valores elevados de fator reumatoide. O tratamento consiste no uso de corticosteroides e imunossupressores nas formas mais graves de apresentação.<sup>24</sup>

## Nódulos Reumatóides

Os nódulos reumatóides são manifestações comuns em pacientes portadores de AR e podem se apresentar em qualquer localização do corpo, mais comumente na pele e tecido subcutâneo. No pulmão, em geral são nódulos múltiplos porém podem ser isolados e tendem a ser periféricos, principalmente subpleurais. O tamanho é variável podendo chegar até a 7cm de diâmetro e na maioria das vezes tem consistência sólida e ocasionalmente cavitam.<sup>25</sup> O diagnóstico é feito com biópsia do nódulo que histologicamente apresenta-se como um infiltrado inflamatório mononuclear com células epitelióides em paliçada, área de necrose fibrinóide central e tecido de granulação periférico.<sup>7</sup> Os principais diagnósticos diferenciais são Granulomatose de Wegener, infecções e neoplasias. Em geral, são assintomáticos mas podem levar a hemoptise, derrame pleural, pneumotórax e fístulas pleurais especialmente quando localizados na região subpleural. Podem regredir espontaneamente e em geral respondem bem ao tratamento da doença de base.<sup>7</sup>

## Síndrome de Caplan

A Síndrome de Caplan ou pneumoconiose reumatoide consiste em uma associação de AR e pneumoconioses em pacientes com história de exposição principalmente à sílica, carvão ou asbesto. Caracteriza-se pelo rápido desenvolvimento de múltiplos nódulos periféricos associados ou não a áreas de fibrose. Os nódulos tem a mesma estrutura histológica dos nódulos reumatóides. Tem sido mais descrita na Europa e é rara no Brasil.<sup>26</sup>

## Doença Pleural

O acometimento pleural na AR é comum, embora geralmente seja subclínico. Inclui pleurite, derrame pleural, espessamento pleural e pneumotórax com uma incidência que varia entre 20 a 70% em pacientes com AR. Acomete mais comumente pacientes com AR de longa data, homens de meia idade com altos títulos de fator reumatoide e nódulos reumatoides.<sup>27</sup>

O achado mais comum de doença pleural associada a AR é o espessamento pleural, que foi detectado em mais de 70% de pacientes em estudos de necropsias na era pré antibiótico.<sup>28</sup> O derrame pleural, por sua vez, tem uma incidência estimada entre 3 e 5%, apesar de algumas estimativas chegarem até 22%.<sup>7</sup>

A maioria dos pacientes com derrame pleural é assintomática, apresentando derrames pleurais geralmente unilaterais e de pequeno volume. Pacientes com derrames pleurais de grande volume podem referir dispneia, febre e dor pleurítica. A presença de derrame pleural crônico pode levar ao espessamento fibrótico da pleura parietal causando encarceramento pulmonar, limitando a reexpansão pulmonar mesmo após a drenagem do líquido pleural. Em raros casos, a ruptura de nódulos reumatoides pode levar a fístula broncopleural, pneumotórax e empiema.<sup>7</sup> Não há correlação entre o surgimento de derrame pleural e a atividade da doença articular na AR.

Na análise, o líquido é exsudativo, tem aspecto leitoso ou amarelo-esverdeado, mas pode também ser claro. Os níveis de glicose são tipicamente baixos (<50mg/dl), com pH geralmente abaixo de 7,2, principalmente devido ao metabolismo celular aumentado e produção de lactato decorrentes do processo inflamatório. Altos níveis de LDH (>700UI/L), de proteína total (>3,5g/dl) e de colesterol (>65mg/dl) geralmente são encontrados.<sup>7</sup> Também apresentam altos níveis de fator reumatóide, muitas vezes maiores que os níveis séricos.<sup>7</sup> A identificação de cristais de colesterol e complexos lecitina-globulina são úteis para se distinguir pseudoquilotorax, uma rara complicação pleural, de quilotorax (que pode ocorrer secundário a ruptura de linfáticos devido a nódulos reumatoides subpleurais necróticos).<sup>29</sup>

Aspectos típicos na análise do líquido pleural, sem evidências de infecções são diagnósticas e a biópsia pleural não é recomendada. No entanto, em casos atípicos ou quando há suspeita de tuberculose ou neoplasia, a biópsia pleural por toracoscopia é o próximo passo para a avaliação diagnóstica.

Na maioria dos casos, o derrame pleural é pequeno, assintomático e auto-limitado, e não é necessária nenhuma terapia específica. Para casos de pleurite, anti-inflamatórios não esteroidais e em casos refratários, corticosteroides sistêmicos podem ser suficientes. Intervenções cirúrgicas como pleurodese mecânica ou química e, em casos de encarceramento pulmonar a decorticação podem ser necessárias para alívio da dispneia devido à restrição pulmonar.<sup>7</sup>

Casos de empiema devem ser prontamente identificados e tratados com drenagem pleural e antibióticos. Nódulos reumatoides necróticos subpleurais e fístulas broncopleurais

podem estar associados, devendo ser pesquisados como fontes de contaminação para o espaço pleural.

## Doença Vascular

Hipertensão arterial pulmonar é uma complicação frequente de pacientes com doença do colágeno especialmente em pacientes com esclerodermia e doença mista do tecido conjuntivo.<sup>30</sup> Em pacientes com AR a incidência é baixa. Hemorragia alveolar difusa secundária a capilarite pulmonar é rara em pacientes com AR.<sup>31</sup>

## Toxicidade Pulmonar relacionada à droga

Muitas drogas utilizadas para o tratamento da AR são associadas a lesões pulmonares, o que constitui um importante diagnóstico diferencial para o paciente com AR apresenta sintomas respiratórios. A toxicidade pulmonar relacionada à droga frequentemente é indistinguível clinicamente, radiologicamente e histologicamente da DPI-AR. Os achados em tomografia computadorizada de alta resolução são raramente específicos e se apresentam em uma ampla faixa de padrões de acometimento pulmonar.

O metotrexato é uma das drogas mais utilizadas na AR. Pode levar a toxicidade pulmonar em 5-10% dos casos.<sup>32</sup> Seu acometimento ocorre de maneira subaguda, em que os sintomas se apresentam várias semanas antes do diagnóstico. Pacientes com doença pleural ou pulmonar apresentam maior risco de toxicidade pulmonar. O metotrexato deve ser suspenso quando houver sintomas de tosse e dispneia, sem evidências de infecções respiratórias e em pacientes com evidências de DPI deve ser permanentemente evitado. O prognóstico é bom após a suspensão da droga e a reinstituição da medicação pode ser realizada com cautela, desde que não haja evidências de recorrência da doença pulmonar.

A leflunomida tem sido relacionada a induzir DPI e acelerar sua progressão em pacientes com AR e acometimento pulmonar. Também está relacionada à formação acelerada de novos nódulos pulmonares na AR.<sup>33</sup>

Alguns estudos documentaram uma piora importante da DPI relacionada ao início do infliximab ou etanercept o que sugere que se tenha precaução ao iniciar o tratamento com bloqueadores do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ) em pacientes com AR e envolvimento pulmonar, principalmente naqueles em uso concomitante de metotrexato.<sup>34</sup>

## Infecções

Pacientes com AR têm um maior risco para infecções quando comparados com a população geral.<sup>35</sup> Tais riscos são decorrentes de um conjunto de fatores que englobam tanto um defeito na imunidade causado pela própria doença quanto pela presença de doença pulmonar e o uso de agentes imunomoduladores. A terapia anti-TNF $\alpha$  aumenta significativamente o risco de infecções por micobactérias,

especialmente *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>36</sup> A triagem e tratamento de tuberculose latente dos pacientes antes do uso de tais agentes diminui o risco da infecção. O uso de imunossupressores também torna os pacientes susceptíveis a infecções oportunistas como por *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* e *Cryptococcus*.

## Referências Bibliográficas

- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:229.
- Olson A.L., Swigris J.J., Sprunger D.B., Fischer A. et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease- associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183. 372–378
- Brown KK. Rheumatoid lung disease. Roger S Mitchell Lecture. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:443-8.
- Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking an rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;31:146-59.
- Harrison BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:246-52.
- Masdotir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1202-5.
- Antin-Ozerkis D., Evans J., Rubinowitz A., Homer R.J., Matthay R.A. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med* 2010; 31: 451–478
- Amital A., Shitrit D., Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med* 2011; 40: 53–70
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304
- Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:2019–27.
- Costabel U, Guzman J, Bonella F, et al. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28: 514–24.
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397–405.
- Kelly C, Saravanan V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9: 3221–30.
- Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002;122:1093–6.
- Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med* 2008;168:1718–9.
- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1483–9.
- Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, et al. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. *J Rheumatol* 2006; 33:1250.
- Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:676.
- Brazeau-Lamontagne L, et al. Cricoarytenoiditis: CT assessment in rheumatoid arthritis. *Radiology* 1986;158:463–6.
- Segebarth PB, Limbird TJ. Perioperative acute upper airway obstruction secondary to severe rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty* 2007;22: 916–9.
- Kolman J, Morris I. Cricoarytenoid arthritis: a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Can J Anaesth* 2002;49:729–32.
- McMahon MJ, Swinson DR, Shettar S, et al. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study. ( *Ann Rheum Dis* 1993;52:776–9.
- Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, et al. Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1994;73: 161–70.
- White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:543–66.
- Highton J, Hessian PA, Stamp L. The rheumatoid nodule: peripheral or central to rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1385–7.
- De Capitani EM, Schweller M, da Silva CM, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) with a classical presentation. *J Bras Pneumol* 2009;35:942–6.
- Highland KB, Heffner JE. Pleural effusion in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:390-6.
- Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971;128:764-8.
- Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J* 1997; 10:1157-62.
- Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:429–39.
- Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, et al. Iso- lated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998;113: 1609–15.
- Rosenow E, Myers J, Swenson S, et al. Drug-induced pulmonary disease: An update. *Chest* 1992;102:239-50
- Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1435.
- Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest* 2002;122:1858.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-93.
- Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:602-10.

---

**Ana Beatriz Hortense**  
biahortense@yahoo.com.br



# Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico

Bruno Guedes Baldi<sup>1</sup>, Olívia Meira Dias<sup>2</sup>, André Nathan Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Pneumologia. Médico Assistente. Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup>Médica Colaboradora. Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

## Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva e que pode atingir qualquer órgão do corpo humano, com danos e disfunções tissulares mediados por autoanticorpos e formação de imunocomplexos.<sup>1-4</sup>

As principais manifestações clínicas envolvem articulações, pele e mucosas, além de alterações renais, hematológicas e pulmonares. O diagnóstico se baseia na presença de critérios clínicos, laboratoriais e sorológicos.<sup>5</sup> O fator antinuclear (FAN) é encontrado em altos títulos (acima de 1:80) em praticamente todos os pacientes, podendo haver positividade para marcadores mais específicos, como os autoanticorpos anti-Sm e anti-DNA de dupla hélice. A atividade da doença é caracterizada laboratorialmente por altos títulos de anti-DNA de dupla hélice e por baixos níveis de complemento sérico.<sup>3</sup>

O sistema respiratório é acometido na maioria dos pacientes com LES (até 90%), com aumento da prevalência no sexo masculino, podendo atingir qualquer um de seus componentes, como pleura, parênquima pulmonar, vias aéreas superiores e inferiores, vasos pulmonares e musculatura respiratória, incluindo o diafragma, de maneira

isolada ou combinada, e em grau variado, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade (Tabela 1).<sup>2, 3, 6, 7</sup> Estudo recente demonstrou que a prevalência de sintomas respiratórios no LES é de 63% e de alterações na função pulmonar é de 66%.<sup>8</sup> Adicionalmente, observou-se na análise de autópsias que acometimento pleuro-pulmonar foi encontrado em 98% dos casos, sendo as manifestações mais frequentes a pleurite (78%), infecções bacterianas (58%) e hemorragia alveolar (26%).<sup>9</sup>

Deve-se lembrar que quando os pacientes com LES desenvolvem alterações respiratórias, é fundamental descartar a presença de infecções, não apenas bacterianas e virais, como também por microorganismos oportunistas, como fungos e micobactérias.<sup>10</sup>

O objetivo desse artigo é descrever as principais manifestações respiratórias não infecciosas relacionadas ao LES.

## Envolvimento pleural

A pleura é a região torácica mais comumente acometida no LES, manifestando-se por dor pleurítica, associada ou não a alterações radiológicas, acometendo até 60% dos pacientes.<sup>11</sup> Estudos com autópsias demonstram que o

**Tabela 1:** Manifestações pleuro-pulmonares associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico

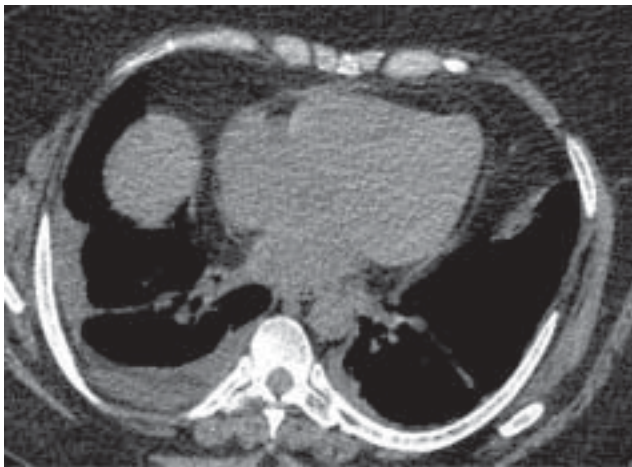
Compartimento envolvido	Manifestações
Pleura	Derrame pleural Pleurite
Vasos pulmonares	Hipertensão pulmonar Tromboembolismo pulmonar agudo e crônico
Parênquima pulmonar	Pneumonite lúpica aguda Hemorragia alveolar difusa Doença pulmonar intersticial crônica
Musculatura respiratória?	<i>Shrinking lung syndrome</i>
Vias aéreas	Espessamento de laringe e traqueia Espessamento de paredes brônquicas Bronquiectasias Bronquiolite obliterante
Outras manifestações	Infecções pulmonares Toxicidade por drogas

envolvimento pleural é ainda mais frequente (até 93% dos casos).<sup>12,13</sup> A pleurite lúpica se apresenta habitualmente com dor torácica, dispneia, tosse e febre, e pode ser a manifestação inicial da doença. O derrame pleural geralmente é bilateral, de pequeno a moderado volume e pode ser recorrente (Figura 1).<sup>4,6,14</sup>

O derrame pleural associado ao LES é tipicamente um exsudato linfocítico estéril, com níveis normais a levemente reduzidos de glicose e altos valores de desidrogenase láctica (acima de 500 U/L), em geral superiores aos observados na artrite reumatoide.<sup>6,14</sup> A concentração de proteínas no líquido está levemente aumentada. Células LE, FAN e baixos títulos de complemento podem ser identificados.<sup>2,6,14</sup>

A biópsia pleural deve ser realizada especialmente quando é necessária a exclusão de etiologias como tuberculose e neoplasia. Nos pacientes com LES, identificam-se fibrose e espessamento pleural, associados à infiltração linfoplasmocitária, sem vasculite associada.<sup>2,6</sup>

A evolução da pleurite lúpica é de regra benigna, com excelente resposta aos corticosteroides, e raramente evolui com fibrose pleural e encarceramento pulmonar. Em raras ocasiões há necessidade de imunossupressores, drenagem pleural e pleurodese.<sup>6,11,14</sup>



**Fig. 1:** Corte de tomografia computadorizada de tórax de paciente com derrame pleural bilateral de pequeno volume secundário à Lúpus Eritematoso Sistêmico

## Envolvimento vascular

A hipertensão pulmonar (HP) tem prevalência de 4 a 15% no LES e, apesar de poder contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade, geralmente é menos grave que na esclerose sistêmica progressiva. Os principais sintomas são inespecíficos e incluem dispneia progressiva, dor torácica, tosse seca e síncope, além da possibilidade da ocorrência de manifestações associadas à disfunção de ventrículo direito, como edema periférico e turgência jugular.<sup>15,16</sup>

A etiologia da HP no LES é multifatorial. Um dos fatores determinantes é o processo inflamatório local, com predomínio da ação de citocinas vasoconstritoras e indutoras de crescimento endotelial (endotelina-1, serotonina,

tromboxane A2). Outros fatores associados são o vasoespasm arterial pulmonar e o tromboembolismo recorrente relacionado aos anticorpos anticardiolipina e à vasculite de pequenas artérias, o acometimento do parênquima pulmonar e a disfunção ventricular esquerda.<sup>6,15,16</sup>

Do ponto de vista histopatológico, assim como na HP idiopática, observam-se hipertrofia de células musculares, proliferação intimal e da adventícia, e lesões plexiformes em pequenas artérias e arteríolas pulmonares, podendo ainda ocorrer deposição de imunoglobulinas e de complemento na parede dos vasos.<sup>4,17</sup>

Deve-se avaliar periodicamente HP nesse grupo de pacientes com ecocardiograma com doppler transtorácico. O cateterismo cardíaco direito deve ser realizado para confirmação diagnóstica e para determinar a gravidade da HP.<sup>16,18</sup>

Ainda não existem evidências definitivas com estudos randomizados sobre o melhor tratamento da HP associada ao LES, porém existem estudos demonstrando benefícios hemodinâmicos e na capacidade de exercício com a utilização de inibidores de endotelina, principalmente o bosentan, e com inibidores de fosfodiesterase-5, como o sildenafil.<sup>2,19,20</sup> Pulsoterapia mensal com ciclofosfamida endovenosa combinada a corticosteroide pode ser utilizada em casos mais leves, devendo-se avaliar posteriormente a resposta e a necessidade de associar vasodilatadores pulmonares.<sup>17,18,21</sup> Nos pacientes com HP secundária à doença tromboembólica (muitas vezes relacionadas à síndrome do anticorpo antifosfolípide), está indicada anticoagulação contínua.<sup>18</sup>

## Doença pulmonar intersticial

As lesões do parênquima pulmonar relacionadas ao LES podem ser agudas ou crônicas. As formas agudas, como a pneumonite lúpica aguda (PLA) e a hemorragia alveolar difusa (HAD), têm grande importância, pois geralmente são situações de extrema gravidade. É fundamental estabelecer o diagnóstico diferencial com processos infecciosos secundários e toxicidade por drogas.<sup>1,22</sup>

### A) Pneumonite lúpica aguda

A PLA é uma manifestação grave, porém incomum do LES, com incidência de 1 a 4% e mortalidade que pode atingir 50% dos casos. A PLA pode ser a manifestação inicial do LES. O quadro clínico é caracterizado por início agudo de febre, dispneia, tosse, dor pleurítica, hemoptise e hipoxemia, podendo preceder os sintomas sistêmicos da doença em até 40% dos casos.<sup>1,3,7,11,22</sup> O paciente pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, com necessidade de suporte ventilatório mecânico. Alguns autores mostram associação entre PLA e positividade do anticorpo anti-SSA/Ro e do anti-DNA de dupla hélice.<sup>6,11</sup>

Na radiografia de tórax observam-se opacidades alveolares uni ou bilaterais, predominando em regiões inferiores, podendo ocorrer associadamente pequeno derrame pleural. A tomografia computadorizada de tórax de

alta resolução (TCAR) demonstra opacidades em vidro fosco e consolidações, de predomínio em regiões inferiores<sup>11, 12, 23</sup>.

Em função da gravidade do quadro e das alterações clínicas e radiológicas inespecíficas, é necessária investigação ampla e frequentemente invasiva para afastar outras causas de insuficiência respiratória, como pneumonia bacteriana e outras doenças infecciosas, HAD, toxicidade por drogas e tromboembolismo pulmonar agudo.<sup>7,23</sup> O lavado broncoalveolar (LBA) pode ser normal ou evidenciar aumento de linfócitos ou neutrófilos, sendo importante ainda para a exclusão de causas infecciosas e de HAD. Quando a combinação de achados tomográficos e do LBA é inconclusiva, há necessidade da realização de biópsia pulmonar cirúrgica (por videotoroscopia ou a céu aberto) para identificação na histopatologia do padrão de pneumonia organizante e/ou dano alveolar difuso (DAD), o que confirma o diagnóstico de PLA, e para exclusão de infecção associada. Vasculite de pequenos vasos e microtrombos podem estar presentes.<sup>1,12</sup>

Não há estudos randomizados avaliando o tratamento da PLA. Para os casos de menor gravidade, utiliza-se corticosteroide por via oral (prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia). Nos casos mais graves, além das medidas de suporte, apesar da ausência de estudos randomizados, recomenda-se a utilização de pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia) por três dias consecutivos, seguida de prednisona 1 mg/kg/dia, associada ou não à administração de ciclofosfamida por via endovenosa mensal ou ciclofosfamida diária por via oral.<sup>1,3,24</sup> Plasmaférese e gamaglobulina endovenosa, isoladamente ou em associação aos anteriores, também podem ser utilizadas. Inicialmente, antibióticos de amplo espectro são utilizados até que seja descartada a presença de infecção.<sup>7</sup>

## B) Hemorragia alveolar difusa

A HAD no LES é rara (com incidência aproximada de 2%), porém está associada com alta mortalidade (até 90% dos casos).<sup>25,26</sup> A HAD pode ser a primeira manifestação do LES.<sup>1,26</sup>

As principais manifestações clínicas são dispneia de início agudo, associada à tosse e febre. Hemoptise está presente em até 50% casos. Observam-se ainda redução da hemoglobina, hipoxemia e o aparecimento de novas opacidades na radiografia de tórax.<sup>1,25,26</sup> Na TCAR, visualizam-se opacidades em vidro fosco e consolidações alveolares de distribuição difusa e bilaterais. O LBA confirma o diagnóstico, identificando-se aspecto hemorrágico e a presença de macrófagos com hemossiderina, e é importante para a exclusão de infecção. Pode-se observar ainda aumento da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ).<sup>25,26</sup> A doença pode estar em atividade em outros órgãos durante a HAD. A manifestação extra-pulmonar mais frequentemente associada é a nefrite lúpica, ocorrendo em até 60 a 93% dos pacientes com HAD.<sup>2, 6, 26</sup>

A patogênese da HAD está relacionada à lesão por deposição de imunocomplexos, vasculite com capilarite

alveolar e possível DAD secundário à infecção (26). Quando a biópsia pulmonar é realizada, podem ser identificados na histopatologia hemorragia alveolar, macrófagos com hemossiderina, capilarite com deposição de imunocomplexos e microangiíte<sup>25</sup>.

Além das medidas de suporte, o tratamento da HAD secundária ao LES consiste na utilização de pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia por 3 dias), seguida de prednisona 1 mg/kg/dia, e ciclofosfamida endovenosa. A plasmaférese pode ser eficaz especialmente nos casos refratários (1, 4, 26, 27). Pode ocorrer o desenvolvimento de fibrose pulmonar após o quadro hemorrágico<sup>2</sup>.

## C) Doença pulmonar intersticial crônica

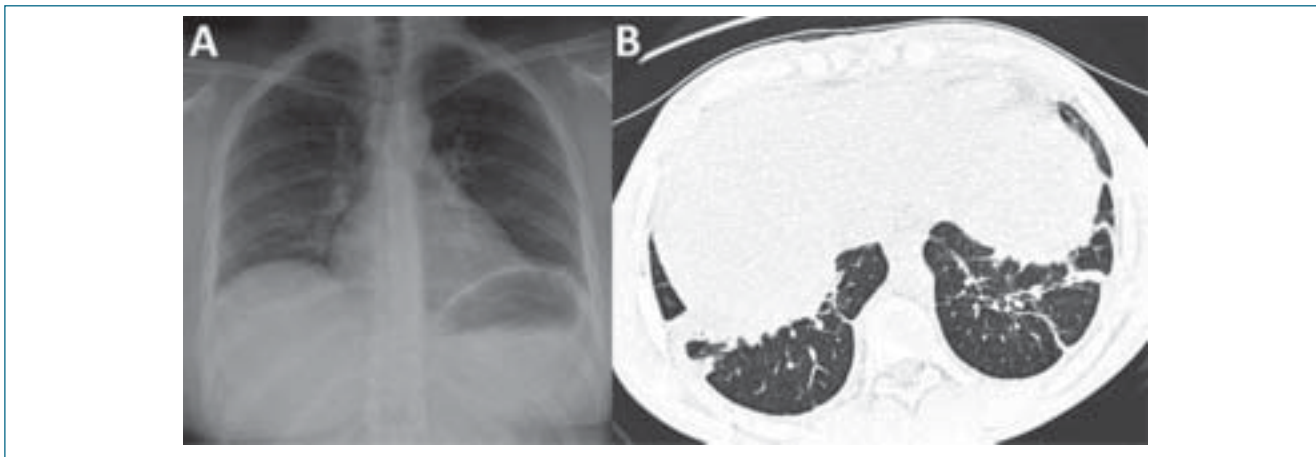
A doença pulmonar intersticial (DPI) crônica secundária ao LES tem prevalência variável, atingindo 4 a 30% dos pacientes.<sup>7,12,28</sup>

Os principais sintomas são dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e fadiga, de evolução indolente. Na radiografia de tórax, evidenciam-se opacidades reticulares predominando em bases, enquanto na TCAR os padrões identificados são áreas em vidro despolido, espessamento dos septos interlobulares, opacidades reticulares e distorção arquitetural. Faveolamento e bronquielectasias de tração podem estar presentes. Na prova de função pulmonar, observam-se padrão restritivo e redução da  $DL_{CO}$ . Do ponto de vista histológico, a DPI crônica secundária ao LES pode revelar padrão de pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial não específica celular ou fibrosante, pneumonia intersticial linfocitária e pneumonia organizante.<sup>1,7,12,28</sup>

O tratamento deve ser individualizado de acordo com critérios de atividade em exames de imagem, LBA e/ou biópsia pulmonar. Não há estudos randomizados, porém podem ser utilizados corticosteroides associados ou não a imunossupressores, como azatioprina, metotrexate e ciclofosfamida.<sup>1,4,6</sup> Micofenolato mofetil é uma opção promissora para o tratamento a longo prazo da DPI crônica associada às doenças do tecido conjuntivo, podendo determinar estabilização ou melhora da função pulmonar.<sup>29</sup>

## Síndrome do pulmão encolhido (*shrinking lung syndrome*)

O termo *Shrinking Lung Syndrome* (SLS) é utilizado para caracterizar pacientes com LES que apresentam dispneia progressiva aos esforços e radiografia e tomografia de tórax demonstrando redução progressiva dos volumes pulmonares associada à elevação diafragmática e atelectasias em bases, sem evidência de DPI (Figura 2). Na prova de função pulmonar, observa-se distúrbio ventilatório de padrão restritivo, com  $DL_{CO}$  preservada.<sup>30,31</sup> Pode haver dor torácica e a SLS pode ser a primeira manifestação do LES.<sup>30</sup> Estudo recente identificou que a prevalência de SLS nos pacientes com LES é de 10%.<sup>8</sup> A patogênese da SLS não está completamente estabelecida. Alguns autores atribuem essa síndrome a uma disfunção diafragmática (miopatia



**Fig. 2:** A) Radiografia de tórax de paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Shrinking Lung Syndrome evidenciando redução dos volumes de ambos pulmões e atelectasias laminares em bases; B) Corte tomográfico da mesma paciente onde se evidenciam áreas de atelectasias em lobos inferiores.

diafragmática), porém essa teoria não está totalmente comprovada.<sup>30</sup>

Não existe um tratamento padronizado para a SLS. Sugere-se utilizar corticosteroide (prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia) e eventualmente imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina ou metotrexate), podendo ocorrer melhora da dispneia e do distúrbio funcional restritivo em alguns pacientes. O prognóstico dos pacientes com SLS geralmente é bom.<sup>30, 31</sup>

## Envolvimento de vias aéreas

Envolvimento de vias aéreas, como inflamação laríngea, paralisia de pregas vocais, espessamento de paredes brônquicas e da traqueia, bronquiectasias e eventualmente bronquiolite obliterante, pode ser identificado em até 20% dos pacientes com LES (Figura 3).<sup>4, 11, 28</sup> Corticosteroide e imunossupressores podem ser utilizados, com resposta variável.<sup>4</sup>

## Conclusões

As manifestações respiratórias associadas ao LES são variadas, atingindo diversos compartimentos do sistema



**Fig. 3:** Corte de tomografia computadorizada de tórax demonstrando bronquiectasias bilaterais (mais significativas à direita) em paciente portadora de Lúpus Eritematoso Sistêmico

respiratório, abrangendo desde quadros leves a graves, com insuficiência respiratória. É fundamental a correta abordagem para estreitar o diagnóstico diferencial, pois muitas situações podem apresentar alta mortalidade, como por exemplo nos quadros agudos, onde é fundamental a diferenciação de HAD, PLA e infecção respiratória. Existe ainda a necessidade da realização de estudos randomizados para definir a melhor forma de tratamento para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à doença.

## Referências Bibliográficas

1. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol 2012;38:S1-S133.
2. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. Clin Chest Med 2008;29:149-64.
3. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J 2009;33:882-96.
4. Swigris JJ, Fischer A, Gilles J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. Chest 2008;133:271-80.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725.
6. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:441-50.
7. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pulm Med 2000;6:424-9.
8. Allen D, Fischer A, Bshouty Z, Robinson DB, Peschken CA, Hitchon C, et al. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. Lupus 2012;21:1316-25.
9. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. Lupus 2009;18:1053-60.
10. Rojas-Serrano J, Pedroza J, Regalado J, Robledo J, Reyes E, Sifuentes-Osornio J, et al. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. Lupus 2008;17:295.
11. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Clin Chest Med 2010;31:479-88.
12. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. RadioGraphics 2002;22:S151-65.

13. Keane MP, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000;55:159-66.
14. Teixeira LR, Light R. Doenças do colágeno e vasculites. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E (eds). *Derrame pleural*. São Paulo: Roca, 2004. p. 355-64.
15. Tanoue LT. Pulmonary hypertension in the collagen vascular diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:287-96.
16. Prabu A, Patel K, Yee CS, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1506-11.
17. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary artery hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
18. Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur Respir Rev* 2011;20:277-286.
19. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al; SUPER Study Group. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.
20. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
21. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchéraikian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-31.
22. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005;60:715-34.
23. Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:389-97.
24. Raj R, Murin S, Matthay RA, Wiedemann HP. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:781-803.
25. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-90.
26. Badsha H, The CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:414-21.
27. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:114-23.
28. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:301-7.
29. Fischer A, Brown KK, du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:640-6.
30. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D' Cruz DP, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:289-98.
31. Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 2000;75:467-72.

---

**Bruno Guedes Baldi**  
bruno.guedes2@terra.com.br

# Doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica

Regina Célia Carlos Tibana<sup>1</sup>, Carlos Alberto de Castro Pereira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduanda em doutorado do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

<sup>2</sup>Doutor em Pneumologia pela EPM/UNIFESP, coordenador e orientador do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da EPM/UNIFESP

## Introdução

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença rara e heterogênea com uma prevalência estimada em 5 / 10<sup>5</sup>. Caracteriza-se por lesão endotelial de pequenos vasos, produção de autoanticorpos e disfunção de fibroblastos. Essas alterações causam fibrose progressiva da pele e de outros órgãos, com comprometimento sistêmico e elevada morbimortalidade.<sup>1,2</sup>

Enquanto alguns pacientes podem progredir para formas graves e com alta mortalidade, outros se apresentam somente com fenômeno de Raynaud e esclerose cutânea limitada aos dedos.<sup>1</sup>

Recentemente, a *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism Collaborative Initiative* (EULAR) propuseram novos critérios para classificação da ES (fig 1). Entre os novos critérios propostos, foi incluída a hipertensão arterial pulmonar (HAP), além da doença pulmonar intersticial (DPI), que já estava presente nos critérios da ACR de 1980. Segundo essa nova classificação, a DPI associada a ES (DPI-ES) é sugerida por fibrose pulmonar à tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) ou ao radiograma de tórax (mais proeminente em campos pulmonares inferiores), ou por ausculta pulmonar de estertores finos em velcro, não explicados por outras causas.<sup>3</sup>

Em 1988, LeRoy classificou os pacientes com ES em dois subgrupos, de acordo com a extensão do envolvimento cutâneo: ES limitada (ESI), com lesões cutâneas que não se estendem além dos cotovelos e joelhos mas podem envolver a face; e ES difusa (ESd), que pode afetar coxas, braços e tórax.<sup>4</sup> Pacientes com ESd apresentam maior risco de progressão da doença cutânea, doença cardíaca, crise renal e DPI nos primeiros três anos de doença<sup>5</sup>, enquanto pacientes com ESI têm um risco ligeiramente menor de DPI grave.<sup>6</sup>

A DPI é a manifestação pulmonar mais comum da ES. Manifesta-se clinicamente em cerca de 40% dos pacientes<sup>7</sup> e está presente em cerca de 80% dos casos em estudos de autópsia.<sup>8</sup> Associada à HAP é, atualmente, a principal causa de morbimortalidade.<sup>9</sup> A DPI-ES desenvolve-se precocemente em 25% dos pacientes, com doença clinicamente significativa ocorrendo nos primeiros quatro anos da ES.<sup>6</sup>

Em recente publicação do banco de dados da *European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research* (EULAR / EUSTAR) com 7655 pacientes com ES, a DPI ocorreu em 51,9% dos pacientes, quando utilizada a TCAR para o diagnóstico.<sup>1</sup>

Fatores de risco para o desenvolvimento de DPI-ES são: sexo masculino, raça negra, envolvimento cardíaco sintomático<sup>10</sup> e presença de anticorpo antitopoisomerase.<sup>11</sup> O autoanticorpo anticentrômero correlaciona-se inversamente com DPI grave.<sup>12</sup>

## Aspectos Radiológicos

A TCAR de tórax é o exame padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo de DPI-ES e permite a detecção de anormalidades precoces. Apesar de ser um método com boa sensibilidade, limitações podem ocorrer. A TCAR pode ser normal em pacientes com provas de função pulmonar (PFP) alteradas e com estertores finos em velcro ao exame físico. A despeito dessas limitações, a presença de uma TCAR normal no início do acompanhamento prevê uma baixa probabilidade para o desenvolvimento da DPI: 85% dos pacientes terão uma TCAR normal em um acompanhamento de 5 anos.<sup>13</sup>

A extensão da DPI à TCAR correlaciona-se inversamente com a CVF na espirometria<sup>14</sup> e os achados histológicos correlacionam-se relativamente bem com os achados tomográficos.<sup>15</sup>

O padrão tomográfico mais comum é de pneumonia intersticial não específica (PINE), com uma maior proporção de áreas de vidro fosco e menor grau de infiltrado reticular. O padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) também pode ser visto. Cistos de faveolamento ocorrem em até um terço dos pacientes com DPI-ES e são mais comuns em pacientes com ESI.<sup>16</sup>

Exames seqüenciais de TCAR em pacientes com ES mostram opacidades em vidro fosco que são irreversíveis mesmo após o tratamento, sugerindo que essas áreas representem fibrose e não inflamação.<sup>17</sup> Na progressão da doença, as áreas de vidro fosco parecem ser substituídas por áreas de faveolamento ou bronchiolectasias de tração<sup>13</sup> e a presença de bronchiolectasias de tração nas áreas de vidro fosco indica a presença de fibrose.<sup>18</sup>

## Testes de Função Pulmonar

Nas DPI, as PFP têm um papel central no acompanhamento e resposta ao tratamento.<sup>19</sup>

As alterações nos testes de função pulmonar muitas vezes precedem os sintomas ou alterações ao radiograma de tórax. Entretanto, DPI-ES inicial não pode ser excluída por espirometria normal. A redução na capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) parece ser umas das alterações funcionais mais precoces e está presente em mais de 70% dos pacientes.<sup>20</sup>

A DCO é reduzida em quase todos os pacientes com alteração à espirometria e é o marcador mais sensível de comprometimento funcional na ES.<sup>21</sup> Correlaciona-se com a extensão da doença na TCAR<sup>21</sup> e prediz pior prognóstico.<sup>22</sup>

Valores de DCO < 40% do previsto e CVF < 60% do previsto se associam com um aumento importante da mortalidade<sup>23</sup> e o declínio da CVF nos primeiros cinco anos de doença associa-se com maior risco de doença progressiva e morte.<sup>24</sup>

A combinação de volumes pulmonares relativamente preservados e DCO desproporcionalmente reduzida, com relação CVF% previsto / DCO % previsto > 1,4 - 1,8 sugere a presença de envolvimento vascular pulmonar, principalmente se há hipoxemia em repouso ou ao mínimo exercício.<sup>25,26</sup>

## Aspectos Histopatológicos

O padrão histológico mais comum na ES é a PINE, que foi avaliada por vários estudos após sua descrição em 1994<sup>27</sup> e a classificação do consenso de 2002 da ATS / ERS.<sup>28</sup> O padrão

histológico de PINE caracteriza-se por homogeneidade do infiltrado inflamatório e fibrótico, com ausência ou raros focos fibroblásticos / áreas de faveolamento. O padrão de PINE pode ser subdividido em celular e fibrótico, de acordo com a predominância relativa de inflamação intersticial e fibrose.

O padrão de PIU também pode ser encontrado na ES, e quando comparado aos pacientes com fibrose pulmonar idiopática, as biópsias apresentam maior número de centros germinativos e menos focos fibroblásticos.<sup>29</sup>

De acordo com a maior série publicada, de 80 pacientes com DPI-ES, 77,5 % tinham PINE (PINE celular = 15; PINE fibrótica = 47), enquanto os demais (seis em cada grupo) foram divididos igualmente entre PIU, fibrose pulmonar em fase terminal e outras alterações. Nesse mesmo estudo, o valor prognóstico da biópsia pulmonar foi avaliado e o uso de uma classificação histopatológica mostrou valor limitado. Em pacientes com DPI-ES o prognóstico associou-se fortemente com a gravidade da doença na sua apresentação e com o comprometimento da DCO.<sup>22</sup>

Por essas razões, a biópsia pulmonar não contribui para o manejo da DPI-ES, ficando indicada apenas quando características atípicas são encontradas.

## Lavado Broncoalveolar

Embora não específico para ES, o perfil celular mais comum no lavado broncoalveolar (LBA) caracteriza-se por neutrofilia, associado a graus variáveis de eosinofilia / linfocitose.

Item	Sub-item (s)	Peso/Escore*
Espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos com extensão proximal às articulações metacarpofalangeanas (critério suficiente)	-	9
Espessamento cutâneo dos dedos (contar somente o maior escore)	<i>Puffy fingers</i> <sup>1</sup>	2
	Esclerodactilia dos dedos (distal a articulação metacarpofalangeana, mas proximal às articulações interfalangeanas)	4
Lesões de polpas digitais (contar somente o maior escore)	Úlceras digitais	2
	Cicatrizes nas pontas dos dedos	3
Telangiectasias	-	2
Capilaroscopia ungueal anormal <sup>2</sup>	-	2
Hipertensão arterial pulmonar e / ou doença intersticial pulmonar	Hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença intersticial pulmonar	2
Fenômeno de Raynaud	-	3
Autoanticorpos relacionados à ES [anticentrômero, antitopoisomerase I (anti-Sc1-70), anti-RNA polimerase III (escore máximo 3)]	Anticentrômero Antitopoisomerase I Anti-RNA polimerase III	3

<sup>1</sup> Os critérios são aplicáveis a qualquer paciente considerado para inclusão em estudos de ES. Os critérios não são aplicáveis a pacientes com espessamento cutâneo discreto ou a pacientes com doenças que podem explicar o espessamento cutâneo.

<sup>2</sup> O escore total é obtido pela soma dos escores de cada item. Pacientes com escore ≥ 6 são classificados com ES definida.

<sup>3</sup> Aumento difuso de partes moles dos dedos que se estende além dos limites da capsula articular.

<sup>4</sup> Padrão consistente com ES.

Fig. 1: Critérios para classificação da Esclerose Sistêmica - The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism<sup>3</sup>

Nas DPI fibrosantes, como na ES, os achados são inespecíficos e não devem ser usados para tomada de decisões terapêuticas. O aumento da porcentagem de leucócitos e / ou eosinófilos está correlacionado com a extensão da fibrose e mortalidade precoce, porém não se correlaciona com a resposta ao tratamento e sobrevida.<sup>30,31</sup>

Em quadros agudos, o LBA é importante para estabelecer um diagnóstico diferencial com outras condições, especialmente com complicações infecciosas.<sup>19</sup>

## Avaliação diagnóstica

O desenvolvimento de DPI-ES pode ser lento e progressivo ou os pacientes podem permanecer assintomáticos a despeito da presença de anormalidades ao exame físico, tais como estertores finos em velcro à ausculta pulmonar ou alterações aos exames de imagem. Porém, DPI clinicamente significativa pode ocorrer em 1/3 dos casos.

Os sintomas não são específicos e mais comumente são dispneia, tosse seca e fadiga. Como a DPI tende a se manifestar logo após o diagnóstico da ES, a realização de PFP e TCAR em todos os pacientes facilita a identificação precoce de casos com risco de desenvolver DPI clinicamente importante.

Entre as PFP, a DCO é o melhor indicador da extensão da doença<sup>21</sup>, porém sua redução isolada pode ocorrer por doença da circulação pulmonar, sendo fundamental a avaliação concomitante com TCAR e medida da CVF.

Na TCAR, a extensão da doença pode ser avaliada pelo escore tomográfico sugerido por Goh et al (fig 2), que diferencia doença limitada (DL) de doença extensa (DE). Segundo esses autores, DE foi definida com base no comprometimento acima de 20% do parênquima pulmonar, enquanto DL foi caracterizada pelo comprometimento abaixo

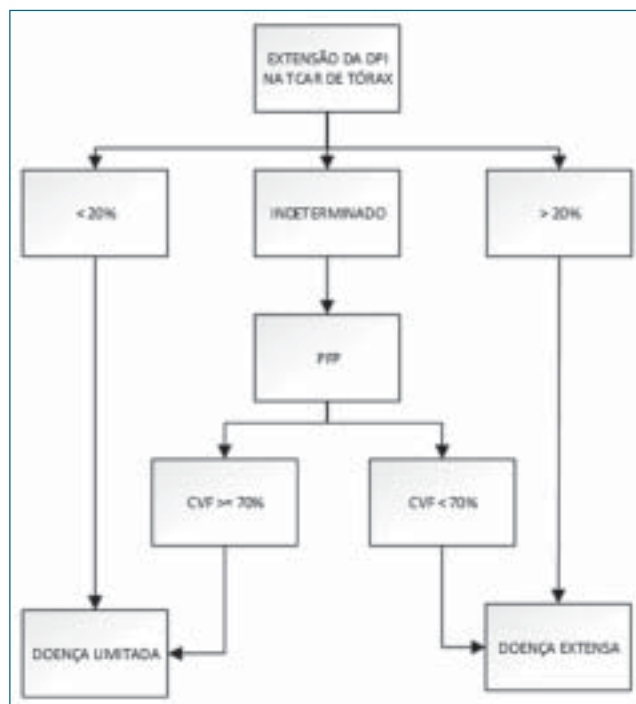
de 20%. A porcentagem de envolvimento na TCAR (infiltrado reticular e vidro fosco) deve ser analisada em cinco níveis tomográficos (1 - origem dos grandes vasos; 2 - carina principal; 3 - confluência venosa pulmonar; 4 - corte imediatamente acima do diafragma direito e; 5 - corte situado entre 3 e 4). A média dos escores obtidos em cada nível é calculada e resulta no escore total. Nos casos com extensão indeterminada na TCAR, DE é definida por CVF < 70% e DL por CVF > 70%. Pacientes com DE têm risco de pior evolução e devem ser considerados para receber tratamento imunossupressor (IS).<sup>32</sup> Esses autores não utilizaram a DCO como parâmetro funcional por de estar diminuída na presença de doença vascular pulmonar. Porém, DCO < 60% se correlaciona com CVF < 70%<sup>21</sup> e com SpO<sub>2</sub> no teste de caminhada < 89% em pacientes com DPI-ES. Esses fatores devem ser levados em consideração na avaliação.<sup>33</sup>

Como a perda de volume pulmonar tende a ocorrer nos primeiros anos da ES<sup>6</sup> em pacientes estáveis e com alterações tomográficas ou funcionais leves, uma avaliação a cada 6 meses durante os primeiros 5 anos deve ser considerada (fig 3).<sup>34</sup> Após esse período, as avaliações podem ser feitas com menor frequência. Mudanças nas variáveis fisiológicas, como queda na CVF ou DCO deveriam ser avaliadas em conjunto com a TCAR. Se for verificada progressão da doença ou doença extensa no início do acompanhamento, o tratamento IS deve ser considerado. A decisão de tratamento deve ser individualizada e feita com base no comprometimento clínico e probabilidade de progressão futura.

## Tratamento

A patogênese da DPI-ES é caracterizada por acúmulo significativo de células inflamatórias no parênquima pulmonar, tanto na PINE como na PIU, seguido por ativação de miofibroblastos e deposição de colágeno. Portanto, o tratamento da DPI-ES baseia-se na hipótese de que a IS é um tratamento útil para atingir e manter a remissão da doença. Atualmente, o esquema terapêutico mais aceito é dividido em duas fases: indução e manutenção. O objetivo principal do tratamento de indução é bloquear a progressão da doença e, quando possível, reverter alterações já instaladas. Depois da remissão, um tratamento de manutenção é necessário para preservar os benefícios obtidos na fase de indução e prevenir recaídas.<sup>35</sup>

A ciclofosfamida (CYC) é a droga mais utilizada e estudada para o tratamento da DPI-ES inicial e grave. O uso de CYC foi avaliado em dois grandes ensaios clínicos randomizados. No *Scleroderma Lung Study I* (SLS I), 158 indivíduos com CVF entre 45 - 85% e não tratados anteriormente com CYC, foram randomizados para receber CYC oral (1-2 mg/kg/dia) ou placebo por 1 ano. Em 12 meses, a diferença média ajustada da CVF entre o grupo CYC e o grupo placebo foi de 2,53%, favorecendo o grupo que recebeu CYC. O grupo de pacientes com CVF < 70% apresentou melhor resposta na variação da CVF em 12 e 18 meses. Nos indivíduos com doença inicial menos grave (CVF > 70%), as diferenças relacionadas com o tratamento foram marcadamente menores. Na análise global,



**Fig. 2:** Extensão da DPI-ES





**Fig. 2:** Aborçagem no acompanhamento de pacientes com ES

o grupo tratado com CYC também apresentou melhora da dispneia e qualidade de vida.<sup>36</sup> Ainda nesse estudo, os efeitos benéficos da CYC foram mantidos ou aumentaram durante alguns meses após a interrupção do tratamento, mas não foram mais evidentes após 12 meses da interrupção da CYC.<sup>37</sup> Esse resultado sugeriu a necessidade de um tratamento de manutenção após CYC.

No estudo *Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial*, 45 pacientes foram randomizados para receber seis meses de CYC intravenosa seguidos de seis meses de azatioprina (AZA) ou placebo. Devido ao pequeno tamanho da coorte, não foi observada significância estatística, no entanto, a diferença entre os grupos na CVF ajustada foi de 4,2% mostrando uma forte tendência a favor do grupo tratado com CYC seguida de AZA.<sup>38</sup>

Um estudo randomizado não cego que comparou CYC oral diária versus AZA por 18 meses mostrou uma tendência de melhora da CVF em pacientes tratados com CYC, enquanto os pacientes que receberam AZA apresentaram uma diminuição significativa da CVF.<sup>39</sup>

Em vista dos resultados desses dois estudos controlados e randomizados de alta qualidade, a EULAR recomenda que o

tratamento com CYC deva ser considerado para a DPI-ES.<sup>40</sup>

A CYC pode ser administrada por via intravenosa ou por via oral, mas a utilização de pulsos intravenosos é preferida, devido a menor toxicidade.<sup>41</sup> A dose de CYC em pulso é em geral de 600 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. A duração varia de 6 - 18 meses, com períodos mais longos sendo prescritos em pacientes com doença mais grave e com estabilização ou resposta funcional após 3-6 meses de tratamento.

A AZA não é recomendada como tratamento de indução na DPI-ES, no entanto, os dados sugerem um papel da AZA como tratamento de manutenção após a indução com CYC. Uma série retrospectiva de 27 pacientes com DPI-ES mostrou estabilização ou melhora da função pulmonar com o esquema de pulsos mensais de CYC administrados por seis meses seguidos de 18 meses de AZA.<sup>42</sup> Um resultado similar foi obtido em um estudo prospectivo aberto com 13 pacientes tratados com CYC em esquema de pulsoterapia por um ano seguido de AZA por mais 12 meses.<sup>43</sup>

Os resultados dos estudos conduzidos até o momento apoiam o uso da CYC no tratamento de indução da DPI-ES, seguido de um tratamento de manutenção com AZA por 12-18 meses. No entanto, deve-se avaliar o risco versus

benefício da utilização de CYC, pois a toxicidade pode ser significativa (supressão da medula óssea, teratogenicidade, insuficiência gonadal ou cistite hemorrágica).<sup>35</sup>

O micofenolato (MMF) é um agente imunossupressor antiproliferativo com perfil de segurança teoricamente mais favorável que a CYC. É administrado por via oral na dose de 2 g ou 1440 mg por dia, dependendo da forma farmacêutica. No momento, apenas estudos observacionais sobre o uso de MMF na DPI-ES foram publicados, com resultados discordantes. Em um estudo recente, avaliando os efeitos do MMF sobre a DPI nas doenças do tecido conjuntivo, os pacientes foram divididos em dois grupos, com ou sem PIU. O MMF melhorou significativamente a CVF e DCO no subgrupo sem padrão de PIU e foi associado com estabilidade nos valores de CVF e DCO em pacientes com padrão PIU.<sup>44</sup> Uma pesquisa realizada entre os especialistas que conduzem DPI-ES mostrou que MMF só é usado ocasionalmente no tratamento de indução de ES - ILD, mas é o imunossupressor mais comumente usado em terapia de manutenção.<sup>45</sup> Considerando a menor toxicidade do MMF em comparação a CYC questionou-se o papel do MMF como alternativa a CYC no tratamento de primeira linha. A resposta será dada nos próximos anos pelo *Scleroderma Lung Study II*, cujo objetivo é comparar o uso de MMF por 24 meses com CYC por 12 meses, como tratamento de indução da DPI-ES.

Os corticosteróides têm sido historicamente usados, mas sua eficácia nunca foi comprovada na DPI-ES. Dois estudos retrospectivos encontraram uma associação com crise renal, quando doses mais elevadas foram usadas em pacientes com ESd.<sup>46,47</sup> Portanto, se utilizados, doses <15 mg/dia são recomendadas.

Os efeitos benéficos do rituximabe (RTX) foram testados em estudos clínicos abertos com pequeno número de pacientes.<sup>48, 49, 50, 51, 52</sup> Os resultados mostraram estabilidade nas PFP,<sup>53,54</sup> e em todos os estudos, o RTX apresentou um bom perfil de segurança e tolerabilidade. Porém, o seu papel na DPI-ES ainda precisa ser determinado, uma vez que nenhum estudo controlado e prospectivo foi realizado até o momento.

## Refluxo Gastroesofágico e ES

Doença esofágica e refluxo gastroesofágico (RGE) são comuns na ES. Pacientes com DPI-ES têm uma maior incidência de envolvimento esofágico com comprometimento mais grave do componente motor, pressões mais baixas no esfíncter esofágico inferior e uma maior frequência de episódios de RGE que atingem o esôfago proximal.<sup>55</sup> Correlação entre o grau de comprometimento da DCO e comprometimento motor do esôfago foi demonstrada e, ao longo do tempo, os pacientes com distúrbios motores graves do esôfago tiveram uma deterioração mais rápida da DCO e uma maior frequência de DPI na TCAR.<sup>56</sup>

A associação entre RGE e ES foi demonstrada por de Souza et al, que descreveram o padrão histopatológico de fibrose bronquiolocêntrica (FBC), caracterizado por distribuição broncocêntrica das lesões, presença de conteúdo basofílico

e de corpos estranhos no interior dos brônquios, e, ocasionalmente, reação de células gigantes multinucleadas. Nesse trabalho, 28 pacientes com ES e evidência de DPI à TCAR foram biopsiados e acompanhados por pelo menos um ano. FBC foi encontrada como padrão histopatológico único em seis pacientes e PINE foi encontrada em 19 casos. Desses, 16 apresentavam FBC, concomitantemente. No grupo FBC, a distribuição das alterações à TCAR era predominantemente central e desigual. Os pacientes com PINE foram tratados com CYC por um ano e pacientes com FBC isolada receberam tratamento antirrefluxo. Após um ano, foi observada estabilidade de todos os parâmetros pulmonares nos pacientes com FBC isolada, sugerindo que a terapia antirrefluxo pode ser uma opção adequada para esse subgrupo de doentes.<sup>57</sup>

Apesar desses dados, nem todos os estudos encontraram uma correlação entre RGE e DPI,<sup>24</sup> permanecendo incerto o papel do RGE na patogênese da DPI.<sup>58</sup>

## Prognóstico

A DPI-ES tem prognóstico reservado e alta mortalidade.<sup>22</sup> Steen e col avaliaram retrospectivamente 953 pacientes com DPI-ES e verificaram que pacientes com DPI grave tinham sobrevida de 30% em 9 anos, versus 72% em pacientes sem envolvimento orgânico grave. A maior taxa de declínio da DCO ocorreu nos primeiros três anos de doença, sugerindo que a lesão pulmonar e fibrose ocorrem precocemente.<sup>5</sup>

Nos primeiros cinco anos de doença, ocorrem mais mortes relacionadas à ES que mortes não relacionadas (por exemplo, neoplasia ou complicações de doença aterosclerótica). Uma proporção mais elevada de mortes por DPI é observada no período final dos primeiros cinco anos. Esse achado é consistente com a observação de que a maior perda de volume pulmonar ocorre no início da doença, quando o paciente é assintomático, com as complicações infecciosas ou progressão da DPI sendo responsáveis por uma mortalidade um pouco mais tardia nesse grupo de pacientes.<sup>6</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Meier FM, Frommer KW, Dinsler R, Walker UA, Czirkak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1355-60.
2. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 6;140(1):37-50.
3. 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. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47.
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
5. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2437-44.
6. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep;37(9):1283-9.

7. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985 Jul;28(7):759-67.
8. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969 Mar;46(3):428-40.
9. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940-4. Epub 2007 Feb 28.
10. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar 15;57(2):318-26.
11. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet.* 1991 Sep 14;338(8768):661-2.
12. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988 Feb;31(2):196-203.
13. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006 Sep;33(9):1789-801.
14. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics.* 2002 Oct;22 Spec No:S151-65.
15. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:1076-82.
16. Goldin JG, Lynch DA, Strolo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008 Aug;134(2):358-67.
17. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging.* 2007;22(2):120-124.
18. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasinowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics.* 2012;32(1):33-50.
19. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CA, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38:S1-S133.
20. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *AJR Am J Roentgenol.* 1993; 161:1159-65.
21. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul; 40(7): 1229-1236.
22. Bours D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:1581-6.
23. Merkel PA, Silliman NP, Clements PJ, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma: an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3420-9.
24. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of. *Eur Respir J.* 2010;35(1):112-7.
25. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(7):765-70.
26. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28(4): 379-388.
27. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994 Feb;18(2):136-47.
28. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002; 19(2): 121-127.
29. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease related usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2009; 136(1): 23-30.
30. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):91-8.
31. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2005-12.
32. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248-54.
33. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, du Bois R, Keith R, Fischer A, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO2) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO2) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax.* 2009;64(7):626-30.
34. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013 Mar 1;22(127):6-19.
35. Cappelli S, Guiducci S, Bellando Randone S. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev.* 2013 Sep 1;22(129):236-43.
36. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
37. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15;176(10):1026-34.
38. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3962-3970.
39. Nadashkevich O, Davis P, Fritzier M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheum* 2006; 25(2): 205-212.
40. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):620-8.
41. Guillemin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997(12): 40: 2187-2198.
42. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35(6): 1064-1072.
43. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4): 613-616.

44. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013(5): 40: 640–646.
45. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails – a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 42–55.
46. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613–1619.
47. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(1): 110–116.
48. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Rawstron AC, Rehman A, Emery P, et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology* 2008; 47(4): 552–553.
49. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Korfiatis P, et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010(2); 40: 127–136.
50. Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int* 2012; 32(3): 795–798.
51. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* 2010; 49(2): 271–280.
52. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Sirinian C, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2 Suppl 71):S17-22.
53. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, Van der Cruyssen B, Naeyaert JM, Decuman S, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 193–197.
54. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 578–583.
55. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(5): 408–413.
56. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001 Aug; 45(4): 346–354.
57. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009;77(4):389-97.
58. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2001;111(Suppl 8A): 41S–4S.

---

**Regina Célia Carlos Tibana**  
regina@tibana.com.br

# Acometimento pulmonar na doença mista do tecido conjuntivo

Marina Dornfeld Cunha Castro<sup>1</sup>, Maria Raquel Soares<sup>2</sup>, Carlos Alberto de Castro Pereira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduanda em doutorado do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP – EPM

<sup>2</sup>Pós-graduanda em doutorado do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP – EPM

<sup>3</sup>Doutor em pneumologia pela UNIFESP-EPM, Coordenador e orientador do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP – EPM

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) compreendem um grupo heterogêneo de afecções inflamatórias imunologicamente mediadas, com uma grande variedade de órgãos afetados.<sup>1</sup> O envolvimento pulmonar nas DTC é comum, com graus variáveis de fibrose e / ou inflamação do parênquima pulmonar, podendo levar a morbidade significativa e redução da sobrevida.<sup>2</sup>

Dependendo da DTC, vários compartimentos torácicos podem ser envolvidos simultaneamente<sup>2</sup> e a doença pulmonar intersticial (DPI) pode ser sua primeira ou única manifestação.<sup>1</sup>

A frequência, apresentação clínica, prognóstico e resposta terapêutica variam dependendo do padrão de envolvimento da DPI, bem como da DTC de base.<sup>1</sup> Detecção precoce do envolvimento pulmonar é muito importante para o início da terapia alvo, visto que o dano ao parênquima pulmonar já pode ser irreversível no momento do início dos sintomas respiratórios.<sup>1</sup>

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) foi inicialmente descrita em 1972, por Sharp e colaboradores, e caracteriza-se como uma síndrome de sobreposição de características de lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES) e polimiosite / dermatomiosite (PM / DM), e presença de anticorpos contra um antígeno nuclear extraível (ENA) com especificidade para uma riboproteína nuclear (RNP) em altos títulos, frequentemente persistentes durante períodos de atividade e remissão da doença.<sup>3,4</sup> Define-se atualmente como uma entidade clínica distinta, porém é evidente que um subgrupo de pacientes pode evoluir para outra DTC durante a progressão da doença.<sup>5</sup>

A prevalência da DMTC é desconhecida, porém na maioria dos estudos, o número de pacientes com características clínicas e sorológicas da síndrome é quatro vezes menor do que o de pacientes com LES.<sup>6</sup>

Uma vez que representa uma entidade de sobreposição, a DMTC não apresenta características clínicas distintas e as manifestações podem simplesmente refletir as doenças sobrepostas.<sup>6</sup> A maioria das características encontradas estão presentes em outras doenças, porém a combinação destas com anti-RNP positivo parece ser única na DMTC.<sup>7</sup>

Fenômeno de Raynaud, edema de mãos, artralgia, artrite e miosite são muito comuns.<sup>6</sup> O envolvimento orgânico pode

ser mais extenso que o descrito nos primeiros relatos da doença, podendo comprometer de forma importante os pulmões, rins, sistema cardiovascular, trato gastrointestinal e sistema nervoso central.<sup>8</sup>

Envolvimento respiratório é descrito em até 80% dos pacientes<sup>1</sup>, usualmente não evidente clinicamente em estágios precoces da doença<sup>9</sup>, entretanto podendo progredir para fibrose pulmonar grave e fatal.<sup>10</sup> As manifestações pulmonares principais incluem DPI (20-65%), derrame pleural (50%), e hipertensão pulmonar (10-45%)<sup>1</sup>, algumas vezes secundária a fibrose intersticial, mas mais comumente um evento primário associado a proliferação intimal das arteríolas pulmonares.<sup>11</sup> A fibrose pulmonar pode ser potencialmente fatal, bem como a miosite, e a hipertensão pulmonar é particularmente uma complicação letal.<sup>6</sup>

Outras manifestações pulmonares relacionadas são vasculites, tromboembolismo pulmonar, infecções, hemorragia alveolar, nódulos e cistos pulmonares, adenopatia mediastinal e disfunção muscular respiratória.<sup>1</sup>

A patologia e fisiologia do acometimento pulmonar na DMTC não estão bem definidas.<sup>12</sup> Na histopatologia, o envolvimento pulmonar se traduz em fibrose intersticial e alterações vasculares; as alterações intersticiais são principalmente representadas por pneumonia intersticial não específica (PINE) e pneumonia intersticial usual (PIU).<sup>13</sup>

Funcionalmente, acima de dois terços dos pacientes apresentam capacidade de difusão para o monóxido de carbono ( $D_{CO}$ ) reduzida e aproximadamente metade tem evidência de distúrbio restritivo aos testes de função pulmonar, mesmo na ausência de sintomas respiratórios, sendo apenas uma minoria sintomática.<sup>14</sup> A  $D_{CO}$  parece ser o parâmetro individual mais sensível na avaliação de disfunção pulmonar em DMTC.<sup>12</sup>

Um espectro de características radiológicas pode ser esperado, entretanto as características tomográficas não foram extensivamente estudadas.<sup>1</sup> Os padrões de PINE e PIU são os mais comuns.<sup>15</sup> A DPI pode ainda estar associada com refluxo gastroesofágico, visto que dilatação e disfunção motora esofágica são comuns e frequentemente coexistentes com doença pulmonar em pacientes com DMTC.<sup>16</sup>

Em um estudo de Kozuka et al. com 41 pacientes

diagnosticados com doença mista, áreas de atenuação em vidro fosco foram encontradas na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de todos os pacientes.<sup>15</sup> Foram também comuns a presença de micronódulos subpleurais, opacidades lineares não septais, predominância periférica e basal, opacidades reticulares intralobulares, distorção arquitetural e bronquiectasias de tração.<sup>15</sup> Com a progressão da doença, a fibrose tende a gradualmente estender-se superiormente.<sup>13</sup>

Outro estudo demonstrou DPI ativa em 67% de 144 pacientes, com 78% exibindo opacidades em vidro fosco, representando doença precoce e potencialmente reversível.<sup>9</sup> A redução da  $D_{CO}$  foi o teste mais sensível em prever doença intersticial fibrosante na TCAR, porém a correlação global entre a função pulmonar e características radiográficas neste estudo foi pobre.<sup>9</sup>

Mais recentemente, ao avaliar a extensão do acometimento intersticial, Gunnarsson et al. demonstrou correlação entre fibrose pulmonar mais grave e impacto na função pulmonar, capacidade física ao teste de caminhada e mortalidade, com taxas de mortalidade de 3,3% em pacientes com TCAR normal, comparada a 20,8% nos casos de fibrose grave, durante o seguimento.<sup>7</sup>

Em comparação a outras DTC, um estudo prospectivo de pacientes portadores de DMTC com mediana de seguimento mais prolongado demonstrou frequência de opacidades em vidro fosco menor que na ES, PM / DM e LES, e de faveolamento e consolidação com bronquiectasias de tração significativamente menor que na ES e PM / DM, respectivamente.<sup>17</sup> Espessamento septal interlobular foi o padrão tomográfico mais encontrado.<sup>17</sup>

Os desfechos em longo prazo dependem de complicações, efeitos adversos de terapias, e do curso natural da doença subjacente em si.<sup>14</sup> A terapia deve ser individualizada para cada paciente, visando o envolvimento de órgãos específicos e gravidade da atividade da doença de base.<sup>8</sup> Como em outras doenças do tecido conjuntivo, não há dados controlados a respeito da terapêutica para a doença pulmonar intersticial na DMTC.<sup>1</sup> Em geral, a maioria é tratada com corticosteroides e/ou imunossupressores; a fibrose é irreversível, porém o tratamento deve ser garantido com objetivo de prevenir ou reduzir a progressão.<sup>1</sup>

## Referências Bibliográficas

- 1 Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J*. 2009;33:882-96.
- 2 Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2013;1:224-32.
- 3 Sharp GC. MCTD: A concept which stood the test of time. *Lupus*. 2002;11:333-9.
- 4 Sharp GC, Anderson PC. Current concepts in the classification of connective tissue diseases: Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD). *J Am Acad Dermatol*. 1980;2(4):269-79.
- 5 Cappelli S, Randone SB, Martinoviæ D, Tamas MM, Pasaliæ K, Allano Y, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:589-98.

- 6 Venables PJW. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006;15:123-7.
- 7 Gunnarsson R, TM Aaløkken, Molberg Ø, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg AS, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012:1-7.
- 8 Danilo O, Hernandez O, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:61-72.
- 9 Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csipö I, Vègh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology*. 2005;44:656-61.
- 10 Distler JHW, Manger B, Spriewald BM, Schett G, Distler O. Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2538-42.
- 11 Maddison PJ. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. *Baillière's Clinical Rheumatology*. 2000;14(1):111-24.
- 12 Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J*. 2001;18:69-80.
- 13 Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: Radiologic and histopathologic findings. *RadioGraphics*. 2002;22:151-65.
- 14 Prakash UBS. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):733-46.
- 15 Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: High-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imag*. 2001;16(2):94-8.
- 16 Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med*. 2009;103:854-60.
- 17 Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: Comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(3):349-57.

---

**Marina Dornfeld Cunha Castro**  
marininhadornfeld@gmail.com

# Doenças pulmonares associadas às miopatias inflamatórias

André N. Costa<sup>1</sup>, Olívia M. Dias<sup>2</sup>, Bruno Guedes Baldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Pneumologia. Médico Assistente - Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup>Médica Colaboradora - Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam por fraqueza muscular proximal, aumento de enzimas musculares, anormalidades específicas na eletromiografia e presença de células inflamatórias na biópsia muscular.<sup>1,2</sup> Descritas há mais de cem anos, têm incidência que varia de 4 a 10 casos por milhão de habitantes por ano, acometem mais mulheres que homens na proporção de 2:1 e têm grande potencial de trazer acometimento extramuscular.<sup>4</sup>

## Diagnóstico

Propostos em 1975 por Bohan e Peter, os critérios clássicos para o diagnóstico da polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM) são ainda hoje utilizados e consistem de cinco itens, a saber: fraqueza muscular simétrica proximal, elevação de enzimas musculares (CK, aldolase, TGO, TGP, DHL), eletroneuromiografia compatível com acometimento muscular, exame anatomopatológico com inflamação ativa e alterações cutâneas típicas (heliotropo, pápulas de Gottron e eritema violáceo). O diagnóstico definitivo de DM requer

quatro critérios incluindo alterações cutâneas, enquanto PM requer quatro critérios excluindo os achados de pele (Quadro 1). Além da PM e DM, incluem-se entre as miopatias inflamatórias a miosite de corpos de inclusão, a miosite relacionada a neoplasias e o subtipo de dermatomiosite sem acometimento muscular (*Dermatomiosite sine miosite* ou amiopática).<sup>1,4</sup> Mais recentemente, a descoberta de numerosos novos anticorpos melhorou a compreensão das miopatias inflamatórias, porém trouxe debate sobre os critérios de classificação e diagnóstico, e há atualmente uma nova classificação em elaboração pela *International Myositis and Clinical Studies Group* (IMACS).<sup>3</sup>

O diagnóstico laboratorial é feito através da pesquisa da elevação das enzimas musculares e a positividade de auto-anticorpos. O fator anti-núcleo é positivo em até 80% dos casos e os auto-anticorpos específicos incidem em 20 a 30% dos pacientes, sendo o anti histidil RNA sintetase (anti-Jo-1) o mais comum deles. Os auto-anticorpos têm importância tanto diagnóstica como prognóstica, por direcionarem para possíveis sobreposições de doenças e também possíveis lesões de órgão alvo, em especial o pulmão.<sup>5-7</sup> Interessante

### Quadro 1 - Critérios diagnósticos de Dermatomiosite e Polimiosite (Bohan & Peter)

1. Fraqueza muscular proximal ao exame físico
2. Elevação de qualquer enzima muscular sérica: creatinofosfoquinase (CPK) ou aldolase ou desidrogenase láctica (DHL), ou aminotransferases (em particular, a aspartatoaminotransferase - AST/ transaminase glutâmico-oxalacética - TGO)
3. Eletromiografia compatível com miopatia: potenciais de unidade motora polifásicos, de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas
4. Evidência de miosite à biópsia muscular: necrose de fibras musculares do tipo I e II; fagocitose de elementos celulares; degeneração e regeneração de fibras musculares com variação no diâmetro das fibras musculares; e infiltrado linfomonocitário endomisial, perimisial, perivascular ou intersticial
5. Lesões cutâneas características de DM: heliótropo; pápulas de Gottron; sinal de Gottron.

#### Diagnóstico

Definitivo

Provável

Possível

#### Dermatomiosite

Presença de 4 dos critérios de "1-4" \*

Presença de 3 dos critérios de "1-4" \*

Presença de 2 dos critérios de "1-4" \*

#### Polimiosite

Presença de 4 dos critérios de "1-4"

Presença de 3 dos critérios de "1-4"

Presença de 2 dos critérios de "1-4"

\*Acrescido do critério "5": lesões cutâneas características de DM.

é a associação entre a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a lesão pulmonar, havendo uma associação entre o aumento do VHS e acometimento pulmonar, mesmo sem lesão muscular.<sup>8</sup>

Fatores ambientais parecem servir como gatilho para a manifestação da doença, em indivíduos geneticamente predispostos à auto-imunidade.<sup>9</sup> Medicamentos como as estatinas, além de neoplasias, poderiam causar o aparecimento de auto-anticorpos que teriam como alvo o sistema muscular e o trato respiratório<sup>9</sup>. Além disso, estímulos ambientais através de inalação de antígenos também parecem ter relação com o desencadeamento da cascata imune que levaria ao aparecimento de anticorpos anti-sintetase.<sup>10</sup>

## Manifestações respiratórias

As alterações pulmonares das miosites podem preceder a doença sistêmica por vários anos, mas também ser concomitante ou ocorrer anos após as manifestações musculares. Elas incluem a hipoventilação, pneumonia aspirativa por distúrbios da deglutição e a doença pulmonar intersticial (DPI), além das pneumopatias infecciosas e secundárias a drogas (Quadro 2).<sup>5,11</sup> Pneumotórax e pneumomediastino também foram descritos como possíveis manifestações respiratórias das miosites inflamatórias, em especial a dermatomiosite<sup>9</sup>, como exemplificado na Figura 1.

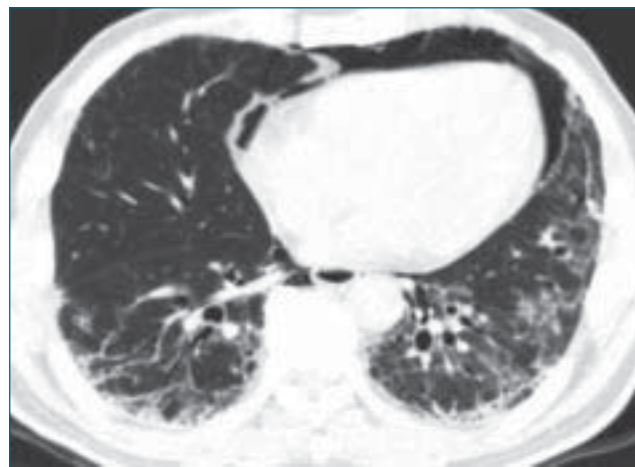
Dados recentes sugerem que a hipertensão pulmonar também pode estar presente na síndrome anti-sintetase, sempre em associação ao acometimento intersticial, mas conferindo pior prognóstico e sugerindo um mecanismo vascular específico.<sup>12</sup>

A insuficiência respiratória secundária à hipoventilação por fraqueza muscular, que pode chegar a uma prevalência de até 21%, ocorre em pacientes com fraqueza muscular grave e acometimento dos músculos respiratórios, com conseqüente distúrbio ventilatório restritivo. Funcionalmente, ele se caracteriza pela redução da capacidade pulmonar total (CPT) e aumento do volume residual (VR) sem obstrução, além da redução das pressões ins e expiratórias.<sup>5</sup>

A pneumonia aspirativa, que pode dar-se pelo comprometimento da musculatura estriada da deglutição e redução do reflexo de tosse, é mais comum na doença mais grave e pode ter incidência de até 17%, segundo revisão

### Quadro 2 – Manifestações respiratórias nas miopatias inflamatórias

Doença pulmonar intersticial
Pneumonia Intersticial rapidamente progressiva
Pneumonia Intersticial lentamente progressiva
Síndrome de Hipoventilação
Pneumonia Aspirativa
Pneumomediastino
Pneumotórax
Hipertensão pulmonar



**Fig. 1** – Paciente com dermatopolimiosite e pneumomediastino. Notam-se ainda opacidades em vidro fosco, reticulado e bronquiolectasias de tração com acometimento predominante em campos inferiores.

recente de 156 pacientes com DM/PM<sup>5</sup>. Como as infecções são freqüente causa de mortalidade nas collagenoses, os eventos aspirativos agudos ganham bastante importância nesse contexto. Por outro lado, a microaspiração de conteúdo gástrico, pode ter seu papel na morbidade pulmonar dos pacientes que têm envolvimento esofágico e/ou da musculatura de deglutição.<sup>5</sup>

A DPI secundária às miosites pode se iniciar antes, durante ou após o quadro muscular, tem relação inversa com a elevação das enzimas musculares e direta com os anticorpos anti-sintetase, e acomete até 64% dos pacientes.<sup>13,14</sup>

A DPI pode estar relacionada à DM, à PM e à miosite amiopática, merecendo atenção especial a ‘síndrome anti-sintetase’, que se caracteriza por miosite, artrite, espessamento cutâneo dos dedos das mãos, fenômeno de Raynaud, presença um anticorpo anti-sintetase positivo e doença intersticial pulmonar.<sup>1,3,5,7</sup> Em relação aos anticorpos anti-sintetase, apesar do anti-Jo1 ser o mais descrito e conhecido, é importante frisar a existência de ao menos oito outros anticorpos, alguns deles relacionados à lesão pulmonar mesmo sem lesão muscular evidente, como o anti-PL7 e anti-PL12.<sup>3,6,14,15</sup>

A maioria dos pacientes com DPI apresenta doença de curso lento e progressivo, apesar de pioras subagudas poderem ocorrer. Uma forma de insuficiência respiratória hipoxêmica rapidamente progressiva, na forma de pneumonia intersticial aguda/dano alveolar difuso ou pneumonia em organização (PO) é a forma mais temida da doença, e parece ser mais relacionada à DM amiopática.<sup>9,16</sup>

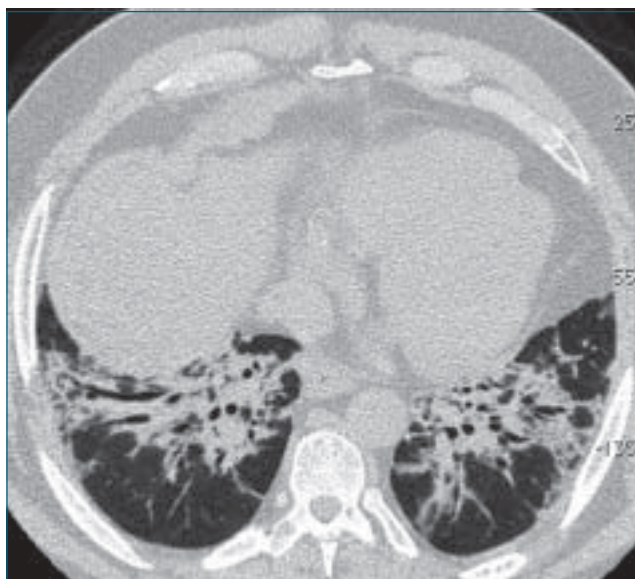
As provas funcionais nas DPI de progressão lenta têm papel tanto no rastreamento como no seguimento clínico, e mostram relação VEF1/CVF normal ou elevada, redução da CPT, VR, CVF e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), essa última fator de pior prognóstico. Deve-se ter também atenção para sobreposição de fraqueza muscular e DPI, ambas contribuindo para o distúrbio restritivo.<sup>6,11,15</sup>

As alterações radiográficas e anatomopatológicas nas



DPIs secundárias às miopatias inflamatórias são as mais variadas entre as doenças do tecido conectivo. Pneumonia intersticial não específica (PINE) e PO são as formas mais comuns de apresentação, e podem ocorrer inclusive em concomitância.<sup>9</sup>

A tomografia computadorizada de alta resolução mostra mais comumente irregularidades subpleurais, opacidades lineares e bandas parenquimatosas, espessamento septal, consolidações e opacidades em vidro fosco com preservação da região subpleural, mais raramente faveolamento e bronquiolectasias de tração. As alterações são mais comumente encontradas nos terços inferiores, e frequentemente têm predomínio peribroncovascular<sup>11,17</sup> (Figura 2). Trabalho recente mostrou que as alterações mais comuns são o vidro fosco, reticulado e consolidações multifocais, essas últimas relacionadas à melhor prognóstico em longo prazo, com preservação da região subpleural.<sup>32</sup> Já o vidro fosco e consolidações quando localizados em terços inferiores, parecem ser preditores de maior mortalidade.<sup>18</sup>



**Fig. 2 -** Tomografia computadorizada de alta resolução em paciente com dermatopolimiosite. Notam-se consolidações e opacidades em vidro fosco com predomínio peribroncovascular e preservação da região subpleural nos terços inferiores.

Histologicamente, o padrão PINE é o mais comumente descrito, seguido pela PO, esta relacionada a achados de consolidação e vidro fosco na tomografia, e mais raramente pneumonia intersticial usual.<sup>13,18</sup>

## Tratamento

A decisão de iniciar tratamento é baseada no curso clínico da doença, na gravidade da dispneia, nas alterações da função pulmonar e da tomografia ou na necessidade de tratar a miosite subjacente.<sup>15</sup>

Os corticosteroides são o pilar do tratamento da DPI na PM/DM. Usualmente prednisona 1 mg/kg de peso ideal (até 60 mg) é dada no primeiro mês, sendo em seguida reduzida para 40 mg por mais 2 meses, seguindo-se por redução

posterior da dose dependendo da resposta. Pacientes com pneumonia intersticial aguda e insuficiência respiratória aguda são tratados com corticosteroides em altas doses (metilprednisolona 1g/dia por três dias), seguido por prednisona (1 mg/kg/dia). Nesses casos um segundo agente imunossupressor, usualmente ciclofosfamida, é adicionado.<sup>6,11,15,19</sup>

Os pacientes que não respondem à terapêutica inicial podem ser submetidos a tratamento imunossupressor, com respostas descritas com uso de ciclofosfamida (por via endovenosa ou oral), azatioprina e metotrexato. Alguns estudos recomendam o uso da associação de corticosteroide e imunossupressor desde o início<sup>13,17</sup>, especialmente em pacientes com síndrome anti-sintetase. Entre os imunossupressores utilizados estão os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e o micofenolato, sendo estes também indicados em casos refratários aos corticosteroides.<sup>17,19-21</sup> Mais recentemente, as imunoglobulinas e o rituximabe se mostraram potencialmente úteis no tratamento dos casos de pneumopatia intersticial refratários, além de haver alguns relatos de melhora após utilização da plasmaférese.<sup>15,22-25</sup>

## Conclusões

As alterações pulmonares são bastante frequentes nas miopatias inflamatórias, e incluem diferentes quadros clínicos com prognóstico e tratamento diferentes. A descoberta de novos anticorpos, o melhor entendimento da fisiopatologia das lesões pulmonares e o progresso nas técnicas de imagem, além da descoberta de novas opções terapêuticas, trouxeram avanço no diagnóstico e manejo desse grupo heterogêneo de manifestações respiratórias.

## Referências Bibliográficas

- 1 Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971-982.
- 2 Sultan SM, Isenberg DA. Re-classifying myositis. *Rheumatology (Oxford)*; 49:831-833.
- 3 Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 2013; 40:550-564
- 4 Sultan SM, Isenberg DA. Re-classifying myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:831-833.
- 5 Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med* 2010; 31:501-512.
- 6 Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*; 38:282-291.
- 7 Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:607-612.
- 8 Park J, Gelber A, George M, et al. Pulmonary impairment, not muscle injury, is associated with elevated ESR in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1336-1338.
- 9 Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013; 143:814-824.
- 10 Kawano-Dourado L, Costa AN, Carvalho CR, et al. Environmental triggers of autoimmunity in anti-synthetase syndrome: the lungs under the spot light. *Clin Exp Rheumatol* epub 2013.

- 11 Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:451-458.
- 12 Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J* 2013; 42:1271-1282.
- 13 Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1182-1185.
- 14 Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol*; 22:633-638.
- 15 Baldi BG, Pereira CA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2012; 38:S1-S133.
- 16 Sun Y, Liu Y, Yan B, et al. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) patients: a retrospective study of 41 Chinese Han patients. *Rheumatol Int* 2013; 33:1295-1302.
- 17 Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med*; 31:501-512.
- 18 Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2013; 107:745-752.
- 19 Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33:882-896.
- 20 Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, et al. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40:484-492.
- 21 Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, et al. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013; Epub ahead of print
- 22 Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:2283-2289.
- 23 Bozkirli DE, Kozanoglu I, Bozkirli E, et al. Antisynthetase syndrome with refractory lung involvement and myositis successfully treated with double filtration plasmapheresis. *J Clin Apher* 2013.
- 24 Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest*; 139:441-443.
- 25 Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunol Res* 2013; 56:362-370.

---

**André Nathan Costa**  
nathan.andre@gmail.com

# Comprometimento pulmonar na Síndrome de Sjögren

Karin Mueller Storrer<sup>1</sup>, Lillian Tiemi Kuranishi<sup>2</sup>, Carlos Alberto de Castro Pereira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pós-Graduada da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

<sup>2</sup>Doutora em Ciência pela Disciplina de Pneumologia da EPM/Unifesp

<sup>3</sup>Doutor em Pneumologia pela EPM/UNIFESP, coordenador e orientador do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia da EPM/UNIFESP

## Introdução

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória autoimune caracterizada pela infiltração linfocitária das glândulas exócrinas e de sítios extra glandulares. As manifestações glandulares ocorrem principalmente em glândulas salivares e lacrimais, acarretando uma síndrome *sicca* – ceratoconjuntivite e sialoadenite, porém podem comprometer todas as glândulas e as manifestações sistêmicas podem ser divididas em não viscerais (pele, artralgias, mialgia) e viscerais (pulmão, coração, rim, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e periférico).<sup>1</sup> A SS pode apresentar-se isoladamente - SS primária (SSp) - ou em associação a outras colagenoses - SS secundária (SSs) - mais comumente a artrite reumatoide (AR), mas também lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia (Scl), miosites, doença mista do tecido conjuntivo, doença hepática autoimune e tireoidite autoimune.<sup>2</sup> A SSp é uma das três doenças autoimunes mais comuns, com uma prevalência entre 0,04% e 0,6% da população<sup>3</sup>, afetando mais comumente mulheres (9:1) com dois picos de incidência por idade: após menarca, entre 20-30 anos e após menopausa, aos 50 anos.<sup>4</sup>

Os critérios diagnósticos são baseados no consenso americano e europeu (AECG) de 2002<sup>5</sup> que levam em conta aspectos clínicos subjetivos, exames objetivos e presença de anticorpos (Tabela 1). Devido à dificuldade da utilização destes critérios na prática clínica o colégio americano de reumatologia (ACR/SICCA) em 2012<sup>6</sup> elaborou uma classificação com critérios mais objetivos e factíveis na prática clínica (Tabela 2), porém ainda sem respaldo na literatura.

As manifestações extra glandulares estão presentes em 40% a 50% dos pacientes com SS, resultando da infiltração linfocitária dos tecidos epiteliais<sup>7</sup> e dentre elas, o comprometimento pulmonar é um dos mais comuns, com uma prevalência que pode variar de 9% - 24% em pacientes com comprometimento clinicamente significativo<sup>1</sup>, até 75% em pacientes assintomáticos com alterações em prova de função pulmonar (PFP), lavado broncoalveolar (LBA) ou tomografia computadorizada (TC)<sup>8</sup>. O achado de anticorpos anti-Ro/SSA parece ser maior nos pacientes com comprometimento pulmonar.<sup>7</sup> Além disso, os pacientes com

SSs apresentam mais comumente comprometimento pulmonar quando comparados com SSp, mas estes com a forma primária parecem mais propensos a apresentar doença pulmonar intersticial. A avaliação do padrão de doença pulmonar fica dificultada na SSs, já que não se pode diferenciar, na maioria dos casos, se a origem das alterações pulmonares é a SS ou a doença autoimune associada. As manifestações pulmonares raramente abrem o quadro de SSp, aparecendo tardiamente no evoluir da doença, e conferem um risco aumentado de mortalidade. Eventualmente o diagnóstico de SSp pode ser inaparente, principalmente nos casos em que há doença pulmonar intersticial (DPI) associada a alguns autoanticorpos como FAN, FR e anti-Ro/SSA e anti-La/SSB sem achados clínicos significativos. Fischer et al<sup>9</sup> demonstraram que dentre 38 pacientes com DPI que realizaram biópsia de glândula salivar, 34% apresentaram escores positivos para sialoadenite linfocítica. Destes, 77% preencheram critérios para SSp e o restante apresentava dados fortemente sugestivos. Neste estudo, o diagnóstico de SSp não modificou a conduta terapêutica, porém mostrou a importância prognóstica de se definir uma DPI associada a colagenose.

O comprometimento das vias aéreas proximais pode manifestar-se como epistaxe, sinusite crônica, rouquidão e nódulos em laringe, além de alterações do olfato e da gustação. A tosse seca pode ser encontrada em até 50% dos pacientes e quando presente como sintoma isolado, sem alterações em TC ou PFP, pode ser denominada xerotraqueia<sup>10</sup> ou xerobronquite quando também envolver brônquios.

O comprometimento das pequenas vias aéreas (PVA) é frequente. Shi et al<sup>11</sup> descreveram alterações das PVA na maioria dos casos biopsiados, de forma isolada ou em associação com DPI. A hiper-responsividade brônquica é um achado precoce nestes casos e o padrão de infiltrado inflamatório é constituído de mastócitos e neutrófilos, além de linfócitos. Tosse, sibilância e dispneia são comuns.

A bronquiolite folicular (BF) é comum e se caracteriza pela hiperplasia dos folículos linfoides, associado a centros germinativos, distribuídos ao longo do feixe peribroncovascular. Quando o comprometimento linfoide estende-se ao interstício, denomina-se pneumonia intersticial linfoide (PIL). Geralmente

**Tabela 1:** Consenso revisado da AECG 2002 para diagnóstico de síndrome de Sjögren

<p><b>I. Sintomas oculares: resposta positiva para pelo menos uma questão:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Você tem problemas de ressecamento ocular diariamente e persistentemente por mais de 3 meses?</li> <li>2. Você tem a sensação recorrente de areia nos olhos?</li> <li>3. Você usa lágrima artificial mais de 3 vezes por dia?</li> </ol>
<p><b>II. Sintomas orais: Resposta positiva para pelo menos uma questão:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Você tem a sensação de boca seca diariamente e por mais de 3 meses?</li> <li>2. Você teve episódios recorrentes ou persistente de aumento de volume das glândulas salivares quando adulto?</li> <li>3. Você bebe líquidos frequentemente para ajudar na ingestão dos alimentos?</li> </ol>
<p><b>III. Sinais oculares – evidencia objetiva de envolvimento ocular, definido como positivo se presente pelo menos 1 dos dois testes:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teste de Schirmer, realizado sem anestesia (d"5mm em 5 min)</li> <li>2. Escore de Rosa Bengala ou outro teste de ressecamento ocular (e"4 de acordo com van Bijsterveld's escore)</li> </ol>
<p><b>IV. Histopatologia: Em glândula salivar (obtida em área de mucosa aparentemente normal) presença de sialoadenite linfocítica focal, avaliado por um patologista experiente, com escore focal e"1, definido como o número de focos linfocíticos adjacentes aos ácinos de mucosa aparentemente normal e que contenha mais de 50 linfócitos por 4 mm<sup>2</sup> de tecido glandular</b></p>
<p><b>V. Envolvimento de glândula salivar: evidência objetiva de envolvimento salivar definido por pelo menos um resultado positivo dos exames a seguir:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fluxo salivar de glândula sem estimulação (d"1,5mL em 15min)</li> <li>2. Sialografia de parótida mostrando presença de sialectasias difusas (padrão puntiforme, escavado ou destruído), sem evidência de obstrução dos ductos maiores</li> <li>3. Cintigrafia salivar mostrando retardo na captação, concentração reduzida e ou excreção retardada do marcador</li> </ol>
<p><b>VI. Autoanticorpos: presença dos seguintes anticorpos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anti-Ro/SSa ou anti-La/SSB ou ambos</li> </ol>
<p><b>Diagnóstico:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presença de 4 itens positivos sendo um deles IV ou VI;</li> <li>2. Presença de qualquer um dos critérios objetivos (III, IV, V, VI).</li> </ol>

**Tabela 2:** Consenso ACR/SICCA 2012: Critérios diagnósticos para síndrome de Sjögren

<p><b>Pelo menos 2 dos achados abaixo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB <b>OU</b> FR e FAN &gt; 1:320</li> <li>2. Escore de Rosa Bengala &gt; 3</li> <li>3. Presença de sialoadenite linfocítica focal com escore &gt;1foco/4mm<sup>2</sup> em biópsia de glândula salivar labial</li> </ol>
--

a BF e PIL coexistem em um mesmo paciente. Clinicamente apresenta-se com tosse e dispneia. A PFP pode ser normal, apresentar distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), ser aparentemente restritivo (DVR) ou misto (DM) pelo aprisionamento aéreo. A TC tórax é o método mais sensível e pode apresentar nódulos centrolobulares ou sinais indiretos de comprometimento bronquiolar como padrão em mosaico e aprisionamento aéreo. O prognóstico é bom. Na maioria dos casos a doença não é progressiva e pode ser apenas observada na ausência de sintomas significativos. O tratamento, quando indicado, é feito geralmente com corticosteroides orais e inalatórios. Casos associados com hipersecreção crônica de muco podem responder a uso prolongado de macrolídeos.<sup>12</sup>

A associação entre PIL e SSp, anteriormente descrita como principal forma de comprometimento intersticial na SSp<sup>13</sup>, vem sendo questionada. Esta mudança pode ser explicada provavelmente pela reclassificação histológica de algumas

PIL, já que a distinção entre PIL e PINE é subjetiva e depende da intensidade do infiltrado inflamatório linfocitário.<sup>10</sup> As manifestações clínicas da PIL geralmente são tosse e dispneia. Na PFP, evidencia-se DVR associado à redução da difusão da capacidade de CO (DCO). A TC é inespecífica, evidenciando cistos, nódulos centrolobulares, espessamento septal, peribroncovascular e subpleural, porém, em não fumantes, a presença de cistos associados ao vidro fosco torna o diagnóstico sugestivo.

A etiologia e patogênese dos cistos na PIL é desconhecida. A hipótese de que o processo inflamatório da parede bronquiolar acarretaria um estreitamento desta e consequente formação de um mecanismo de válvula, resultando em um aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar não explica a formação de cistos em outros órgãos como timo e parótida em pacientes com SSp e HIV. Há, porém, evidências de que haja correlação entre a quantidade de cistos pequenos (<1

cm) e a gravidade da obstrução na PFP<sup>14</sup>, sendo o cisto resultado de uma dilatação importante dos bronquíolos e pequenos brônquios causada pela infiltração linfocitária ao longo da via aérea acarretando uma obstrução parcial.<sup>15</sup> Não há relação entre os cistos grandes (>1 cm) e a obstrução e que poderia significar uma gênese diferente nestes casos. Além disso, fibrose e faveolamento podem estar presentes em doença avançada e a transformação neoplásica é rara.<sup>16</sup>

Estudos recentes mostram que o padrão histológico predominante das DPI associadas a SSp é o de pneumonia intersticial não específica (PINE), com prevalência entre 28% e 61%.<sup>17-19</sup> Clinicamente manifesta-se como dispneia progressiva e apresenta à TC comprometimento bilateral, com vidro-fosco predominantemente basal, associado a reticulado e bronquiectasias de tração poupando a região subpleural. Faveolamento é incomum. O prognóstico em geral é bom, porém PaCO<sub>2</sub>, extensão do reticulado à TC e a profusão de focos fibroblásticos parecem ser fatores prognósticos.<sup>18</sup>

Outros padrões de DPI associadas a SSp são a pneumonia intersticial usual (PIU) e a pneumonia em organização (PO). Enomoto *et al*<sup>18</sup> demonstraram não haver diferenças prognósticas entre PIU e PINE associadas a SSp, além de salientar que o achado de PIU não é raro. Demonstrou ainda uma maior prevalência de anticorpos anti-Ro/SSA nos pacientes com PIU. Outros estudos, porém, demonstram que o padrão de PIU confere um prognóstico pior, sem resposta aos corticosteróides.<sup>10,17</sup> Clinicamente há dispneia progressiva e tosse seca. A PFP evidencia DVR associado à redução de DCO. Com relação à pneumonia organizante (PO), a maioria dos estudos mostra ser uma DPI raramente associada a SSp, ao contrário de Perambil *et al*<sup>17</sup> que encontraram uma prevalência de 22%. Neste estudo, porém, parte dos pacientes diagnosticados como PO foram submetidos apenas à biópsia pulmonar transbrônquica. Deve-se lembrar de que a PO pode ser encontrada focalmente em casos de PINE. Na PO evidencia-se dispneia progressiva, febre e sintomas constitucionais. As PFP apresentam DVR associado à redução de DCO. Na TCAR, os achados usuais da PO são consolidações periféricas, perilobulares, associadas a opacidades em vidro-fosco.

## Linfoma

Pacientes com SSp tem um risco aumentado de desenvolver linfoma não Hodgkin (LNH) quando comparados com a população em geral, com um risco de que varia de 5% a 10%<sup>20</sup>, mas também quando comparados com outras doenças autoimunes como LES e AR. O infiltrado epitelial da SSp é caracterizado por um padrão policlonal de células, mais especificamente uma estimulação excessiva de linfócitos B que, além de secretar anticorpos contra antígenos não específicos (Ro/SSA e La/SSB), também acarreta um estímulo significativo de linfócitos policlonais e que eventualmente podem ser monoclonais.<sup>21</sup> Porém, a transição entre este processo policlonal para o monoclonal, quando ocorre, parece ser lenta e gradual e envolve múltiplos estágios. Voulgarelis *et al*<sup>22</sup> demonstraram que o aparecimento do linfoma ocorre

tardamente no curso da doença, com mediana de 7,5 anos. Além disso, existem fatores de risco associados ao aparecimento do linfoma, tais como púrpura, esplenomegalia, linfadenopatia, aumento de parótida, crioglobulinemia e baixos níveis de C4. Estes achados aumentariam o risco de desenvolver linfoma.<sup>22,23</sup>

Vários subtipos de LNH estão associados com a SSp, mas o principal é o linfoma de células B de zona marginal associado ao MALT (tecido linfóide associado a mucosa). Geralmente evoluem de forma indolente, são de baixo grau e localizados, mas com manifestações extranodais, como estômago, pele, fígado, rins e pulmão, sendo que 20% dos pacientes apresentam mais de um sítio extranodal ao diagnóstico.<sup>20</sup> Geralmente não apresentam sintomas B (febre, sudorese noturna, perda ponderal) e o acometimento da medula óssea é raro. Linfomas pulmonares primários são raros (<1% dos linfomas)<sup>22</sup> e afetam o tecido linfóide associado ao brônquio (BALT) no caso da SSp. A maioria dos pacientes são assintomáticos à época do diagnóstico. Achados radiológicos geralmente incluem nódulos, consolidações com ou sem broncograma aéreo mais comumente bilaterais.<sup>24</sup>

## Amiloidose

A amiloidose é uma causa rara de infiltrado pulmonar na SS. É constituída por um material amorfo, eosinofílico que apresenta uma coloração específica à birrefringência após ser corado com vermelho do Congo. As duas formas mais comuns de amiloidose são a de cadeia leve (AL) e amiloidose reativa (AA), sendo a AL a mais comum no pulmão. Rajagopala *et al*<sup>25</sup>, em uma revisão de literatura, encontraram uma predominância de mulheres em relação aos homens (1:27) com a forma primária da doença (SSp) em 91%, com sintomas como tosse ou dispneia (56%), associados a fadiga, hemoptise e dor torácica. Quando presente, o emagrecimento frequentemente estava associado ao linfoma. A PFP pode apresentar DVO ou DVR. Radiologicamente a AL pode manifestar-se com nódulos (mais comum), isolados ou em associação com cistos<sup>26</sup>, além de espessamento septal (achado isolado em 12%).<sup>25</sup> Devido a estas características a amiloidose sempre deve entrar no diagnóstico diferencial de PIL e linfoma nos pacientes com SSp. O diagnóstico geralmente é cirúrgico. Há poucos relatos de tratamento na literatura, porém há indícios de que na doença nodular localizada, afastada a possibilidade de linfoma, a observação da evolução é suficiente.<sup>25</sup>

## Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma manifestação rara na SSp, com poucos relatos na literatura. O diagnóstico precoce é importante, pois parece influir no prognóstico. Apesar disso, na maioria dos pacientes com SSp (80%) o diagnóstico é feito quando a doença é avançada: classe funcional NYHA III ou IV, distância caminhada reduzida e falência de ventrículo direito (VD).<sup>27</sup> Isto provavelmente se deve ao fato de a dispneia ser atribuída a outras causas, como DPI. A

patogênese não é bem definida, mas parece resultar de uma vasculite associada à vasoespasmo seguido de um remodelamento levando a obstrução das arteríolas pulmonares.<sup>7</sup> Porém, dados de biópsia pulmonar<sup>27</sup> mostram um padrão de comprometimento vascular pulmonar semelhante ao de hipertensão arterial pulmonar primária (HAP): proliferação intimal, lesões plexiformes e hipertrofia de média, estado ausentes células inflamatórias ou vasculite. Há uma maior prevalência de autoanticorpos como anti-Ro/SSA, anti-RNP, FAN e FR em relação aos que não apresentam HAP.<sup>40</sup> Recomenda-se a realização do cateterismo direito para o diagnóstico definitivo. O tratamento deve basear-se em imunossuppressores e terapia específica para HAP, tal como antagonistas de receptor de endotelina, da fosfodiesterase-5 e prostanóides.<sup>27</sup>

## Comprometimento pleural

Pleurite, com ou sem efusão pleural (EP) é raro na SSp, ocorrendo mais frequentemente em SSs, principalmente quando associada a AR e LES.<sup>28</sup> Poucos casos na literatura descrevem EP. Na maioria das vezes é bilateral, mas pode ser unilateral. Há exsudato com predomínio de linfócitos, com glicose e pH normais e ADA baixa. O tratamento é expectante, mas há relatos de melhora com uso de corticoides.

## Prova de Função Pulmonar

A PFP pode variar de acordo com o comprometimento pulmonar associado a SSp. Pacientes que manifestam DPI, geralmente apresentam um padrão restritivo associado à redução de DCO. A presença de do comprometimento das PVA manifesta-se geralmente com DVO e pode<sup>8</sup> ou não<sup>29</sup> haver correlação tomográfica com sinais de aprisionamento aéreo.

## Lavado Broncoalveolar

O papel do LBA não é bem definido na avaliação do comprometimento pulmonar na SSp. Estudos demonstram que o predomínio linfocítico no LBA, representando alveolite, se associa com maior incidência de dispneia, padrão restritivo na PFP e achados radiológicos, dados consistentes com DPI. Outros estudos mostram que o LBA linfocítico seria um preditor de melhor prognóstico quando comparado com LBA neutrofílico ou misto.

## Tomografia Tórax Alta Resolução

As alterações radiológicas na SSp são relacionadas com a doença pulmonar de base. Pacientes com doenças das vias aéreas podem apresentar espessamento brônquico, bronquiectasias, aprisionamento aéreo, padrão em mosaico e nódulos centrolobulares. A presença de DPI geralmente está associada a reticulado, faveolamento, bronquiectasias de tração, cistos e vidro fosco, sendo este último o padrão tomográfico mais comumente encontrado em SSp. A TCAR também é importante para detectar pacientes assintomáticos.<sup>8</sup>

## Evolução e Tratamento

A SSp em geral tem uma evolução lenta e progressiva, porém a presença de doença extraglandular ou linfoma costumam acelerar a progressão. As manifestações pulmonares resultam em maior morbidade e mortalidade.

A terapia sistêmica está indicada em casos de comprometimento extraglandular e costuma incluir corticosteroides e imunossuppressores. Novos estudos com terapia biológica estão sendo realizados e a principal medicação estudada é o rituximabe (anti-CD20), pois tem como alvo os linfócitos B. Isaksen *et al*<sup>30</sup> demonstraram resultados favoráveis nas manifestações extraglandulares e até em casos de LNH, porém não houve melhora na síndrome sicca. Outras terapêuticas como antifator de necrose tumoral (anti-TNF) não apresentaram resposta significativa quando comparados ao placebo.

## Referências Bibliográficas

1. Palm O, Garen T, Berge Enger T, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data. *Rheum* 2013; 52(1): 173-9.
2. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(4): 935-47, viii-ix.
3. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76(6): 593-9.
4. Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arch Med Res* 2006; 37(8): 921-32.
5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 554-8.
6. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012; 64(4): 475-87.
7. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med* 2010; 31(3): 489-500.
8. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001; 16(4): 282-9.
9. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2009; 136(4): 1072-8.
10. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(4): 354-60.
11. Shi JH, Liu HR, Xu WB, et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Respiration*; 2009; 78(4): 377-86.
12. Borie R, Schneider S, Debray MP, et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *Respir Med* 2011; 105(1): 130-6.
13. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122(6): 2150-64.
14. Jagirdar J, Chikkamuniyappa S, Sirohi D, McCarthy MJ, Peters JI. Cystic lung lesions in Sjogren syndrome: analysis of lymphocyte subsets in tissue with clinico-radiologic-pathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 2013; 17(1): 113-6.
15. Silva CI, Flint JD, Levy RD, Muller NL. Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2006; 21(3): 241-4.

16. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28(2): 364-9.
17. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006; 130(5): 1489-95.
18. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, et al. Prognostic Factors in Interstitial Lung Disease Associated with Primary Sjogren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 33 Pathologically-Proven Cases. *PLoS One* 2013; 8(9): e73774.
19. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6): 632-8.
20. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(6): 989-1010.
21. Routsias JG, Goules JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: An update on the pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2): 178-86.
22. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8): 1765-72.
23. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 741-7.
24. Imai H, Sunaga N, Kaira K, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med* 2009; 48(5): 301-6.
25. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, Gupta D. Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Respirology* 2010; 15(5): 860-6.
26. Baqir M, Kluka EM, Aubry MC, et al. Amyloid-associated cystic lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Respir Med* 2013; 107(4): 616-21.
27. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine* 2007; 86(5): 299-315.
28. Bouros D, Noppen M. Update on pleural disease: introduction. *Respiration* 2008; 75(1): 2-3.
29. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002; 12(6): 1504-11.
30. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008; 68(6): 554-64.

---

**Karin Mueller Storrer**  
kstorrer@gmail.com

# Hipertensão pulmonar e as doenças reumatológicas autoimunes

Angelo Xerez Cepêda Fonseca<sup>1</sup>; Jaquelina Sonoe Ota Arakaki<sup>2</sup>; Eloara Vieira Machado Ferreira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pneumologista. Pós-graduando do Grupo de Circulação Pulmonar – Disciplina de Pneumologia, Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

<sup>2</sup>Pneumologista, Doutora em Ciências. Coordenadora do Grupo de Circulação Pulmonar – Disciplina de Pneumologia, EPM/Unifesp.

<sup>3</sup>Pneumologista, Doutora em Ciências. Médica assistente do Grupo de Circulação Pulmonar e do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – Disciplina de Pneumologia, EPM/Unifesp.

## Considerações iniciais

A hipertensão pulmonar (HP) é uma manifestação grave das doenças reumatológicas auto-imunes (DRAI), sendo atualmente umas das principais causas de morte nestes pacientes.<sup>1,2</sup> Ocorre principalmente entre os portadores de esclerose sistêmica (ES), com prevalência entre 7,85-19% em estudos utilizando o cateterismo cardíaco direito (CAT D) para confirmação diagnóstica.<sup>3-5</sup> No entanto pode ocorrer em outras entidades, como no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na doença mista do tecido conectivo (DMTC), miopatias inflamatórias (dermatomiosite e polimiosite), na síndrome de sjögren (SSj) e na artrite reumatoide (AR).<sup>2</sup>

No registro francês, as DRAI representaram 15,3% dos casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP)<sup>6</sup>, enquanto no REVEAL (registro americano) 25,3%.<sup>7</sup> Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência da HAP-ES seja de 24 indivíduos para 1.000.000 pessoas, o que representa 5 a 10 vezes o número de portadores de HAP idiopática (HAPI).<sup>3</sup> Entretanto, dentro do contexto das DRAI, a HP pode não ser somente devido à doença da vasculatura pulmonar propriamente dita, como ocorre na HAP, mas também ser desencadeada por outros mecanismos fisiopatológicos envolvendo doenças cardíacas esquerda (HP pós-capilar), a fibrose pulmonar e/ou a embolia pulmonar crônica (ambas HP pré-capilar), podendo ser classificada em outros grupos da Classificação Mundial de HP (4º Simpósio Mundial, Dana Point, 2008) (Tabela 1).<sup>8</sup>

O surgimento da HP acarreta em importante impacto prognóstico para os pacientes com DRAI, especialmente naqueles com HAP-ES (Figura 1a).<sup>9</sup> Da mesma forma, a HAP-ES tem uma pior sobrevida quando comparados com pacientes com HAPI, assim como com os demais grupos da Classificação de Dana Point (Figura 1b). Dentro do grupo de HP-DRAI, pacientes com HP por doença intersticial pulmonar (DPI) ou com HAP tem maior mortalidade em comparação com aqueles com HP pós-capilar (Figura 1c).<sup>10</sup>

## Algoritmo diagnóstico para HP

Em casos suspeitos de HP, o ecodopplercardiograma transtorácico (ECO TT) é o principal exame de rastreamento para a detecção do aumento da pressão da artéria pulmonar sistólica (PAPs, mmHg) por meio da medida da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT, m/s). É um exame não invasivo que permite avaliar outras causas de HP, como a presença de disfunção cardíaca esquerda (sistólica e/ou diastólica), doenças valvares ou cardiopatias congênitas. Todavia, principalmente em pacientes com HP leve ou pacientes com doença pulmonar avançada, sua acurácia é inadequada para a utilização deste exame como ferramenta única de triagem diagnóstica.<sup>5,11</sup>

Se a suspeita clínica de HP for alta, mesmo com ECO negativo (nem sempre há regurgitação tricúspide para a medida da PAPs, observar se há outros sinais indiretos de HP, como aumento da câmaras cardíacas direitas ou movimentação anômala do septo interventricular), sugere-se a realização de outros testes antes do CAT D, como por exemplo, dosagem de BNP ou NTproBNP (se elevado, considerar a presença de disfunção cardíaca), medida da difusão pulmonar (valores muito reduzidos de DCO, em %previsto, com função pulmonar preservada sugerem a presença de doença da vasculatura pulmonar), teste de exercício cardiopulmonar (para avaliação da presença ou não de limitação cardiocirculatória ao esforço). Uma vez mantida a suspeita de HP, faz-se necessário a realização de prova de função pulmonar, radiograma de tórax e tomografia de alta resolução (TCAR) para determinação da presença ou não de doença pulmonar associada. Vale ressaltar a necessidade de descartar a presença de HP por tromboembolismo pulmonar crônico (HPTEPc) concomitante, uma vez que a doença pode ser silenciosa, sem histórico prévio de trombose venosa profunda ou TEP agudo, em qualquer DRAI, mas especialmente na suspeita de síndrome de anticorpos antifosfolípedes (SAAF). Para triagem de HPTEPc, o exame recomendado é a cintilografia de perfusão pulmonar, na presença de radiograma de tórax normal, ou inalação-



**Tabela 1:** Classificação Mundial de HP (4º Simpósio Mundial, Dana Point, 2008)

## 1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. HAP Idiopática
- 1.2. Hereditária
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK1 e endoglin (com ou sem telangiectasia hemorrágica hereditária)
  - 1.2.3. Desconhecida
- 1.3. Induzida por medicamento e toxina
- 1.4. Associada com
  - 1.4.1. Doenças do tecido conjuntivo
  - 1.4.2. Infecção por HIV
  - 1.4.3. Hipertensão portal
  - 1.4.4. Cardiopatias congênitas
  - 1.4.5. Esquistossomiose
  - 1.4.6. Anemia hemolítica crônica
- 1.5 Hipertensão pulmonar persistente de recém-nascido<sup>1</sup>. Doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO) e/ou hemangioma-ose capilar pulmonar (HCP)

## 2. Hipertensão pulmonar devido à cardiopatia esquerda

- 2.1. Disfunção sistólica
- 2.2. Disfunção diastólica
- 2.3. Doença valvar

## 3. Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia

- 3.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica
- 3.2. Doença pulmonar intersticial
- 3.3. Outras doenças pulmonares com modelo restritivo e obstrutivo misto
- 3.4. Respiração com distúrbios do sono
- 3.5. Distúrbios de hipoventilação alveolar
- 3.6. Exposição crônica à alta altitude
- 3.7. Anormalidades do desenvolvimento

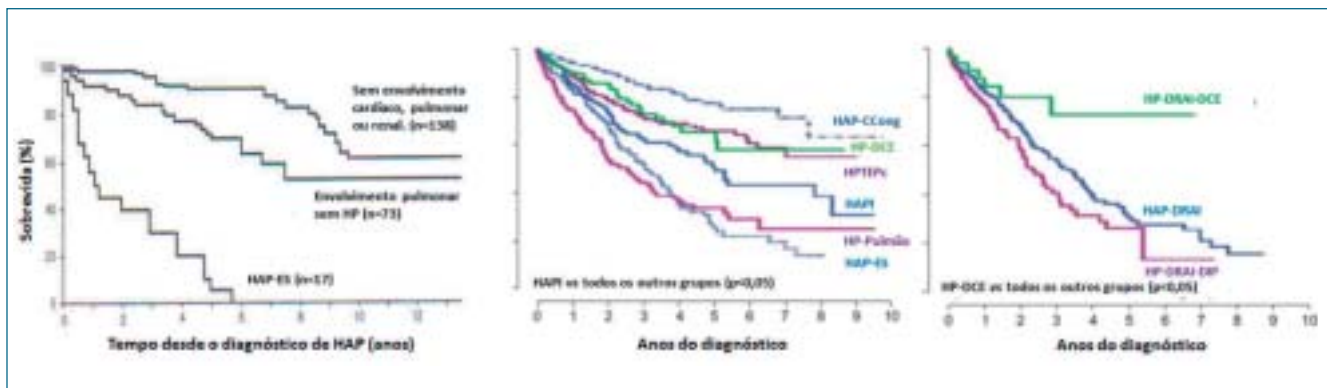
## 4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC)

## 5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais não esclarecidos

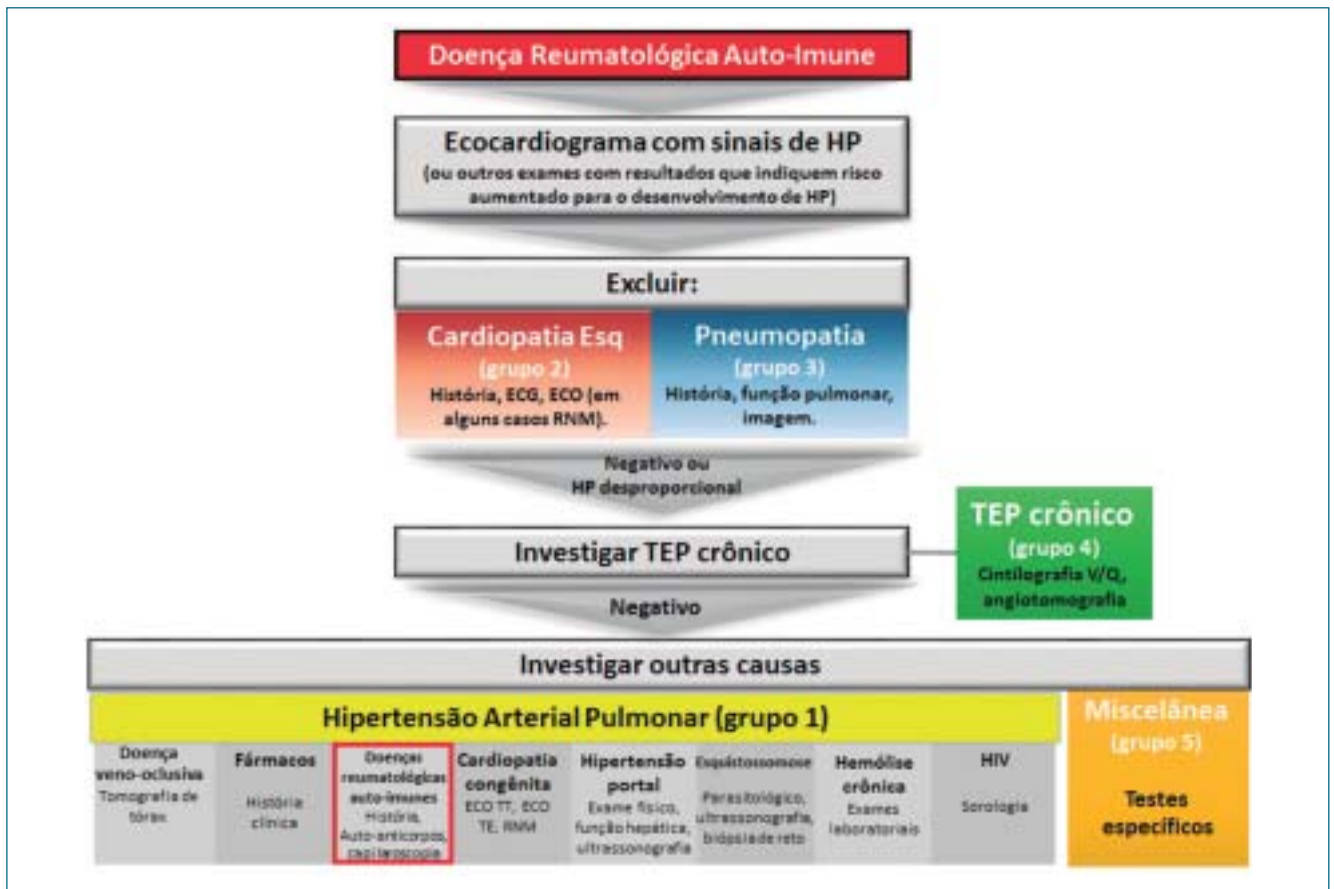
- 5.1. Distúrbios hematológicos: distúrbios mieloproliferativos, esplenectomia
- 5.2. Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans; linfangioleiomiomatose
- 5.3. Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogeno, doença de Gaucher, tireoidopatias
- 5.4. Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise

Adaptado de Simonneau et al. (8)

BMPR2: bone morphogenetic protein receptor, type 2; e ALK-1: activin receptor-like kinase-1



**Fig. 1:** Sobrevida dos pacientes com hipertensão pulmonar (HP). (1<sup>a</sup>): sobrevida entre os pacientes com esclerose sistêmica (ES) sem acometimento de outros órgãos, com envolvimento pulmonar sem HP ou com hipertensão arterial pulmonar (HAP); (1<sup>b</sup>): sobrevida comparando os grupos II, III e IV com os subgrupos do grupo I de Dana Point, 2008; (1<sup>c</sup>): sobrevida entre os pacientes com doença reumatológica auto-imune (DRAI) subdivididos entre a HP nos grupos I, II e III. [Adaptado das referências 9 e 10]. Abreviaturas: CCong: cardiopatia congênita; DCE: disfunção cardíaca esquerda (grupo II); TEPC: tromboembolismo pulmonar crônico (grupo IV); Pulmão: HP por pneumopatia e/ou hipoxemia (grupo III); DIP: doença intersticial pulmonar.



**Fig. 2:** Algoritmo diagnóstico modificado da referência 8. Abreviaturas: HP: hipertensão pulmonar; Esq: esquerda; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecodopplercardiograma; TT: transtorácico; TE: transesofágico; RNM: ressonância nuclear magnética; TEP: tromboembolismo pulmonar

perfusão, se doença pulmonar associada. Sendo negativo, exclui-se o diagnóstico, se não, deve-se prosseguir a investigação com angiotomografia de tórax (Figura 2).<sup>8</sup>

Afastadas outras causas associadas de HP em pacientes com DRAI, o CAT D está indicado, exame padrão áureo para a confirmação diagnóstica. É de suma importância a definição etiológica da HP antes do CAT D, não sendo possível definir como HAP somente pelo fato do paciente ser portador de DRAI, haja visto, por exemplo, na ES, a incidência de HAP e HP pós-capilar ser a mesma (0,61 casos/100 pacientes-ano).<sup>12</sup> A HP é uma definição hemodinâmica determinada pelo aumento da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) em repouso >25mmHg. Pode ser classificada em pré-capilar (componente arterial), se a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) for < 15 mmHg, ou pós-capilar (componente venoso), se > 15mmHg. Algumas definições incluem aumento da resistência vascular pulmonar > 3 unidades Woods (ou > 240 dyn.s.cm<sup>-5</sup>).<sup>8</sup> Se for confirmada a presença de HP pré-capilar, tendo sido excluído as outras causas concomitantes de HP (supracitadas), o diagnóstico final será de HAP-DRAI.

## Doenças autoimunes relacionadas à HP

### 3.1. Esclerose sistêmica (ES)

A ES é uma doença autoimune caracterizada por disfunção

endotelial (vasculopatia de pequenos vasos), de fibroblastos (resultando em excessiva produção de colágeno e fibrose) e imunológica. Dentre os pacientes com DRAI, é a que tem maior risco de desenvolver HP. Atualmente, a presença de HAP é a principal causa de morte nestes pacientes.<sup>12</sup>

A HAP-ES geralmente é uma complicação tardia da ES cutâneo limitada e com a instituição de tratamento específico para HAP, a sobrevida média na era moderna está em torno de 56%-71% em 3 anos.<sup>13,14</sup> A HAP-DPI é frequente na ES forma difusa e caracteriza-se por extenso comprometimento do parênquima pulmonar (fibrose na TCAR > 20%, capacidade vital forçada (CVF) ou capacidade pulmonar total (CPT) < 60 - 70% do previsto).<sup>15</sup> Seu tratamento abrange medidas para DPI [oxigenioterapia domiciliar e imunossuppressores (IS), quando indicados] e apresentam pior prognóstico quando comparados com HAP-ES (47% vs 71% em 3 anos).<sup>13</sup> A disfunção ventricular esquerda (sistólica ou, principalmente, diastólica, como na miocardiosclerose) também é comum, podendo estar presente em até 35% dos casos e com letalidade em aproximadamente em 15-20% dos casos.<sup>16</sup> Compromete de forma passiva e retrogradamente o leito venoso pulmonar, elevando a POAP e, conseqüentemente, PAPm. O tratamento inclui medidas para insuficiência cardíaca (diurético e controle da pressão arterial sistêmica).<sup>8</sup>

Conhecer os fatores de risco para a HAP nesta população é importante para estimular o diagnóstico e o tratamento precoces, uma vez que o prognóstico é melhor quando os indivíduos são detectados por programas de triagem do que na rotina ambulatorial (sobrevida média de 64% vs 17% em 8 anos, respectivamente).<sup>17</sup> Contudo ainda não está bem estabelecido qual o melhor método diagnóstico para este propósito<sup>1,17</sup>, sendo recomendado interrogatório de sintomas e a realização anual de ECO pelo consenso europeu.<sup>8</sup> (Figura 3) Utilizando-se somente o ECO como ferramenta de triagem, 40% dos pacientes avaliados tiveram indicação de CAT D com uma taxa de falsos-negativos de 29% para HAP. Desta maneira, outros métodos de triagem são necessários para se avaliar a presença (ou risco) de HP nesta população.<sup>5,8</sup>

A medida da DCO, especialmente dentro do contexto de função pulmonar preservada, em geral, torna-se um espelho da vasculatura pulmonar. Alguns estudos já demonstraram a importância da redução da DCO %prev em pacientes com ES em abordagens diversas: redução progressiva ao longo dos anos de doença<sup>18</sup> ou redução em relação ao volume alveolar ( $DCO/VA < 70\%$  prev)<sup>19</sup> ou relação desproporcional à CVF ( $CVF\%/DCO\%$  prev).<sup>20</sup> Recentemente, no estudo DETECT, com o objetivo de detecção precoce de HAP-ES numa população adulta de alto risco com ES (fenômeno de Raynaud há mais de 3 anos e  $DCO < 60\%$  prev), foi proposto um algoritmo de dois passos, incluindo: 1. parâmetros clínicos não-ecocardiográficos ( $CVF\%/DCO\%$ , telangiectasias, autoanticorpos, NTproBNP, urato e ECG alterados), se  $> 300$  pontos, prossegue-se para o 2º passo; 2. Parâmetros ecocardiográficos (VRT e área do átrio direito), se  $> 35$  pontos, realização de CAT D, com alta sensibilidade (96%) para detecção de HAP. Com este método, o CAT D foi indicado em 40% dos casos, com taxa de falso-negativo de

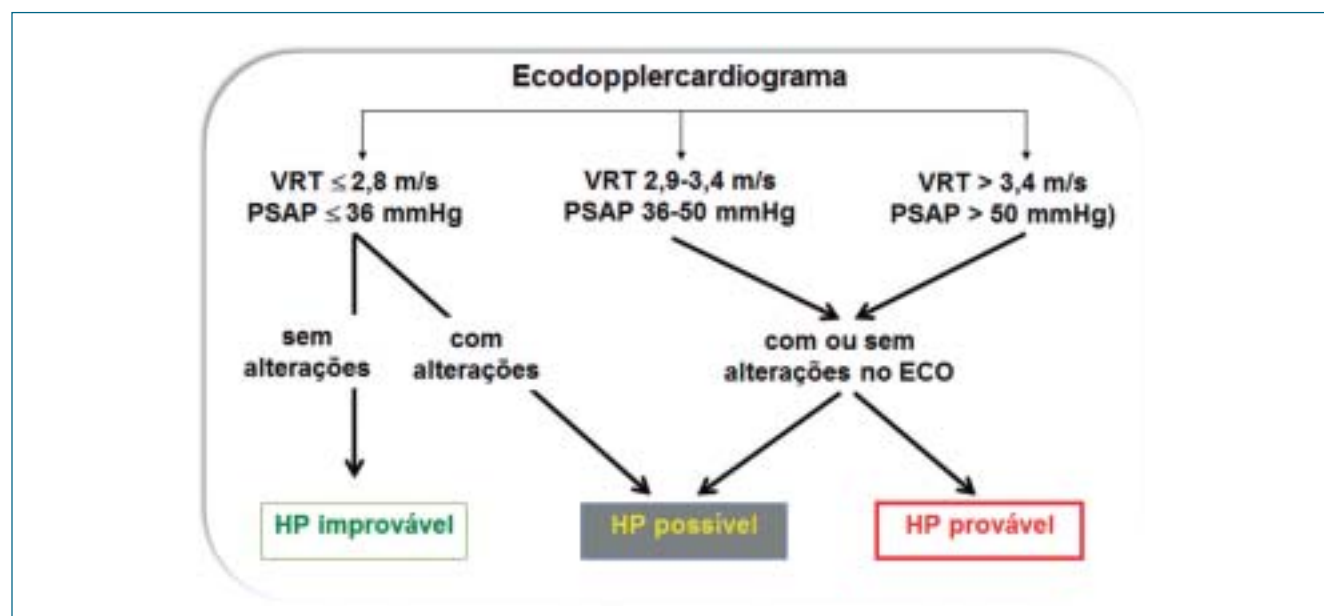
4%, sendo necessário para cada diagnóstico de HAP a realização de 4 avaliações hemodinâmicas invasivas.<sup>5</sup>

Outros fatores de risco descritos são a presença e a gravidade de úlcera de digital, fenômeno grave de Raynaud, síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia), diminuição da densidade capilar periungueal, aumento do número de telangiectasias, presença dos anticorpos anti-U3RNP e anti-topoisomerase II $\alpha$ .<sup>18,21</sup>

Vale ressaltar a importância do encaminhamento destes pacientes para um Centro de Referência em HP e DRAI para melhor definição do tratamento e acompanhamento. Após a realização do CAT D, o tratamento deverá ser instituído conforme a definição etiológica. Nos casos em que mais de uma causa estiver associada, é importante tentar determinar qual o componente preponderante, nem sempre possível. Ressalta-se que a prescrição de vasodilatadores específicos só está indicada em pacientes com HAP (vide item 4). Tanto em pacientes com HP-DPI quanto por comprometimento cardíaco esquerdo, ainda não há estudos mostrando sua eficácia e segurança, não estando indicado seu uso até o momento nestas duas populações. O uso inadequado destas medicações pode acarretar piora das trocas gasosas, descompensação da doença de base ou edema pulmonar. O uso de IS no tratamento coadjuvante na HAP-ES é questionável e em geral, não indicado.

### 3.2. *Lupus eritematoso sistêmico (LES)*

A HP associada ao LES é relativamente rara. Estima-se sua prevalência em torno de 0,5 a 17,5%, conforme método diagnóstico utilizado (ECO ou CAT D), não sendo recomendado realização de triagem nesta população.<sup>8</sup> A HP pode ser decorrente de lesão vascular isolada, vasculite,



**Fig. 3:** Proposta das Sociedades Européia de Cardiologia e Pneumologia para triagem diagnóstica de hipertensão pulmonar (HP) por meio do ecodopplercardiograma (ECO), baseando na velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) ou na pressão de artéria pulmonar sistólica (PAPs), associada ou não há outros sinais sugestivos de HP pelo ECO. Adaptado da referência 8.

doença valvar, DPI ou TEPC.<sup>22</sup> Contudo, a HAP é a terceira causa de morte nos portadores de LES, depois de infecção e outras manifestações decorrentes da própria doença. A sobrevida estimada na HAP-LES 74% em 3 anos, mas varia conforme a literatura.<sup>1</sup> A presença de qualquer outro comprometimento pulmonar associado a HP piora o prognóstico, igualando-se ao dos pacientes com HAP-ES.<sup>7</sup>

São considerados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da HAP-LES: sexo feminino, redução isolada da DCO, presença do fenômeno de Raynaud, serosite, disfunção renal, gangrena digital, vasculite cutânea ou livedo reticulares, fator reumatoide positivo, presença de anti-U1 RNP, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anticélulas endoteliais.<sup>23</sup> Os portadores LES cursam com altos títulos de anticorpo antifosfolípide (30-50%) e nos portadores de HAP-LES situa-se em torno de 83%. A presença destes anticorpos ativa as células endoteliais, monócitos e plaquetas, elevando o estado protrombótico que favorece o risco de TEP. Além disso estão associados com o desenvolvimento de doença valvar (endocardite de Libman-Sacks), que pode contribuir para HP pós-capilar.<sup>24</sup>

O suporte terapêutico dependerá da causa da HP-LES. Se for decorrente dos eventos tromboembólicos, a anticoagulação plena estará recomendada. Na presença de lesão mitral e/ou aórtica associada a endocardite de Libman-Sacks, o tratamento da HP será baseado em diuréticos e anti-hipertensivos. Se hipoxemia, ofertar oxigênio suplementar, a fim de manter  $\text{SaO}_2 > 90\%$ .

O tratamento da HAP-LES segue as mesmas recomendações para o grupo I (vide item 4).<sup>8</sup> Todavia, o manejo terapêutico inclui o uso de IS, apesar dos poucos estudos (nenhum duplo-cego).<sup>25</sup> Em pacientes em classe funcional da *New York Heart Association* (CF-NYHA) I/II ou III com índice cardíaco preservado ( $\text{IC} > 3,1 \text{ L/min/m}^2$ ), recomenda-se 3-6 meses de pulsoterapia com ciclofosfamida, associada ou não a glicocorticoides. Após este período, os pacientes devem ser reavaliados, uma vez que se houver piora, a terapia específica para HAP estará indicada e os IS suspensos. Naqueles em CF-NYHA III (com  $\text{IC} < 3,1 \text{ L/min/m}^2$ ) ou IV, o tratamento para HAP deverá ser iniciado, sendo questionável a associação de IS.<sup>25</sup>

### 3.2. Outras collagenoses

A prevalência nas demais doenças é desconhecida. Apesar de poucos casos na literatura, se o diagnóstico for de HAP, o mesmo tratamento para o grupo I deverá ser iniciado. Não se sabe se há benefício na associação de IS.

A prevalência na DMTC é incerta, aparentemente 20-25% dos portadores irão desenvolver HP, que é a manifestação mais grave e de pior prognóstico.<sup>26</sup> No REVEAL, a sobrevida foi semelhante a dos pacientes com HAP-ES.<sup>7</sup> A presença de anti-RNP e fenômeno de Raynaud associam-se com maior risco de HP.<sup>26</sup> Não há estudos controlados randomizados, mas o tratamento abrange IS associados ou não com terapia vasodilatadora específica.<sup>25</sup>

A HAP na **SSj** é uma entidade rara, com tendência a ser mais agressiva, diagnosticada tardiamente e menos responsiva à terapia medicamentosa.<sup>27</sup> É uma das complicações pulmonares mais graves, com sobrevida média 66% em 3 anos.<sup>27,28</sup> Uma série com 9 casos de SSj primária e HP (confirmada pelo CAT D) foi descrita, tendo predomínio do sexo feminino, idade média de 50 anos e a maioria (80%) em CF-NYHA III e IV, com evidências de insuficiência cardíaca direita em 50%. O fenômeno de Raynaud esteve presente nos pacientes com HAP assim como a presença de altos títulos de anticorpos positivos, especialmente anti-Ro/SSA, anti-RNP e fator reumatoide, além de hipergamaglo-bulinemia.<sup>27</sup>

A HP na **AR** quando presente, em geral está associada à DIP avançada.<sup>29</sup> Quando relacionada à HAP, tem melhor prognóstico do que a HAP-ES. Assim como na AR, as alterações mais frequentes das **miopatias inflamatórias** – dermatopolimiosite e polimiosite - são as DPI, que por alteração de troca gasosa podem gerar HP. Os relatos de casos descritos de HAP associada às miopatias apresentam anticorpo anti-Jo1 presente e mortalidade elevada, apesar do tratamento com IS e vasodilatadores.<sup>30</sup>

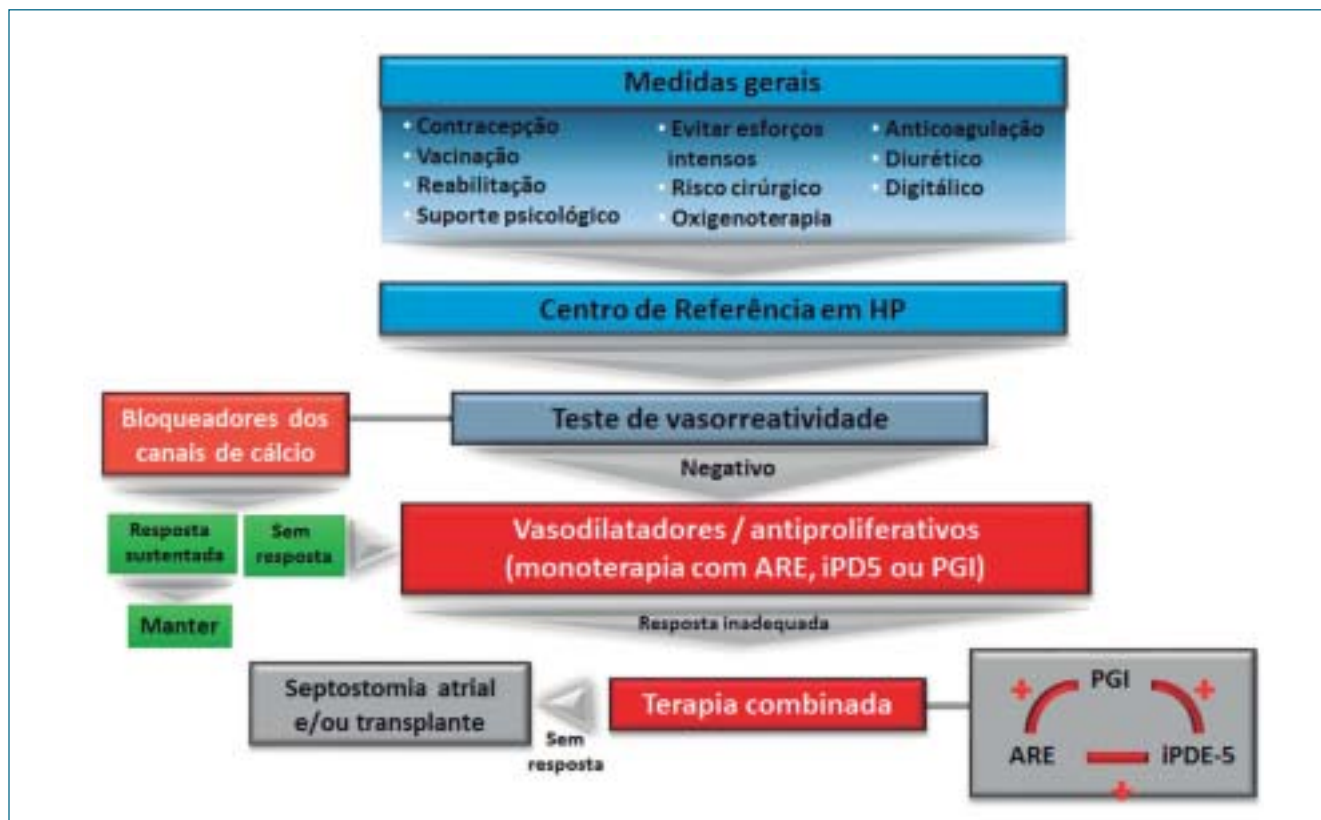
## Tratamento específico para HAP

O tratamento para a HAP didaticamente se distribui em medidas gerais e de suporte, fármacos que atuam em vias específicas (bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas do receptor de endotelina-1, inibidores da fosfodiesterase 5 e antagonistas da prostaciclina) e/ou medidas cirúrgicas (septostomia atrial e transplante pulmonar).<sup>8</sup> (Figura 4)

As medidas gerais englobam a prescrição de diuréticos, para controle da sobrecarga de volume do ventrículo direito; suplementação de oxigênio para os pacientes com dessaturação da oxihemoglobina em repouso ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) ou da pressão arterial de oxigênio  $< 60 \text{ mmHg}$ ; uso de digitalico para o controle das arritmias atriais; anticoagulação oral, desde que o risco de sangramento seja baixo.<sup>8</sup>

Os bloqueadores de canais de cálcio (diltiazem, nifedipina ou anlodipino) estarão indicados naqueles com teste de vasorreatividade pulmonar positiva no estudo hemodinâmico (diminuição da PAPm  $> 10 \text{ mmHg}$  para atingir níveis inferiores a  $40 \text{ mmHg}$ , com aumento ou manutenção do débito cardíaco).<sup>8</sup> Este comportamento é raro e foi encontrado em 2,6% dos portadores de HAP-DRAI, sendo cada vez mais questionado a real necessidade deste teste.<sup>6</sup> Pacientes não respondedores ao teste de vasorreatividade, bem como aqueles respondedores que não sustentam a resposta e progridem com deterioração clínica, devem ser medicados com terapia específica<sup>8</sup>:

- Antagonistas dos receptores da endotelina-1 (ARE) à bosentana ou ambrisentana.
- Inibidores da fosfodiesterase 5 (iPD5) à sildenafil ou tadalafila.
- Análogos da prostaciclina (PGI) à epoprostenol, iloprost ou treprostinil.



**Fig. 4:** Algoritmo de tratamento para hipertensão arterial pulmonar (HAP). Abreviaturas: HP: hipertensão pulmonar; ARE: antagonistas do receptor de endotelina; iPD5: inibidores da fosfodiesterase 5; PGI: análogos da prostaciclina. Adaptado da referência 8.

Uma parcela significativa dos pacientes pode evoluir com piora clínica durante a monoterapia, nestes casos, está indicado o uso de terapia combinada com medicamentos de outras classes. O paciente deve ser reavaliado a cada 4-6 meses de maneira objetivo, de forma a assegurar a resposta adequada ao tratamento e necessidade de intervenção precoce caso haja resposta insatisfatória.<sup>8</sup> Em geral, a terapia para HAP-ES mostra-se eficaz em melhorar os parâmetros hemodinâmicos, tempo de piora clínica e capacidade funcional, mas a magnitude do efeito do tratamento é menor que na HAPI.<sup>21</sup> A septostomia atrial e o transplante de pulmão devem ser considerados para pacientes refratários ao tratamento clínico.<sup>8</sup>

## Conclusão

A HP-DRAI é uma doença grave associada com significativa morbi-mortalidade, especialmente no subgrupo com HAP-ES. A maior prevalência está entre os portadores de ES, sendo recomendado triagem anual da HP para detecção precoce. O ECO é uma ferramenta útil, entretanto, não deve ser utilizada de forma isolada com este intuito devido à elevada taxa de falsos-negativos. É obrigatório a confirmação diagnóstica por hemodinâmica invasiva (CAT D). Vale ressaltar que pacientes portadores de DRAI podem desenvolver HP por outras causas, além da HAP, sendo que a terapia específica com vasodilatadores, até o momento, só está indicado para este grupo.

## Referências Bibliográficas

1. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jan 15;179(2):151-7.
2. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2008 Mar;29(1):149-164, vii.
3. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003 Nov;62(11):1088-93.
4. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3792-800.
5. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 18;
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 1;173(9):1023-30.
7. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010 Dec;138(6):1383-94.
8. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Dec 1;34(6):1219-63.
9. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009 Jun;48 Suppl 3:iii25-31.

10. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):945–55.
11. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Hosten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):615–21.
12. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1831–9.
13. Launay D, Humbert M, Berezne A, Cottin V, Allanore Y, Couderc L-J, et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest*. 2011 Oct;140(4):1016–24.
14. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 1;72(12):1940–6.
15. Goh NSL, Desai SR, Veeraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248–54.
16. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2437–44.
17. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3522–30.
18. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):516–22.
19. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2290–8.
20. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):284–91.
21. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Hosten-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):3043–50.
22. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(5):338–42.
23. Lian F, Chen D, Wang Y, Ye Y, Wang X, Zhan Z, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1727–31.
24. Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int*. 2011 Feb;31(2):183–9.
25. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):521–31.
26. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):535–547, vii–viii.
27. Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Sep;86(5):299–315.
28. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):489–500.
29. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998 Dec;19(4):667–685, viii.
30. Minai OA. Pulmonary hypertension in polymyositis-dermatomyositis: clinical and hemodynamic characteristics and response to vasoactive therapy. *Lupus*. 2009 Oct;18(11):1006–10.

---

**Eloara Vieira Machado Ferreira**  
eloaravmf@yahoo.com.br

# Importância do rastreamento para tuberculose antes do início da terapia com imunobiológicos.

Paulo Roberto Tonidandel<sup>1</sup>; Talita Kassar Sivieri<sup>2</sup>; Monica Corso Pereira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico pneumologista da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti - Campinas.

<sup>2</sup>Residente de clínica médica do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti.

<sup>3</sup>Médica assistente da disciplina de pneumologia do departamento de clínica médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e professora da faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

## Introdução

O surgimento dos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti TNF- $\alpha$ ) revolucionou o tratamento das doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) ao expandir as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes refratários às medicações convencionais devido a sua eficácia comprovada, rapidez no controle inflamatório e sua tolerabilidade.

Embora as DIIM sejam entidades clinicamente distintas, podem ser efetivamente controladas com terapêutica-alvo semelhantes, o que permite a suposição de que compartilhem padrões imunológicos comuns.

A imunomodulação obtida com o uso destas medicações suprime pontos chave da sua complexa fisiopatologia, permitindo, assim, um melhor controle da doença; no entanto, esta relativa imunossupressão-alvo acontece muitas vezes às custas de um elevado risco de infecções associadas.

O arsenal terapêutico disponível na prática clínica é amplo e o conhecimento ideal acerca da sua administração em longo prazo, em especial quanto aos possíveis efeitos adversos advindos de cada droga ainda permanecem incertos.

## Discussão

As doenças inflamatórias imuno-mediadas (DIIM) possuem mecanismos patogênicos específicos, porém compartilham padrões inflamatórios comuns.

Embora de etiologias não completamente esclarecidas, pesquisas moleculares revelaram que o desbalanço das citocinas inflamatórias está no cerne de sua patogênese, e relacionada com sua cronicidade. Parece ocorrer um desequilíbrio na homeostase de fator de necrose tumoral-alfa, interleucinas 1 e 6, entre outros.<sup>1</sup>

A introdução das terapias biológicas alvo-específicas mudou o paradigma do tratamento das DIIM ao interferir em pontos fundamentais do sistema imunológico. Atuando na cascata inflamatória do processo fisiopatogênico, estas drogas são capazes de modificar o curso destas enfermidades. O tratamento das diversas DIIM é semelhante,

e visa o rápido controle da inflamação, a prevenção de danos a órgãos-alvo, a produção de impacto na qualidade de vida dos pacientes e a manutenção da remissão da doença por longo prazo. Em geral, o uso destes imunobiológicos está indicado quando esses objetivos não são alcançados com a terapêutica padrão.<sup>2</sup> As drogas disponíveis incluem os anti TNF- $\alpha$  (infiximabe, adalimumabe, ertanecept, golimumabe e certolizumabe), os depletors de linfócitos B CD20+ (Rituximabe), os moduladores de coestimulação de células T (abatacept), os inibidores de receptores de interleucina 6 (tocilizumabe) e interleucina 1 (anakinra).

Ao modificar a fisiopatologia das DIIM estas substâncias também interferem no equilíbrio de mediadores indispensáveis para a função imune normal do organismo, causando por isso um aumento da probabilidade de infecções, uma vez que o TNF- $\alpha$  é uma citocina chave na regulação da defesa imunológica contra microorganismos, especialmente intracelulares, além de ativar e manter a formação de granulomas.

Um estudo (Cochrane) analisou todas as revisões sistemáticas realizadas a respeito do uso dos biológicos em comparação ao uso da terapia tradicional em artrite reumatoide (AR). Os autores encontraram significativo aumento da probabilidade de melhora na escala ACR50 (OR 3.35, 95% CI 2.62-4.29), porém com aumento do índice de eventos adversos (OR 1.39, 95% CI 1.13-1.71), principalmente quando foram utilizados o adalimumabe (ADA), anakinra e infiximabe (INF) (OR entre 1.54-2.21) em relação às demais drogas; e números necessários para causar tais eventos de 39 (95% CI 19-162), 31 (95% CI 17-92), 18 (95% CI 8-72) respectivamente.<sup>3</sup>

O risco relativo para o desenvolvimento da TB varia de 1 a 25 vezes, dependendo do contexto clínico e do tipo de medicação usada. A maioria dos casos é advinda de reativação da TB, possui rápida progressão e é frequentemente disseminada.

Dados recentes do Registro Britânico permitiram a

comparação entre 10.712 pacientes que usaram estes anti-TNF- $\alpha$  e 3.032 que usaram terapia com drogas sintéticas para o tratamento de AR. Quarenta casos de tuberculose (TB) foram relatados no primeiro grupo e nenhum no segundo, sendo que em 10 dos 40 pacientes a doença foi causa ou fator complicador de suas mortes. O tempo médio para o diagnóstico foi de 18 meses para o Adalimumabe, 5 meses para o infliximabe e 13 meses para o ertanecepte e 62% dos casos foram extra-pulmonares. A taxa de incidência de tuberculose atribuível ao uso do infliximabe e ertanecepte somados foi três e quatro maior em relação ao ertanecepte respectivamente. Treze desses casos foram diagnosticados após 6 a 13 meses da descontinuação da droga.

Países com maior incidência e prevalência de tuberculose como o Brasil podem apresentar maiores índices de reativação da doença. A identificação de fatores de risco que possam ajudar a antever com eficiência a chance do desenvolvimento de TB nesse grupos é estratégica, e tem sido proposta pelas diretrizes que orientam seu manejo.<sup>6,7,8</sup>

O diagnóstico de Tuberculose Infecção Latente (TBL), ou seja, de indivíduos que possuem a presença do *Micobacterium tuberculosis* (Mtb) no organismo, porém sem a evidência clínica, radiológica e microbiológica de doença em atividade é a estratégia utilizada para identificar e tratar a condição, a fim de diminuir a probabilidade do desenvolvimento da doença. Sabe-se que 30% dos indivíduos expostos à micobactéria desenvolvem a infecção, e dentre esses 90 a 95% tem a capacidade de conter a disseminação e o estabelecimento da doença em atividade.

A taxa anual progressão para doença clinicamente evidente em pessoas infectadas é estimada em 5 a 10% na população geral e pode chegar a 30% em pacientes portadores de imunossupressão. A possibilidade da reativação depende do balanço entre a imunidade do hospedeiro e a influência de fatores exógenos como nutrição deficiente, idade avançada, SIDA, e uso de drogas imunossupressoras.

O Teste Tuberculínico (TT) tem sido o método tradicional na demonstração da condição<sup>1</sup>, porém sua especificidade diminui mediante diversos fatores, como vacinação prévia com BCG, reação cruzada com micobactérias não-TB, terapêuticas imunossupressoras, Diabetes Mellitus e SIDA, além daquelas de natureza operacional, como a necessidade de aplicação, leitura e interpretação adequadas do exame.

Testes *in vitro* que identificam a liberação de interferon-gama (Interferon Gama Release Assays ou IGRAs) por linfócitos T após contato com antígenos específicos do Mtb (ESAT-7, CFP-10 e/ou TB7.7) e ausentes na BCG e outras micobactérias são novas estratégias para diagnóstico. O teste QuantiFERON-TB-GoldR (QFT-GIT) quantifica a presença de interferon gama (INF- $\gamma$ ) pelo método ELISA e o T-Spot.TBR identifica a presença de células mononucleares periféricas produtoras de INF- $\gamma$  através de um ensaio de Elispot (Enzyme-Linked Immunospot Assay).

Segundo as Diretrizes Brasileiras, candidatos ao uso de

anti-TNF- $\alpha$  com TT > 5 mm, após ter sido descartada doença em atividade, devem receber tratamento para a condição com isoniazida 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por 6 meses. Além disso, deve ser realizado pelo menos um mês de tratamento antes da introdução do imunobiológico. Caso o TT inicial seja negativo, recomenda-se a sua repetição periódica nesse grupo de risco, porém não há alusão acerca da frequência com que este procedimento deva ser realizado. Se houver contatos recentes ou novos com portadores de TB os pacientes devem ser submetidos a novo teste após 6-12 semanas para avaliação de viragem tuberculínica.

Diretrizes internacionais orientam este procedimento para rastreamento, devendo-se, no entanto, levar em consideração as características específicas da região, de modo a estabelecer rotinas próprias que atendam à real situação da população estudada.

Não existem métodos 100% sensíveis e 100% específicos para o diagnóstico de TBL, de modo que não é possível estimar com precisão quais os pacientes que desenvolverão TB ativa durante o tratamento.

Utilizar somente dados do TT para tomada de decisão pode não ser eficaz devido a possibilidade de ocorrer resultados falso-negativos. Independentemente do resultado do mesmo, aconselha-se iniciar terapêutica no paciente assintomático e não portador de doença em atividade caso exista um radiograma de tórax sugestivo de seqüela de TB nunca tratada, ou haja qualquer histórico prévio de contato com tuberculose (mesmo com RX e tomografias normais).<sup>11</sup>

O tratamento das formas latentes reduz a incidência da doença ativa em 75%, diminuindo assim sua morbimortalidade<sup>12</sup>.

Estudo dinamarquês recente, que não difere significativamente de outros internacionais, coloca os IGRAs como principais ferramentas diagnósticas para a identificação de portadores de TBL por serem testes mais sensíveis que o TT, e altamente específicos para o Mtb; além disso, não existem resultados falso-negativos - como no TT, especialmente entre os indivíduos imunossuprimidos. Os pacientes devem também ser avaliados com relação ao histórico prévio de contato com TB e por meio de exames de imagem do tórax. Recomenda-se que os doentes sejam seguidos e avaliados quanto a sinais de reativação, tendo em vista que os testes disponíveis, TT e IGRAs, não são 100% sensíveis.

Estudo prospectivo com 119 pacientes portadores de DIIM realizado para avaliar se as variações séricas de INF- $\alpha$  pelo método QFT-GIT e cutâneas pelo TT poderiam identificar casos de reativação de TBL ou mesmo casos novos de TB no curso do tratamento com biológicos revelou que este rastreio não trouxe alguma vantagem para esse grupo de pacientes e que tais variações podem ocorrer sem qualquer conotação patológica.<sup>13</sup>

## Conclusão

A terapia biológica representa um avanço considerável no tratamento das DIIM. Para milhares de pacientes o sucesso do tratamento é traduzido pela rápida supressão da



inflamação, pela prevenção de incapacidade funcional e melhora da qualidade de vida, além da manutenção da remissão da doença, algo impensável uma década atrás.

Embora sejam importantes medidas no arsenal terapêutico, evidências sugerem que não podem ser usados de forma indiscriminada. Graves eventos adversos são reportados e dados de segurança em longo prazo não são conhecidos. O desafio atual está na identificação do momento ideal para introdução da medicação e em conseguir uma maior precisão no diagnóstico da infecção latente pelo Mtb, a fim de diminuir a probabilidade de evolução para e de disseminação da doença.

A avaliação indireta da presença da infecção pelos IGRAs discriminam melhor os indivíduos que merecem tratamento preventivo, porém não são completamente precisos. Dados da história clínica progressa e a avaliação radiológica do tórax devem complementar a decisão.

É evidente a necessidade de protocolos clínicos que auxiliem na determinação de fatores que possam ajudar a melhor prever eventos futuros, além de dados de seguimento em longo prazo que permitam a realização de acompanhamento pormenorizado dos pacientes em uso de imunobiológicos.

## Referências Bibliográficas

1. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* 2007; 83:251–260.
2. Keyser F. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Current Rheumatology Reviews.* 2011; 7: 77-87.
3. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ.* 2009; 181:787–796.
4. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36:1185-1206.
5. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:522–8.
6. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012; 39: 807–819.
7. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control: National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London:National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011.
8. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(10):1018-48.
9. Sharma SK, Mohanan S, Sharma A. Relevance of latent TB infection in areas of high TB prevalence. *Chest.* 2012; 142:761–73.
10. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(3):323-334.
11. Kauwano-Dourado LB; SEISCENTO, MARCIA . Terapia com antagonistas de TNF e tuberculose. *Pneumologia Paulista*, v. 22, p. 21-24, 2009.
12. Whalen CC: Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. Measure for Measure. *JAMA*; 293: 2785-7, 2005.

13. Scrivo R, Sauzullo I, Mengoni F, Iaiani G, Vestri A, et al. Serial interferon- release assays for screening and monitoring of tuberculosis infection during treatment with biologic agents. *Clin Rheumatol.* 2012; 31: 1567–1575.

---

**Paulo Roberto Tonidandel**  
paulortoni@yahoo.com.br

# Transplante pulmonar nas doenças autoimunes

José Eduardo Afonso Júnior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico Assistente Doutor da Divisão de Pneumologia InCor HC FMUSP  
Pneumologista do Grupo de Transplante Pulmonar do InCor HC FMUSP  
Coordenador Clínico do Programa de Transplante Pulmonar do Hospital Israelita Albert Einstein

## Introdução

O transplante pulmonar (TXP) é um tratamento bem estabelecido para diversas pneumopatias terminais, conferindo a pacientes rigorosamente selecionados melhores chances de sobrevida e qualidade de vida. Desde o primeiro transplante pulmonar realizado com sucesso em 1983, mais de 40000 transplantes foram realizados em todo mundo e o número absoluto de transplantes é crescente a cada ano que passa.<sup>1</sup>

Diversas doenças autoimunes cursam com doença pulmonar avançada e diversos pacientes nessas condições têm sua sobrevida limitada à progressão da insuficiência respiratória e acabam morrendo dela. De qualquer forma, por serem doenças de acometimento sistêmico, com potencial comprometimento de outros sistemas além do respiratório, elas muitas vezes apresentam contraindicação absoluta para a realização do transplante. Dessa forma, de todos os transplantes realizados até hoje em todo mundo, apenas 1,3% das indicações foi relacionada às doenças autoimunes, segundo o Registro da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar (ISHLT)(1). Além disso, o receio da recorrência da doença pulmonar e da incapacidade de controle da doença de base fazem com que, para alguns centros, a indicação do transplante seja limitada, dada a escassez de órgãos disponíveis para doenças que tradicionalmente tem melhor resultado com o transplante.<sup>2</sup>

De qualquer forma, o entendimento adequado das principais indicações de transplante e das principais contraindicações permite que, para diversos casos de pneumopatias avançadas relacionadas às doenças autoimunes, seja viável considerar o transplante como opção terapêutica, pois normalmente são pacientes jovens, com uma doença sistêmica que pode ser controlada com a mesma imunossupressão utilizada para a prevenção da rejeição do enxerto, ou seja, com potencial sucesso do transplante pulmonar.

## Indicações e Contraindicações Gerais para Transplante Pulmonar

O conhecimento das chances de sobrevida após transplante devem sempre ser considerados ao se encaminhar um paciente para avaliação para transplante pulmonar, principalmente em uma situação como a nossa em que um

quarto dos pacientes morrem sem ter chance de serem transplantados pela falta de pulmões viáveis que possam ser utilizados. O transplante nunca deve ser uma opção de desespero. A inclusão de um paciente em lista de espera deve ser uma decisão racional e multiprofissional, considerando-se o risco de morte do paciente sem o transplante, a chance de sobrevida do paciente após transplante e o tempo esperado em lista de espera. Colocar um paciente em lista de espera com poucas chances de sucesso implica em um grande transtorno à família e ao paciente, um gasto imenso de recursos públicos e a possibilidade de utilizar um órgão em um procedimento com grandes chances de fracasso ao invés de utilizá-lo em um paciente com maiores chances.

## Seleção dos pacientes

O transplante pulmonar pode ser indicado para pacientes com doença pulmonar avançada em progressão a despeito de todas as demais terapias clínicas e cirúrgicas e consequente reduzida expectativa de vida nos próximos anos. Além disso os candidatos devem demonstrar conhecimento em relação ao procedimento, boa aderência ao tratamento médico realizado além de estrutura psicossocial e suporte familiar adequados. É importante o paciente ter consciência que, apesar de o tratamento proporcionar melhora na qualidade e expectativa de vida, não será curativo, e sim a troca de uma doença pulmonar grave por um estado de imunossupressão crônica e suas possíveis complicações por toda a vida.

Na avaliação dos candidatos sempre é realizada uma estimativa de risco vs benefício do tratamento, visando não só ganho em qualidade de vida, mas também em tempo de sobrevida do paciente. Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística e hipertensão pulmonar primária este benefício de sobrevida é bem demonstrado, em contraste ao pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de Eisenmenger que os dados de literatura são conflitantes a este respeito.<sup>3</sup>

## Contraindicações

Levando em consideração que se trata de terapia com elevadas taxas de mortalidade, deve-se lembrar que o

candidato ideal ao transplante é o paciente jovem, com doença pulmonar avançada e ausência de doenças em outros órgãos e sistemas, otimizando a sua chance de sobrevida imediata e a longo prazo.

A adequada avaliação das contraindicações contribui para menor ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis não relacionados ao enxerto, beneficiando os pacientes com maior chance de sucesso e assim otimizando a sobrevida geral com o tratamento.<sup>4</sup> Tais contraindicações são aplicáveis a qualquer doença de base. Posteriormente serão citadas condições específicas de algumas doenças autoimunes que podem ser consideradas desfavoráveis ao transplante.

## Contraindicações Absolutas

- História de neoplasia tratada nos últimos 2 anos (exceção a neoplasias cutâneas que não melanoma).

- Câncer de pulmão: embora existam relatos do uso do transplante como tratamento cirúrgico para carcinoma pulmonar atualmente não é recomendado devido às elevadas taxas de recorrência sistêmica; a indicação para carcinoma bronquíolo alveolar localizado é discutível porém não aceita na grande maioria dos centros transplantadores.

- Disfunção cardíaca não relacionada à doença pulmonar, caracterizada por disfunção ventricular esquerda significativa ou insuficiência coronariana não passível de tratamento percutâneo; alguns centros admitem a realização de cirurgia de revascularização miocárdica no mesmo tempo cirúrgico do transplante.

- Disfunção orgânica significativa de qualquer outro órgão nobre (cérebro, rins e fígado) aferida por história clínica e exames de avaliação específica de cada órgão.

- Infecções pelo vírus HIV.

- Infecções pelos vírus B e C da hepatite sem controle com o tratamento específico.

- Tuberculose pulmonar ativa.

- Adição ao tabaco, álcool, narcóticos, substância psicoativas ou cessação há menos de seis meses.

- Doença psiquiátrica grave sem controle ou não passível de tratamento, que possa interferir com a aderência ao tratamento.

- Falta de aderência ao tratamento médico proposto.

- Falta de suporte social e familiar.

- Deformidade grave de caixa torácica.

## Contraindicações Relativas

- Idade maior que 65 anos. Isoladamente não deve ser considerada como contraindicação absoluta, porém as taxas de sobrevida após os 60 anos, e sobretudo após os 65 anos são mais reduzidas principalmente pelas comorbidades apresentadas pelos pacientes e menor reserva sistêmica aos insultos diversos (cirurgia, disfunção renal e cardíaca, sepse). A soma destes fatores com a idade habitualmente corroboram a contraindicação.<sup>5</sup>

- Instabilidade clínica grave (intubação orotraqueal, membrana extracorpórea, sepse, disfunções orgânicas

agudas, embolia pulmonar).

- Limitação funcional de musculatura periférica grave com incapacidade de realização de reabilitação ambulatorial. Ou artropatia com limitação de movimento.

- Colonização por agentes infecciosos de difícil tratamento (p. ex. *Burkholderiacenocepacia*, *Mycobacterium abscessus*).

- Obesidade ou desnutrição severa.

- Osteoporose severa ou sintomática.

- Outras doenças sistêmicas que não estejam adequadamente controladas como diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença do refluxo gastroesofágico, colagenoses.

## Crterios de Indicaçao

Devido à ausência de estudos com grande número de pacientes especificamente para este tópico, as recomendações atuais são baseadas em registros internacionais de dados e opinião de especialistas. Os critérios de indicações não podem ser generalizados devido à heterogeneidade de caracteres clínicos das pneumopatias que representam as indicações de transplante.

A indicação do transplante não deve ser baseada em dados singulares, mas num conjunto de características clínicas, laboratoriais e funcionais.<sup>3,4</sup> Dentre os dados clínicos destacamos dispnéia classe funcional III ou IV da NYHA, número de hospitalizações e infecções, interação em terapia intensiva, perda ponderal, hemoptise ou pneumotórax recorrentes; dados de exames laboratoriais incluem grau de hipoxemia e hipercapnia; as principais informações funcionais são declínio de volumes pulmonares e difusão de monóxido de carbono, hipertensão pulmonar e reduzida capacidade de exercício.

A Tabela 1 mostra as indicações específicas por doenças de base mais comuns. Na sequência serão consideradas as indicações nas doenças autoimunes que mais frequentemente levam à indicação do transplante pulmonar.

## Indicaçao na Doençao Autoimunes

As doenças autoimunes podem gerar basicamente três tipos de padrões potencialmente fatais nos pulmões, que levam à indicação do transplante<sup>6, 7</sup>:

1. Doença intersticial fibrosante - padrão histológico de pneumonia intersticial não específica (PINE), padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU) ou pneumonia intersticial linfocítica (PIL). Entre elas: esclerose sistêmica, dermatopolimiosite, doença reumatoide, síndrome de Sjogren, doença mista do tecido conectivo e lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Esta é a condição que mais frequentemente leva à indicação do transplante pulmonar.

2. Hipertensão arterial pulmonar. Entre elas: lupus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e doença mista do tecido conectivo, principalmente.

A hipertensão arterial pulmonar pode vir isoladamente seguindo as indicações da hipertensão arterial pulmonar

**Tabela 1.** Critérios de indicação por doença específica.

DPOC	Índice de BODE > 7 Exacerbação com acidose respiratória (PaCO <sub>2</sub> > 50) Hipertensão pulmonar ou <i>Cor pulmonale</i> VEF1 < 20% do previsto associado a DCO < 20% do previsto ou enfisema heterogêneo
Fibrose pulmonar idiopática	DCO < 40% do previsto
Pneumonia intersticial usual	Queda da CVF > 10% em 6 meses Oximetria de pulso < 88% em TC6M Escore de faveolamento > 2 na tomografia de tórax
Pneumonia intersticial não específica	DCO < 35% do previsto Queda de 15% da DCO ou de 10% da CVF em 6 meses VEF1 < 30% ou rápido declínio funcional
Fibrose Cística / Bronquiectasias	Exacerbações mais frequentes, necessidade de terapia intensiva, bactérias multirresistentes Hemoptise de repetição sem controle com embolização Hipoxemia com necessidade de oxigenoterapia contínua Hipercapnia Hipertensão pulmonar secundária
Hipertensão pulmonar idiopática	Classe funcional III ou IV da NYHA apesar de terapia otimizada Distância percorrida no TC6M < 350m ou em declínio Ausência de resposta ao tratamento com prostaciclina Índice cardíaco < 2,0L/min/m <sup>2</sup> Pressão de átrio direito > 15mmHg
Sarcoidose	Classe funcional III ou IV da NYHA Hipoxemia em repouso Comprometimento severo dos volumes pulmonares ou da DCO Hipertensão pulmonar
LAM	Classe funcional III ou IV da NYHA Hipoxemia em repouso Comprometimento severo dos volumes pulmonares ou da DCO
Histiocitose de células de Langerhans	Classe funcional III ou IV da NYHA Hipoxemia em repouso Comprometimento severo dos volumes pulmonares ou da DCO

*DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. DCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono. CVF: capacidade vital forçada. TC6M: teste de caminhada de seis minutos. NYHA: New York Heart Association. LAM: linfangioleiomiomatose.*

idiopática ou concomitante à doença intersticial ou secundária à doença intersticial. No último caso, quando secundária à doença intersticial avançada, a hipertensão pulmonar isoladamente já constitui uma indicação para o transplante pois já é fator de mau prognóstico isoladamente.<sup>8</sup>

3. Doença obstrutiva sob a forma de bronquiolite. Entre elas: doença reumatoide e síndrome de Sjogren.

A doença obstrutiva pura leva à indicação do transplante pulmonar menos frequentemente que as outras condições. Quando presente, os critérios de indicação assemelham-se aos da DPOC.

## Situações Específicas para as Doenças Autoimunes

### *Esclerose Sistêmica*

A doença pulmonar avançada é a principal causa de morte na esclerose sistêmica. No entanto, a maior parte dos centros

do mundo contraindica o transplante nessa doença pelas manifestações extrapulmonares, em especial a manifestação esofágica, pelo evidente fator de risco de aspiração e complicações infecciosas e pela impossibilidade de correção cirúrgica do refluxo por cirurgias simples como funduplicatura laparoscópica, pelo mau resultado desse procedimento devido a atonia esofágica que esses pacientes desenvolvem. Existe também descrição na literatura de desenvolvimento precoce da Síndrome da Bronquiolite Obliterante (disfunção crônica do enxerto) em pacientes com esclerose sistêmica.<sup>9</sup>

Recentemente, Sottile e col. publicaram uma casuística mostrando que a sobrevida de pacientes com esclerose sistêmica submetidos a transplante pulmonar foi semelhante a de pacientes com doenças intersticiais não relacionadas à esclerose sistêmica.<sup>10</sup> Esses dados sugerem uma revisão de casos que habitualmente são contraindicados para TXP.

### *Lupus Eritematoso Sistêmico*

O ponto principal em se considerar transplante pulmonar para LES são os acometimentos extrapulmonares. Não havendo contraindicação relacionada a outras disfunções orgânicas existem relatos na literatura de longa sobrevivência de pacientes com LES associada a hipertensão arterial pulmonar.<sup>11</sup>

Habitualmente a imunossupressão utilizada de rotina no TXP é capaz de manter a estabilidade da doença sistêmica.

### *Doença Reumatóide*

A doença reumatóide com manifestações articulares leves ou que não tenham deixado sequelas que limitem a mobilidade do paciente não comprometem ao resultado do transplante pulmonar. A imunossupressão utilizada na profilaxia para rejeição costuma ter efeito benéfico no controle da artrite.

### *Dermatomiosite*

É uma doença que frequentemente cursa com doença intersticial fibrosante que pode levar à indicação do transplante pulmonar (vide Tabela 1). Esta doença autoimune algumas vezes cursa com agudizações graves, com padrão de pneumonia intersticial aguda, levando a quadros gravíssimos de insuficiência respiratória aguda e necessidade de ventilação mecânica e suporte de oxigenação extracorpórea (ECMO). Em alguns países foram descritos casos de indicação de transplante pulmonar em situação de urgência quando os pacientes apresentaram tais agudizações. Essa condição não se aplica ao Brasil pois em nosso país não existe nenhuma condição de agravamento da doença pulmonar que permita legalmente a priorização de pacientes em lista de espera, tornando inviável a inclusão de pacientes agudamente doentes em lista de espera, com um tempo estimado em lista de cerca de vinte meses.

## Sobrevivência

Apesar da possibilidade de acometimento extrapulmonar de todas as doenças autoimunes, não existem dados na literatura que corroborem a contraindicação do transplante pela simples presença do diagnóstico da doença autoimune. Em 2012, Takagishi e col. publicaram uma revisão de 284 casos comparando a sobrevivência de pacientes transplantados com doença autoimune com a sobrevivência de pacientes submetidos a transplante pulmonar por fibrose pulmonar idiopática e DPOC. A sobrevivência cumulativa de pacientes que foram submetidos com doença autoimune é semelhante àqueles com FPI e um pouco pior do que aqueles com DPOC, com um risco aumentado de mortalidade que foi mais proeminente em 6 meses após o transplante, seguida por subsequente redução das diferenças de sobrevivência ao longo do tempo.<sup>12</sup>

## Casuística Paulista

Nos dois centros que atualmente realizam transplante no Estado de São Paulo (Instituto do Coração – Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e Hospital Israelita Albert Einstein), de 232 transplantes pulmonares (realizados até outubro de 2013), temos apenas oito realizados por doenças autoimunes (3,4%). Destes, três por doença reumatóide, um por esclerose sistêmica, dois por LES e dois por doenças autoimunes com acometimento pulmonar, mas sem classificação definida pelos critérios atualmente utilizados. A sobrevivência em um ano foi de 75% e três anos 57%. O maior tempo de sobrevivência é de uma paciente com oito anos de transplante (ainda viva), submetida a transplante pulmonar bilateral por bronquiolite associada a doença reumatóide.

## Conclusão

As doenças autoimunes muitas vezes cursam com doença pulmonar progressiva e fatal. O acometimento extrapulmonar dessas doenças pode contraindicar o TXP de acordo com condições que sabidamente prejudicam o resultado do transplante, tal como a insuficiência renal. Para pacientes sem acometimento extrapulmonar grave ou com doença sistêmica controlada, estudos mostram que a sobrevivência destes pacientes após o transplante pulmonar é comparável à sobrevivência de pacientes transplantados por outras indicações mais frequentes como a fibrose pulmonar idiopática e a DPOC.

## Referências Bibliográficas

1. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):965-78.
2. Costa da Silva F, Jr., Afonso JE, Jr., Pego-Fernandes PM, Caramori ML, Jatene FB. Sao Paulo lung transplantation waiting list: patient characteristics and predictors of death. *Transplant Proc.* 2009;41(3):927-31.
3. Shah PD, Orens JB. Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(5):467-73.
4. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55.
5. Abecassis M, Bridges ND, Clancy CJ, Dew MA, Eldadah B, Englesbe MJ, et al. Solid-organ transplantation in older adults: current status and future research. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2608-22.
6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
7. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):459-66.
8. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):641-50.
9. Sagar R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J.* 2010;36(4):893-900.

10. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, Connolly MK, Collard HR, Leard LA, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation*. 2013;95(7):975-80.
11. Chen LJ, Chang HC, Lu LY, Tseng JC, Hu JC, Kau CK, et al. Prolonged survival after single lung transplantation for pulmonary hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *J Chin Med Assoc*. 2004;67(5):248-51.
12. Takagishi T, Ostrowski R, Alex C, Rychlik K, Pelletiere K, Tehrani R. Survival and extrapulmonary course of connective tissue disease after lung transplantation. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(6):283-9.

---

**José Eduardo Afonso Júnior**  
jeajunior@terra.com.br

# Broncoscopia nas doenças autoimunes

Luis Renato Alves<sup>1</sup>, Flávia Alvares<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doutor pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Especialista em Pneumologia e Endoscopia Respiratória pela Sociedade Brasileira de Pneumologia. Médico assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

<sup>2</sup>Mestre pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Especialista em Pneumologia e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia. Médica assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

## Introdução

As doenças autoimunes constituem um grupo heterogêneo de doenças que apresentam em comum um processo autoimune sistêmico idiopático e incluem as doenças vasculares do colágeno, as vasculites sistêmicas, a poliangeite com granulomatose (granulomatose de Wegener) e a granulomatose eosinofílica com poliangeite (síndrome de Churg-Strauss).<sup>1,2,3</sup> O sistema respiratório é frequentemente acometido nessas doenças e o tipo de comprometimento irá depender da doença autoimune de base, podendo comprometer o parênquima pulmonar, pleura, vasos pulmonares, músculos respiratórios e estrutura óssea. As doenças do colágeno que mais frequentemente comprometem o pulmão são a artrite reumatóide, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite e dermatopolimiosite, doença mista do tecido conjuntivo e síndrome de Sjögren e as principais formas de acometimento do sistema respiratório pelas doenças autoimunes são a doença intersticial difusa, hipertensão pulmonar, hemorragia alveolar difusa e o tromboembolismo pulmonar.

Além do comprometimento do sistema respiratório pela própria doença autoimune, as drogas utilizadas em seu tratamento podem propiciar quadros de toxicidade pulmonar e quadros de infecções pulmonares. Como o pulmão nas doenças autoimunes pode ser alvo de diversas e heterogêneas formas de agressão, a broncoscopia tem um papel muito importante neste grupo de patologias. Através da broncoscopia poderá obter-se material para auxiliar no diagnóstico da doença de base, no diagnóstico de mudanças na evolução da doença, assim como na investigação de quadros infecciosos associados.

## Broncoscopia nas doenças intersticiais difusas relacionadas às doenças autoimunes

O acometimento intersticial é a forma mais comum de manifestação pulmonar nas doenças colágeno vasculares e está fortemente associado a morbi mortalidade nesse grupo de patologias.<sup>4</sup> A apresentação clínica, radiológica e a patogênese da doença intersticial pulmonar associada às doenças colágeno vasculares são similares às pneumopatias intersticiais idiopáticas e podem ocorrer concomitantemente ou mesmo preceder as demais manifestações sistêmicas da doença.<sup>5,6</sup> Embora grande parte dessa forma de acometimento

ocorra cronicamente, existem casos de evolução aguda, com rápida evolução para insuficiência respiratória, condição em que é necessário um diagnóstico e instituição de tratamento precoces. Nas doenças colágeno vasculares, a forma de acometimento intersticial pulmonar mais comum é a pneumonia intersticial não específica (PINE), seguida pela pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia em organização (PO).<sup>6</sup> Embora a doença intersticial pulmonar seja uma achado frequente nesse grupo de patologias, diversas condições patológicas pulmonares como infecções, neoplasias, hemorragia alveolar e toxicidade pulmonar por drogas podem apresentar manifestações clínicas e radiológicas similares de modo que a avaliação celular e anatomopatológica é importante para auxiliar no diagnóstico diferencial dessas condições. Dessa forma, a análise do lavado broncoalveolar (LBA) e da biópsia transbrônquica tem sido avaliada em diversos estudos relacionados ao diagnóstico e prognóstico de manifestações intersticiais secundárias à essas patologias.

Estudos prévios tem mostrado que em pacientes com esclerose sistêmica (ES) e artrite reumatoide (AR), um aumento na porcentagem de neutrófilos (>3%) e eosinófilos (>2%) no LBA caracterizando uma alveolite inflamatória, estaria implicado no desenvolvimento de formas mais graves de doença intersticial manifestada por maior escore de fibrose na tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) e menores valores de capacidade vital forçada (CVF) e difusão de monóxido de carbono (DLCO), além de maior mortalidade.<sup>7,8,9</sup> No entanto, esses achados tem sido questionado em outros estudos envolvendo esse grupo de pacientes que não evidenciaram relação entre as alterações no LBA, a gravidade, e o prognóstico nas formas de acometimento intersticial, estando essas associadas especialmente ao padrão histológico e alterações tomográficas encontradas.<sup>10,11,12</sup>

Pacientes com ES e dermatopolimiosite (DM/PM) apresentam frequentemente alterações na função esofágica predispondo ao surgimento de refluxo gastroesofágico e aspiração pulmonar de conteúdo digestivo. Essas condições tem sido relacionadas ao desenvolvimento de diversas condições patológicas pulmonares em especial doença intersticial pulmonar com fibrose.<sup>13,14</sup> Embora não exista até o momento, um exame considerado padrão ouro para o diagnóstico de aspiração crônica, o achado no LBA de

**Tabela:** Frequência das manifestações respiratórias nas doenças colágeno vasculares

Tipo de Doença	PINE	PIU	PO	PIL	DAD	Hemorragia alveolar	Via aérea
Artrite Reumatóide	++	+++	++	+	+	-	+++
Esclerose sistêmica	+++	+	+	-	+	-	-
Lúpus eritematoso	++	+	+	+	++	+++	-
Dermatopolimiosite	+++	+	+++	-	++	-	-
Sd Sjogren	++	+	-	++	+	-	+
Dç mista tec. conjuntivo	++	+	+	-	-	-	-
Granulomatose de Wegener	-	-	-	-	-	+++	+++

+++ : maior frequência

+: menor frequência

- : ausência de manifestação

macrófagos xantomatosos e com pigmentos de gordura no interior são achados que sugestivos de aspiração crônica<sup>15</sup>

Pacientes com DM/PM podem apresentar acometimento intersticial pulmonar em até 60% dos casos, sendo que alguns pacientes podem evoluir com uma doença de evolução aguda levando à insuficiência respiratória e óbito.<sup>16</sup> A presença de neutrofilia no LBA tem sido associada a uma pior evolução clínica e maior gravidade na apresentação clínica da doença. Em estudos recentes envolvendo pacientes com DM/PM e anti Jo1 positivo, o aumento de linfócitos com baixa relação CD4/CD8 no LBA foram associados a uma pior evolução clínica.<sup>17,18</sup>

A pneumonia intersticial linfocítica (PIL) é uma das formas de acometimento intersticial mais comum em pacientes com Síndrome de Sjogren. Aumento na proporção de linfócitos no LBA é um achado habitual nessa forma de acometimento histológico. Nessa condição, a broncoscopia com a coleta de LBA e a biópsia transbrônquica é importante não somente para o diagnóstico como para afastar possíveis diagnósticos diferenciais como as doenças linfoproliferativas. A presença de neutrofilia é infrequente em pacientes com Sjogren.<sup>18</sup>

As recomendações atuais mostram que, embora seja um método útil para avaliar o perfil celular no acometimento intersticial em colagenoses, os dados dos estudos envolvendo LBA tem sido inespecíficos e inconsistentes para avaliar sua importância no diagnóstico, prognóstico e resposta terapêutica. Ausência de padronização na coleta e análise do LBA em alguns estudos, presença de possíveis infecções associadas, uso de medicações e aspiração crônica de conteúdo digestivo podem modificar o perfil celular, impedindo o estabelecimento adequado de uma relação entre a citologia do LBA e as diversas formas de acometimento intersticial, de modo que o LBA não deve ser utilizado rotineiramente exceto na suspeita clínica de outras condições associadas como infecções e neoplasias e sangramentos.

A biópsia transbrônquica, em geral, tem pouco valor no diagnóstico histológico do acometimento intersticial nas colagenoses devido a escassez tecidual. Os achados em geral são inespecíficos com achados de infiltrado inflamatório e focos de fibrose. Pacientes com AR e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) podem apresentar comprometimento das

pequenas vias aéreas evoluindo com quadros de bronquiloite constrictiva e bronquiolite folicular. A biópsia transbrônquica nesse caso pode revelar infiltrado inflamatório com distorção, estreitamento e fibrose peribronquiolar na bronquiolite constrictiva e hiperplasia de folículos linfóides na bronquiolite folicular.<sup>19</sup> Em formas de acometimento difuso, se necessário a realização de biópsia, deve se dar preferência à realização de biópsia cirúrgica

## Broncoscopia nas hemorragias alveolares difusas relacionadas às doenças autoimunes

A hemorragia alveolar difusa (HAD) é caracterizada pelo extravasamento generalizado de sangue dentro dos espaços alveolares, sendo a principal manifestação das vasculites pulmonares.<sup>20</sup> A apresentação clínica da HAD é muito variável, desde pacientes assintomáticos com alterações radiológicas até pacientes em insuficiência respiratória. A maioria apresenta hemoptise, mas um terço dos pacientes com HAD não apresenta este sintoma.<sup>21</sup> Os achados radiológicos são inespecíficos e mudam com a evolução da doença.

A maioria dos casos de HAD é mediada imunologicamente, estando frequentemente relacionada com vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), o LES ou com a síndrome do anticorpo anti-membrana basal glomerular.<sup>22</sup>

O diagnóstico precoce é de fundamental importância para a instituição do tratamento adequado. Entretanto, apesar dos avanços na identificação e manejo da HAD, ela permanece sendo uma condição clínica com alta morbidade e mortalidade. Devido à inespecificidade dos achados clínicos-radiológicos, exames laboratoriais (como hemograma, coagulograma, dosagem sanguínea de uréia, creatinina e auto-anticorpos, fator reumatóide, creatinquinase e exame de urina rotina) e broncoscopia com LBA são necessários para um diagnóstico mais preciso e melhor manejo dos pacientes com HAD.

Os objetivos da broncoscopia com LBA são:

- confirmar a presença de sangue intra-alveolar,
- excluir que o sangramento seja de via aérea proximal
- auxiliar na exclusão de infecção associada.

A presença de sangue intra-alveolar irá resultar em um





**Fig. 1:** Lavado Broncoalveolar em paciente com Hemorragia alveolar difusa

LBA de aparência progressivamente mais hemorrágica na análise consecutiva das alíquotas.<sup>23</sup> Com a coloração azul da Prussian do LBA centrifugado é possível realizar a contagem de macrófagos alveolares com hemossiderina. Quando a porcentagem desses macrófagos for maior que 5% do total de macrófagos alveolares, sugere HAD subaguda ou recorrente.<sup>24,25</sup> Entretanto, a porcentagem exata de macrófagos alveolares com hemossiderina necessária para diagnóstico de HAD com necessidade de tratamento urgente não está definida.<sup>26</sup> A hemossiderina é um produto da degradação da hemoglobina e aparece de 48 a 72 horas após o início do sangramento.<sup>27</sup> Dessa forma, é importante salientar que na fase inicial da HAD, o aumento do sangue no retorno do LBA precede o surgimento dos macrófagos com hemossiderina. Por outro lado, esse macrófagos podem ainda estar presentes no LBA até meses após a hemorragia alveolar ter cessado. Além disso, os macrófagos com hemossiderina não são exclusivos da HAD, podendo ser encontrados em pacientes com dano alveolar difuso.<sup>28</sup> Entre os critérios diagnósticos das vasculites pulmonares geralmente está presente a confirmação histológica de inflamação vascular no tecido biopsiado.<sup>29</sup> A biópsia pulmonar pode ser via broncoscópica (biópsia transbrônquica) ou cirúrgica. Entretanto, o material obtido da biópsia transbrônquica é pequeno e pode apresentar ruptura mecânica da arquitetura do tecido, sendo seu rendimento diagnóstico inferior, com achados histológicos frequentemente inespecíficos. Além disso, normalmente apresenta risco do procedimento superior ao seu benefício. Já a biópsia cirúrgica apresenta um rendimento maior para as vasculites pulmonares, mas também

está associada a riscos consideráveis para estes pacientes.<sup>30,31</sup>

A capilarite pulmonar é o achado histológico mais comum, sendo caracterizada por infiltração intersticial predominantemente neutrofílica, necrose fibrinóide das paredes alveolares e de capilares, associada à leucocitoclasia. Apesar da biópsia pulmonar a céu aberto confirmar o diagnóstico de HAD, geralmente ela não é capaz de identificar a sua causa.<sup>21,32</sup>

Dessa forma, há preocupação sobre a praticidade e segurança das biópsias pulmonares, sejam elas via broncoscópica, video-assistida ou cirúrgicas. Assim, novos critérios diagnósticos das vasculites pulmonares estão sendo desenvolvidos buscando a utilização apenas de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais para o estabelecimento do diagnóstico, sem a necessidade de biópsia para a análise histológica.

## Broncoscopia na visualização do acometimento respiratório das doenças autoimunes

A visualização sistemática das vias aéreas durante a realização da broncoscopia é de fundamental importância em todo exame e, na investigação de doença autoimune essa visualização pode contribuir muito para o seu diagnóstico. Na AR, as manifestações na laringe apresentam uma incidência que varia de 13 a 75%. Estas alterações incluem:<sup>33</sup>

- edema da mucosa
- miosite dos músculos da laringe,
- hiperemia e edema das aritenóides, da mucosa interaritenóide, das pregas ariepiglóticas da epiglote,
- comprometimento da mobilidade ou fixação da articulação cricoaritenóide. Em casos mais crônicos, onde há anquilose desta articulação, pode haver fixação de uma ou das duas pregas vocais em posição mediana, paramediana ou lateral,
- presença de massas inflamatórias ou nódulos reumatóides. Na laringe sua localização é submucosa e, ao nível da glote, compromete principalmente a porção posterior das pregas vocais. Seu diagnóstico pode ser realizado pela sua exérese ou pela sua punção com agulha. Histologicamente, eles são semelhantes aos outros nódulos reumatóides presentes no corpo, com áreas de necrose fibrinóide circundada por uma paliçada de macrófagos epitelióides e outras células mononucleares.<sup>34</sup>
- há ainda os nódulos vocais em bambu, que visualmente se assemelham muito a um cisto intracordal. Histologicamente essa lesão mostra áreas de granulomas lineares com necrose central circundada por macrófagos.<sup>35</sup>

(O LES também pode comprometer a laringe. Tietel et al classificou esse comprometimento em nove categorias: inflamação da mucosa, infecção, vasculite, paralisia da prega vocal, artrite cricoaritenóidea, estenose subglótica, tumor inflamatório, nódulos reumatóides e epiglotite.<sup>36</sup> A broncoscopia é de um dos principais exames na avaliação e no diagnóstico de pacientes portadores de granulomatose com poliangeite (Wegener), permitindo a visualização de

possíveis comprometimentos da via aérea, além de possibilitar a obtenção de material para diagnóstico. Entre as alterações mais frequentemente encontradas, temos: úlceras mucosas, perfuração do septo nasal anterior, edema e hiperemia de mucosa, presença de granulomas, áreas de estenose e de necrose da mucosa.<sup>37</sup> Outras doenças autoimunes como a doença mista do tecido conjuntivo, a esclerodermia e a síndrome de Sjögren também podem apresentar alterações da laringe.

## Broncoscopia na avaliação de processos infecciosos nas doenças autoimunes

Pacientes com doença autoimune apresentam uma maior incidência de infecção quando comparados à população geral, tanto por deficiência na imunidade causada pela própria doença, como pelas drogas imunomoduladoras utilizadas em seu tratamento. (A infecção mais comum de pacientes com LES é a pneumonia adquirida na comunidade, entretanto outros microorganismos podem causar infecção nestes pacientes, como micobactérias, *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovírus, aspergilos e nocardia.<sup>38</sup>

Pacientes em uso de anti-fator de necrose tumoral (TNF) apresentam maior risco de infecção por micobactérias e deverão ser investigados exaustivamente para essa infecção.<sup>39</sup> A investigação de infecção pulmonar de pacientes imunocomprometidos inclui obrigatoriamente a realização de broncoscopia para coleta de material de acordo com a suspeita clínica e fatores endêmicos locais. Assim, sugere-se que:<sup>40</sup>

- pacientes com suspeita de tuberculose ou de área endêmica para esta doença deverão ser submetidos à broncoscopia com LBA e biópsia transbrônquica, se não houver contra-indicação. O material obtido deverá ser encaminhado para análise e cultura microbiológica, baciloscopia e cultura de BAAR, PCR para tuberculose e pesquisa de galactomanana se houver suspeita de aspergilose,

- pacientes sem suspeita de tuberculose ou que não sejam provenientes de áreas endêmicas, deverão realizar broncoscopia apenas com LBA, que deverá ser encaminhado para análise e cultura microbiológica, baciloscopia e cultura de BAAR, e pesquisa de galactomanana se houver suspeita de aspergilose.

## Broncoscopia na avaliação de neoplasia nas doenças autoimunes

Vários estudos têm mostrado aumento na frequência de algumas neoplasias em pacientes com doença autoimune. Assim, pacientes com ES, LES, DM/PM apresentam uma maior incidência de neoplasia pulmonar quando comparados com a população geral.<sup>41,42</sup> Pacientes com Síndrome de Sjögren têm maior risco de desenvolver linfoma não-Hodgkin, localizado principalmente nas glândulas salivares, mas a sua localização também pode ser pulmonar.<sup>43</sup> Em um estudo de Marie et al, 17% dos pacientes portadores de DM/PM tiveram

associação com neoplasia de focos diversos sendo que em 2 dos 55 pacientes analisados (4%), a neoplasia foi primária de pulmão.<sup>44</sup> Embora a associação de neoplasias e DM/PM tenha sido maior em pacientes sem acometimento intersticial pulmonar, a broncoscopia com LBA e biópsia deve ser utilizada sempre quando houver suspeita de neoplasia pulmonar associada.

## Broncoscopia na avaliação da toxicidade pulmonar relacionada às doenças autoimunes

Diversas drogas utilizadas no tratamento das doenças autoimunes podem levar a toxicidade pulmonar, em especial o metotrexate, os anti TNF e imunossupressores como a ciclofosfamida.<sup>45</sup> O comprometimento intersticial pulmonar é a forma mais comum de toxicidade pulmonar e pode se apresentar de forma aguda ou cronicamente. Os achados clínicos e radiológicos em geral são inespecíficos, com dispnéia, tosse seca e infiltrados radiológicos de aspecto alveolar, em vidro fosco ou reticulares, inclusive com áreas de faveolamento. Histologicamente, os quadros podem apresentar-se como, edema pulmonar, pneumonia intersticial não-específica (PINE), pneumonia eosinofílica, bronquiolite obliterante, pneumonia em organização (PO), síndrome do desconforto agudo respiratório (SDRA), desencadeada por dano alveolar difuso (DAD), vasculites e doença pleural.

Os principais diagnósticos diferenciais são o acometimento intersticial pela própria doença de base e infecções.

Os achados do LBA e da biópsia transbrônquica são muitas vezes inespecíficos nessa condição e a broncoscopia deve ser realizada no intuito de se afastar infecções e lesões neoplásicas. Alguns estudos tem mostrado que a presença de linfocitose com relação CD4/CD8 reduzida e eosinofilia >25% no contexto de uso dessas drogas deve se levar à suspeita de toxicidade.<sup>46</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases: Radiographic and High-Resolution CT Findings. *RadioGraphics* 2000; 20:1623-35.
2. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Alternative Name for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63:863-64.
3. Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clinical and Experimental Immunology* 2011;164:7-10
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:229
5. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304
6. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J et al. Interstitial Lung Disease in the Connective Tissue Diseases. *Clin Chest Med* 2012;33:123-149
7. Silver RM, Miller KS, Smith EA, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990;88:470-6.

8. De Santis M, Bosello S, La Torre G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res* 2005;6:96.
9. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, et al. Subclinical pulmonary involvement in collagen vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:574–80.
10. Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1909–17.
11. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007;56:2005–12.
12. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397–405.
13. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:241-9
14. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009.1;179:408-13
15. Knauer-Fischer S, Ratjen F Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:419-22
16. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;47:614–22
17. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882–96
18. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Chyczewska E. Utility of bronchoalveolar lavage in evaluation of patients with connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2010;31:423-431
19. White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:543–66.
20. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32:587-600
21. de Prost N, Parrot A, Picard C, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 2010;35:1303-11.
22. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008;75:259-80
23. Cordier JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:310-21.
24. Perez-Arellano JL, Losa Garcia JE, Garcia Macias MC, et al. Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol* 1992;36:26-30
25. Linder J, Robbins R, Rennard S. Cytologic criteria for diffuse alveolar hemorrhage. *Acta Cytol* 1988;32:763
26. West S, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2013;52:5-13
27. Park MS. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013;74:151-162.
28. Maldonado F, Parambil JG, Yi ES, et al. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. *Eur Respir J* 2009;33:1361-6
29. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
30. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, et al. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988;19:1065-71.
31. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:315-33.
32. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010;137:1164-71
33. Hamdan AL, Saredidine D. Laryngeal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmune Dis* 2013;2013:103081
34. Kalugina Y, Petruzzelli GJ, Wojcik EM. Fine-needle aspiration of rheumatoid nodule: a case report with review of diagnostic features and difficulties. *Diagnostic Cytopathology*, 2003;28:322-24
35. Murano E, Hosako-Naito Y, Tayama N, et al. Bamboo node: Primary vocal fold lesion as evidence of auto immune disease. *Journal of Voice* 2001;15:441-50
36. Teitel AD, Mackenzie CR, Stern R, Paget SA. Laryngeal involvement in lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:203-14
37. Polychronopoulos VS, Prakash UBS, Golbin JM, et al. Airway involvement in Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:755-775.
38. Kinder BW, Freemer MM, King TE Jr, et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:2679-86
39. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 2011;124:386-394
40. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. Summary of the British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2013;68:786-7
41. Marasini B, Conciato L, Belloli L, Massarotti M. Systemic sclerosis and cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:573-578
42. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
43. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:71-74.
44. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25:1336–43.
45. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000;20:1245-59.
46. Camus PF, Foucher P, Bonniaud KA, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J Suppl*. 2001;18:93-100

---

**Luis Renato Alves**  
natoalves@hotmail.com

# Função pulmonar nas doenças autoimunes

Silvia Carla Sousa Rodrigues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doutora em Pneumologia pela Unifesp. Pneumologista assistente do ambulatório de doenças pulmonares intersticiais e coordenadora do laboratório de função pulmonar do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira.

**Título** – Papel dos testes de função pulmonar no acompanhamento dos pacientes com doenças pulmonares relacionadas a doenças auto-imunes.

O pulmão é um órgão frequentemente envolvido pelas lesões inflamatórias e/ ou fibróticas consequentes às doenças sistêmicas mediadas imunologicamente. Neste capítulo, deter-nos-emos à discussão do papel dos testes de função pulmonar para a avaliação do comprometimento pulmonar relacionado às doenças do tecido conjuntivo.

## 1. Função pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo

### 1.1. Volumes pulmonares e difusão pulmonar

O interstício pulmonar, a caixa torácica e as pequenas vias aéreas são sítios comumente envolvidos em pacientes portador--es de doenças do tecido conjuntivo (DTC), sendo os testes de função pulmonar (TFP) importantes para a detecção precoce, acompanhamento e avaliação prognóstica do envolvimento pulmonar nessas doenças.

Em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI), a mais comum alteração observada nas provas de função pulmonar são a redução dos volumes pulmonares – identificada por redução da capacidade vital (CV) e capacidade pulmonar total (CPT) – e o distúrbio de troca gasosa – identificado pela redução na difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DCO) e pela hipoxemia (inicialmente induzida pelo esforço; e nos casos mais graves, evidenciada mesmo em repouso).

Quando outros compartimentos pulmonares, tais como as pequenas vias aéreas, a circulação pulmonar ou a caixa torácica, estão comprometidos (o que pode ocorrer nas DTC), uma constelação de alterações funcionais pode ocorrer. O achado de redução desproporcional da DCO em relação aos volumes pulmonares pode significar hipertensão pulmonar ou coexistência de DPI com enfisema. Já uma redução nos volumes pulmonares com relativa preservação da DCO sugere restrição extrapulmonar (fraqueza muscular respiratória, síndrome do pulmão encolhido ou cifoescoliose).<sup>1</sup>

Não existe consenso se os TFP devem ser feitos de rotina nas DTC, em pacientes assintomáticos e sem evidência de alterações radiográficas. Porém, nas doenças que cursam com alta prevalência de DPI, como esclerose sistêmica (ES), polimiosite/ dermatomiosite e doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), ou em doenças que cursam com alta

prevalência de comprometimento da circulação pulmonar, como lúpus eritematoso sistêmico e ES, a estimativa da função pulmonar deve ser considerada mais precocemente, sobretudo, na vigência de qualquer sintoma respiratório.<sup>2</sup> Atenção especial deve ser dada aos indivíduos com valores limítrofes na primeira análise da função pulmonar, pois, no desconhecimento de medidas anteriores para comparação, não podemos descartar perda funcional e envolvimento pulmonar.

Na esclerose sistêmica, o envolvimento pulmonar é frequente e costuma ocorrer na forma de DPI, hipertensão pulmonar (HP) ou associação entre as duas condições. Devido à alta prevalência de DPI e HP em pacientes com ES, espirometria, medida da difusão pulmonar e ecocardiograma com doppler devem ser feitos anualmente, mesmo em indivíduos assintomáticos.<sup>3</sup> Na presença de anormalidades na função pulmonar, é interessante um seguimento mais frequente, a cada três ou seis meses, dependendo da gravidade das alterações.

Em pacientes com doença pulmonar intersticial associada à ES, CVF e DCO correlacionam-se com a extensão da doença na tomografia de alta resolução (TCAR) do tórax.<sup>4</sup> A presença de comprometimento intersticial  $\leq$  10% indica doença limitada; enquanto o achado de lesão intersticial  $>$  30% indica doença avançada e pior prognóstico, podendo guiar a decisão terapêutica. Indeterminação ocorre quando a extensão das lesões intersticiais situa-se entre 20 e 30%; nesses casos, CVF  $\geq$  70% e CVF  $<$  70% podem separar doença limitada de doença mais grave, respectivamente.<sup>5</sup> DCO  $<$  60% é também um marcador de doença extensa.<sup>4</sup> Alguns achados estão associados a pior prognóstico e risco de mortalidade na DPI secundária à ES: CVF  $<$  60% do previsto, DCO  $<$  40% do previsto e declínio da CVF em cinco anos.<sup>2,4</sup>

O achado de redução isolada da DCO ou difusão pulmonar desproporcionalmente reduzida em comparação aos volumes pulmonares (CVF%/DCO%  $>$  2) são sugestivas de hipertensão da artéria pulmonar (HAP) em pacientes com ES.<sup>6</sup> Um estudo, em pacientes com ES, avaliou um grupo portador de HAP e outro grupo com HP (hipertensão pulmonar) associada à DPI (HP-DPI), ambos com medidas da circulação pulmonar obtidas por cateterismo direito. Os autores observaram que os indivíduos com HP-DPI apresentam pior prognóstico e menores valores de CPT e DCO em comparação àqueles com HAP somente.<sup>7</sup>

Na polimiosite/ dermatomiosite, as provas de função

pulmonar, semelhantemente à ES, desempenham papel tanto no rastreamento quanto no seguimento de indivíduos com comprometimento pulmonar, e costumam mostrar um padrão restritivo e distúrbio de troca gasosa - redução da CV, CPT, VR e DCO. O comprometimento da força muscular respiratória também pode contribuir para a restrição.<sup>2</sup>

Em pacientes com comprometimento pulmonar pela artrite reumatoide (AR), uma mistura de achados funcionais podem ser observados (distúrbio ventilatório restritivo, obstrutivo ou misto), resultante de doença parenquimatosa difusa, doença das vias aéreas e doença pleural. O tabagismo é outro fator de confusão nesses pacientes, sendo considerado um marcador de maior risco de lesão intersticial.<sup>2</sup>

Bronquiolite constrictiva (BC) e bronquiolite folicular (BF) são comuns nas DTC, particularmente na artrite reumatoide e síndrome de Sjogren (SS), expressando-se funcionalmente como limitação ao fluxo aéreo (LFA). A BC costuma ser mais grave e mais frequentemente associada à artrite reumatoide (AR), embora também possa ser registrada na SS e, excepcionalmente, na ES. Os TFP costumam revelar LFA, caracterizada por diminuição da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital ( $VEF_1/CV$ ), podendo estar associada à hipoxemia leve ou moderada. Aprisionamento de ar e hiperinflação pulmonar, demonstrados por aumento do volume residual (VR) e da razão VR/CPT, são comuns e traduzem o comprometimento das pequenas vias aéreas. Alguns autores, no intuito de otimizar a detecção precoce da BC, sugerem que todos os pacientes com AR e dispneia aos esforços sejam submetidos à medida dos volumes pulmonares por pletismografia<sup>8</sup>. TCAR do tórax expiratória também deve ser solicitada nesses pacientes.

Nas bronquiolites, a medida da DCO costuma estar normal ou pouco alterada. Distúrbio ventilatório inespecífico na espirometria (redução proporcional da CV e  $VEF_1$ ) também pode ser observado; nesses casos, a medida da CPT por pletismografia encontra-se normal ou aumentada, e o VR frequentemente elevado.<sup>2</sup>

Um estudo recente, acompanhando o comportamento do  $VEF_1$  (após broncodilatador) nas bronquiolites confirmadas por biópsia pulmonar cirúrgica de indivíduos com DTC, observou valores de  $VEF_1$  significativamente menor (durante qualquer período do seguimento) em pacientes com BC em comparação àqueles com bronquiolite celular ou folicular, no entanto sem variação significativa durante um período de seguimento de três anos em qualquer dos grupos, independente da terapêutica utilizada. Esses achados sugerem que, em pacientes com BC secundária às DTC, o  $VEF_1$  possa durante algum tempo alcançar um platô e que talvez a história natural das bronquiolites nas DTC (seja bronquiolite constrictiva ou não) possa cursar com episódios de declínios bruscos e inesperados.<sup>9</sup>

Existem poucos estudos sobre a evolução da função pulmonar na síndrome de Sjogren, mas parece que esta doença tem curso mais benigno, com estudos de longa

duração mostrando estabilidade e até mesmo recuperação da função pulmonar.<sup>10</sup> O bom senso, no entanto, deve sempre prevalecer e em casos de dispneia progressiva aos esforços, fibrose pulmonar à TCAR do tórax e maior grau de comprometimento da função pulmonar, terapia imunossupressora pode ser considerada.

No lúpus eritematoso sistêmico (LES), o envolvimento pulmonar intersticial crônico é incomum. A pneumonite lúpica e a hemorragia alveolar difusa são formas de apresentação aguda da doença, expressando-se por grave comprometimento da troca gasosa e insuficiência respiratória aguda. A síndrome do pulmão encolhido (*shrinking lung syndrome*) é uma manifestação rara no LES, mas deve ser suspeitada em indivíduos com dispneia, redução dos volumes pulmonares e da DCO (porém com difusão corrigida para o volume alveolar normal); sendo todos estes achados associados à elevação do diafragma e ausência de outros sinais de comprometimento pulmonar na radiografia ou TCAR do tórax. A etiologia desta síndrome é incerta, podendo decorrer de neuropatia ou miopatia devido a envolvimento do nervo frênico e redução da complacência da parede torácica.<sup>11</sup>

Para o acompanhamento longitudinal da função pulmonar de pacientes com DPI secundária às DVC, é proposto o mesmo modelo usado para as outras doenças pulmonares intersticiais, ou seja, uma variação na CVF > 10% e na DCO > 15% (ambas em relação ao valor inicial)<sup>2</sup>; e nas doenças obstrutivas, uma variação no  $VEF_1$  > 10% do valor predito ou 15% do valor inicial. Variações menores devem chamar a atenção quando associadas à piora dos sintomas respiratórios e/ou progressão das lesões tomográficas.

## 1.2. Teste de caminhada e teste de exercício incremental máximo

Dos testes de campo, o teste de caminhada de 6 minutos (TCAM6) é o mais estudado, principalmente em indivíduos com ES e envolvimento pulmonar. Uma queda na saturação periférica de  $O_2$  ( $SpO_2$ ) < 89% sugere pior prognóstico em pacientes com DPI secundária à ES. Similarmente, dessaturação no oxigênio após esforço > 4% em pacientes com ES correlaciona-se com pressão sistólica de artéria pulmonar > 30 mmHg, idade avançada, maior grau de dispneia e fibrose radiográfica. A menor distância caminhada (DCAM) correlaciona-se com maior gravidade em pacientes com HAP secundária à ES de acordo com a classe funcional da WHO/NYHA.<sup>12</sup> Disfunção musculoesquelética e dor são outros fatores limitantes para pacientes com ES, o que pode comprometer a distância caminhada.<sup>13</sup> É importante salientar, no entanto, que o teste de caminhada, ou qualquer outro teste de campo, não consegue definir a patofisiologia ou as possíveis causas de redução da capacidade para o exercício, não podendo substituir o teste de exercício cardiopulmonar (TECP).

Pacientes com ES podem desenvolver intolerância aos esforços devido a envolvimento musculoesquelético, doença

pulmonar restritiva, disfunção ventricular esquerda ou vasculopatia pulmonar, e nesses casos o TECP pode ser um método sensível para detectar o(s) mecanismo(s) subjacentes à limitação ao exercício.<sup>14</sup> A redução da capacidade aeróbica é evidenciada por um menor consumo de oxigênio no pico do exercício ( $VO_2$  de pico) e por limiar de lactato precoce durante o exercício incremental. Uma elevação da razão VEM/VAC (volume do espaço morto em relação ao volume de ar corrente) e o alargamento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio ( $D(A-a)O_2$ ), também observados nesses pacientes, podem refletir alterações do epitélio alveolar causado pela alveolite, fibrose e edema pulmonar. Apesar da correlação entre os parâmetros metabólicos e de troca gasosa durante o exercício com medidas da função pulmonar obtidas em repouso – como a capacidade vital forçada (CVF) e a difusão pulmonar para o monóxido de carbono, alguns pacientes com DCO normal podem apresentar redução no  $VO_2$  pico, aumento da razão VEM/VAC e alargamento da  $D(A-a)O_2$ , o que deve corresponder ao desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão pulmonares somente demonstrados durante o exercício. Todos esses dados salientam a importância do TECP para avaliação e detecção precoce de sinais de comprometimento pulmonar na esclerose sistêmica, seja devido à fibrose intersticial, lesão vascular pulmonar ou a ambas as condições.<sup>15</sup>

Em pacientes com dispneia de natureza indeterminada, a presença de equivalente ventilatório para o  $CO_2$  (relação  $VE/VCO_2$ ) > 38 e pressão expirada do dióxido de carbono ( $PETCO_2$ ) < 30 mmHg – ambos medidos no limiar de lactato – tem alto valor para o diagnóstico de HAP em indivíduos com dispneia de natureza indeterminada. Quanto maior a elevação da relação  $VE/VCO_2$  e menor a  $PETCO_2$  pior o prognóstico desses pacientes.<sup>16</sup>

Em pacientes com ES, sem sinais de hipertensão pulmonar ao ecocardiograma e sem diagnóstico de doença pulmonar intersticial, o TECP também pode ajudar a diferenciar vasculopatia pulmonar precoce de doença cardíaca esquerda não grave. Em ambas as situações, o  $VO_2$  de pico e o  $VO_2$  no limiar de lactato encontram-se geralmente reduzidos, porém nos indivíduos com doença vascular pulmonar, observam-se redução progressiva da pressão expirada do dióxido de carbono ( $PETCO_2$ ) desde o início do exercício até o limiar de lactato e aumento do equivalente ventilatório para o  $CO_2$  (relação  $VE/VO_2$ ), o que não é observado na doença cardíaca esquerda em fase mais precoce. Vale salientar que, na miocardiopatia, o achado de redução da  $PETCO_2$  e aumento da relação  $VE/VCO_2$  refletem doença avançada, associando-se a maior risco de complicações e mortalidade.<sup>17,18,19</sup>

**Em conclusão**, comprometimento pulmonar é frequente nas DVC, e vários compartimentos podem ser afetados. Os testes de função pulmonar são importantes ferramentas para o diagnóstico, prognóstico e acompanhamento desses pacientes.

## Referências Bibliográficas

- Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *CurrRespirCare Rep*. 2012 Sep 21;1:224-232.
- Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association Guidelines for Interstitial Lung Diseases. *J BrasPneumol*. 2012;38(3):282-91.
- Pernot J, Puzenat E, Magy-Bertrand N, Manzoni P, Gondouin A, Bourdin H, Simon-Rigaud ML, Regnard J, Degano B. Detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis through partitioning of lung transfer for carbon monoxide. *Respiration*. 2012;84(6):461-8.
- Pereira CAC. Função Pulmonar nas Doenças Intersticiais. In: Salger JM, Izbicki M, Rodrigues Junior R, Rodrigues SCS (Org.). *Série Atualização e Reciclagem em Pneumologia*. Volume 1. Função Pulmonar. São Paulo. Atheneu, 2011. Capítulo 4. p. 91-102.
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54.
- Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, Desai A, Seibold JR. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):458-65.
- Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, Girgis RE. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):569-77.
- Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, Béjui-Thivolet F, Cordier JF; Grouped Etudes et de Recherches sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 2009 May; 33(5):1053-61.
- Fernández Pérez ER, Krishnamoorthy M, Brown KK, Huie TJ, Fischer A, Solomon JJ, Meehan RT, Olson AL, Achcar RD, Swigris JJ. FEV1 over time in patients with connective tissue disease-related bronchiolitis. *Respir Med*. 2013 Jun;107(6):883-9.
- Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2000 Sep;59(9):709-12.
- Vilaplana-García R, Trujillo-Santos AJ, Vera-Méndez FJ. [Shrinking lung syndrome: a rare manifestation of systemic lupus erythematosus]. *Arch Bronconeumol*. 2008 Jun;44(6):341-2.
- Pamidi S, Mehta S. Six-minute walk test in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: are we counting what counts? *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):216-8.
- Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):330-6.
- Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzias G, Hovanesyan A, Jayasinghe A, Hansen JE, Rosenkranz S, Wasserman K. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010 Dec 13;5(12):e14293.
- Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 1996 Dec;110(6):1520-5.
- Ferreira EVM. Avaliação do exercício na hipertensão arterial pulmonar. In: Yoo HHB, Arakaki JSO, Souza R (Org.). *Série Atualização e Reciclagem em Pneumologia*. Volume 2. Hipertensão Pulmonar. São Paulo. Atheneu, 2011. Capítulo 4. p. 31-44.
- Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by  $VE/VCO_2$  slope versus peak  $VO_2$  in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1004-14.

18. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, Novo G, Novo S, Di Pasquale P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO<sub>2</sub> and VE/CO<sub>2</sub> Slope. *Open Cardiovasc Med J.* 2010 May 26; 4:127-34.
  19. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2006 May 24;109(3):351-8.
- 

**Silvia Carla Sousa Rodrigues**  
rodsi@hotmail.com

# Análise de Covariância

Laura Miranda de Oliveira Caram<sup>1</sup>, Renata Ferrari<sup>2</sup>, Sergio Alberto Rupp de Paiva<sup>3</sup>, Suzana Erico Tanni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fisioterapeuta Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

<sup>2</sup>Fisioterapeuta Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

<sup>3</sup>Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

<sup>4</sup>Médica Doutora da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Análise de Covariância (ANCOVA) é uma extensão da Análise de Variância (ANOVA). Entende-se por ANOVA a comparação de médias de três ou mais grupos. Diferentemente da ANOVA, a ANCOVA pode incluir uma ou mais variáveis quantitativas que estão relacionadas ao desfecho de interesse.<sup>1,2</sup> Estas variáveis são incluídas na análise devido à influência que elas possuem sobre o desfecho e são conhecidas como covariáveis. Desse modo, quando mensuramos as covariáveis e as incluímos na ANOVA, denominamos o procedimento de análise de covariância (ou ANCOVA).<sup>3</sup> A análise de covariância apresenta como objetivos principais: melhorar o poder de uma análise estatística (reduzindo variância do erro) e “equiparar” os grupos a serem comparados.<sup>2</sup>

Segundo Field (2009), por meio do uso de covariáveis no modelo de ANCOVA, é possível eliminar variáveis não medidas que confundem os resultados, isto é, parâmetros que podem ser alterados sistematicamente com a manipulação experimental.<sup>3</sup> Uma vez que uma possível variável de confusão foi identificada, ela pode ser mensurada e entrar na análise como uma covariável. De forma semelhante à ANOVA, a ANCOVA possui as seguintes suposições: (I) a variável resposta (desfecho) deve ter distribuição normal; (II) deve existir relação linear entre a covariável e a variável resposta; (III) deve existir homogeneidade de variâncias entre os grupos e (IV) deve haver homogeneidade dos parâmetros da regressão (por exemplo, quando há uma associação significativa entre uma covariável e variável dependente em um grupo, assumi-se que existe uma associação nos outros grupos estudados; caso contrário, o modelo não é preciso e não representa todos os grupos).<sup>4</sup>

O número de covariáveis utilizado na análise de ANCOVA pode ser obtido de acordo com o seguinte cálculo: Número máximo de covariáveis = (0,10 x tamanho da amostra) – (número de grupos - 1).<sup>5</sup> Com isso nota-se que a presença de poucos grupos ou grande tamanho amostral permitem maior número de covariáveis, enquanto pequenas amostras ou grande número de grupos permitem menor número de covariáveis. Além disso, a análise da covariância tem suas aplicações classificadas em: a) auxiliar na interpretação dos dados experimentais; b) decompor a covariância total em componentes; c) controlar o erro e aumentar a precisão da

análise de dados; d) ajustar as médias dos tratamentos em função das  $y = Z\alpha + X\beta + \epsilon$ , estimar dados perdidos.<sup>6</sup>

Em geral, um modelo de análise de covariância pode ser escrito como:

onde  $Z$  contem 0's e 1's,  $\alpha$  contem  $\mu$  e parâmetros como  $\alpha_i$ ,  $\beta_j$  e  $\gamma$ , representando fatores e interações (ou outros efeitos),  $X$  contem os valores das covariáveis e  $\beta$  contem os coeficientes das covariáveis. Assim as covariáveis aparecem do lado direito como variáveis independentes.<sup>1</sup>

No contexto da fibrose cística (FC), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) é uma medida de função pulmonar conhecida por desempenhar importante papel na monitorização de pacientes.<sup>7</sup> Estudo mostrou que mulheres com FC apresentaram valores mais baixos de VEF<sub>1</sub> quando comparadas aos homens ao longo do tempo. Entretanto, a influência da idade também deve ser considerada. Dessa forma, os autores objetivaram apresentar a aplicabilidade da ANCOVA, suas suposições e a interpretação de seus resultados, por meio de um exemplo envolvendo a relação entre VEF<sub>1</sub> e gênero, considerando a idade dos pacientes como covariável. Na avaliação inicial do VEF<sub>1</sub>, as mulheres apresentaram, em média, valores significativamente maiores do que os homens (P=0,021). Entretanto, após o ajuste por idade, esta relação deixou de ser significativa (P=0,100). Esses dados ilustram a influência de uma covariável na relação entre um fator em estudo e o desfecho. Verificou-se a partir da ANCOVA, que o efeito aparente de gênero no VEF<sub>1</sub> desaparece com o ajuste para idade do paciente.<sup>6</sup>

Estudo nacional comparou os valores espirométricos de 103 pacientes asmáticos, não fumantes, com os de 108 pacientes com DPOC, tabagistas de mais de 10 anos-maço.<sup>8</sup> Os autores avaliaram os diferentes padrões espirométricos que melhor expressam a resposta ao broncodilatador na diferenciação entre asma e DPOC. Para que as variáveis fossem ajustadas, utilizou-se a análise de covariância correlacionando o diagnóstico clínico e o gênero com a resposta broncodilatadora. Em ambos os grupos, a variação absoluta do VEF<sub>1</sub> mostrou correlação inversa com a idade: R<sup>2</sup>= -0,31 (p=0,001) para asma e R<sup>2</sup>= -0,296 (p=0,002) para DPOC. Por análise de covariância, fazendo o ajuste para idade, o diagnóstico clínico e o gênero continuaram



influenciando a resposta ao broncodilatador, expressa pela variação absoluta do  $VEF_1$ .<sup>8</sup>

Estudo realizado em 2009 comparou a percepção geral do estado de saúde de fumantes ativos e ex-fumantes que participaram de um programa de cessação tabágica por um ano, confirmando a abstinência tabágica dos ex-fumantes bioquimicamente.<sup>9</sup> Os autores avaliaram as alterações na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) doze meses após a cessação do tabagismo. Foram avaliados 60 tabagistas atendidos em hospital público no período de agosto de 2006 a dezembro de 2007. O tratamento foi baseado na mudança comportamental e no uso de bupropiona associada à terapia de reposição nicotínica. A dependência nicotínica foi avaliada pelo escore de Fagerström e a abstinência foi aferida pela medida de monóxido de carbono exalado. A QVRS dos pacientes foi quantificada por meio do questionário Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). As diferenças nos escores de qualidade de vida entre ex-fumantes e fumantes ativos, doze meses após a intervenção inicial, foram analisadas por meio da análise de covariância, utilizando as seguintes covariáveis: idade, gênero e escore de Fagerström. A análise de covariância mostrou que os ex-fumantes tiveram uma melhora significativa dos domínios aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental, bem como dos componentes físico e mental sumarizados.<sup>9</sup>

Em resumo, a análise de covariância pode ser entendida como um elo de ligação entre a análise de variância e a análise de regressão linear múltipla uma vez que um dos seus principais objetivos é avaliar o efeito de uma ou mais covariáveis numa dada variável resposta, sendo que deve haver uma associação entre a covariável e a variável resposta.

## Referências Bibliográficas

1. Kutner M, Nachtsheim C, Neter J, Li W. Applied linear statistical models. The Mc Graw-Hill/ Irwin series operation and decision sciences; 2005.
2. Owen SV, Froman RD. Uses and abuses of the analysis of covariance. Res Nurs Health. 1998;2:557-62.
3. Field A. Descobrimos a Estatística usando o SPSS. Análise de Covariância, ANCOVA. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
4. Montgomery D. Design and analysis of experiments. 3ª ed. New York: Wiley; 1991.
5. Hair J, Black W, Babin B, Anderson R, Tatham R. Análise multivariada de dados. 6ª ed. Porto Alegre: Bookman; 2009.
6. Agranonik M, Machado L. Análise de covariância: uma aplicação a dados de função pulmonar, ajustados por idade. Rev HCPA. Rev HCPA. 2011;31:248-53.
7. Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. Pediatr Pulmonol. 2001;32:228-45.
8. Silvestri IC, Pereira CA, Rodrigues SC. Comparison of spirometric changes in the response to bronchodilators of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol. 2008;34:675-82.
9. Sales MP, Oliveira MI, Mattos IM, Viana CM, Pereira ED. The impact of smoking cessation on patient quality of life. J Bras Pneumol. 2009;35:436-41.

---

Laura Miranda de Oliveira Caram  
laucaram@hotmail.com



**Seretide®** xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona. **APRESENTAÇÕES:** **Seretide®** é apresentado em dois inaladores distintos: **Seretide® DISKUS** e **Seretide® SPRAY**, ambos para inalação oral apenas. **Seretide® DISKUS** é apresentado na forma de pó, lacrado em um invólucro laminado metálico, que deve ser aberto apenas quando o medicamento for usado pela primeira vez, acondicionado em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 28 ou 60 doses nas apresentações: **50/100mcg; 50/250mcg; 50/500mcg**. **Composição:** Cada dose de **Seretide® DISKUS** contém: xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50mcg de salmeterol) e propionato de fluticasona 100 mcg; 250 mcg ou 500 mcg. Excipiente: Lactose qsp 1 dose. **Seretide® SPRAY** é um aerossol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134A (sem CFC), contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses nas apresentações: **25/50mcg; 25/125mcg; 25/250mcg**. **Composição:** Cada dose de **Seretide® SPRAY** contém: xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol) e propionato de fluticasona 50 mcg; 125 mcg ou 250 mcg. Veículo: propelente HFA134A qsp 75mg. **INDICAÇÕES:** **Seretide®** está indicado no tratamento de manutenção da asma (doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar. **POSOLOGIA:** **Seretide®** deve ser utilizado regularmente, mesmo quando os pacientes estejam assintomáticos. Pacientes devem ser reavaliados regularmente para o adequado ajuste posológico e controle da asma ou DPOC. **Adultos e adolescentes acima de 12 anos: Seretide® DISKUS:** 50/100, 50/250 ou 50/500mcg - uma inalação, duas vezes ao dia. **Para o tratamento da DPOC na dose 50mcg/500mcg**, duas vezes ao dia, foi demonstrado que o **Seretide®** reduz a mortalidade por todas as causas. **Seretide® SPRAY:** 25/50, 25/125 ou 25/250mcg - duas inalações, duas vezes ao dia. **Crianças acima de 4 anos: Seretide® DISKUS:** 50/100 mcg - uma inalação, duas vezes ao dia. **Seretide® SPRAY:** 25/50 mcg - duas inalações, duas vezes ao dia. **CONTRAINDICAÇÕES:** o uso de **Seretide®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. **PRECAUÇÕES:** **Seretide®** não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nesta circunstância, deve ser utilizado um broncodilatador de ação rápida (salbutamol, por exemplo). O paciente deve ser avisado para manter sua medicação de alívio sempre disponível. O aumento do uso de agonistas de receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de curta ação para controle dos sintomas indica deterioração do controle da asma. A deterioração repentina e progressiva do controle da asma é potencialmente uma ameaça à vida e deve-se considerar aumento de corticoterapia. O tratamento com **Seretide®** não deve ser suspenso abruptamente. **Seretide®** deve ser administrado com cautela à pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e à pacientes portadores de tireotoxicose. Verificou-se um aumento da notificação de pneumonia em estudos de pacientes com DPOC que receberam salmeterol/propionato de fluticasona. Aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados. Pode ocorrer hipocalcemia transitória. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de corticoides inalatórios em altas doses por períodos prolongados, no entanto este efeito é mais frequentemente observado com o uso de corticoides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem síndrome de Cushing ou manifestações Cushingóides, supressão adrenal, retardo no crescimento de crianças e de adolescentes (crianças recebendo tratamento com corticoide inalatório a longo prazo devem ter seu crescimento monitorado), diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. Pacientes submetidos a situações de estresse ou em transferência de terapia de corticoides orais para via inalatória necessitam de cuidado especial e de monitorização regular da função adrenocortical. A suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual e pacientes podem necessitar de terapia complementar com corticoides em caso de crise. Houve relatos raros de aumento da glicemia. Foi demonstrado um aumento significativo das mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam xinafoato de salmeterol (estudo SMART). Dados desse estudo sugeriram que afro-americanos podem apresentar um risco maior de eventos respiratórios graves ou de morte ao usar xinafoato de salmeterol, em comparação a placebo. Não se sabe se isso se deve a fatores farmacogenéticos ou a outros fatores. Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento na dificuldade de respirar, após a dose. Este quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida e o uso de **Seretide®** deve ser interrompido. Foram relatadas palpitações subjetivas durante o tratamento com agonistas  $\beta_2$ , que tendem a ser transitórias e diminuir com a terapia regular. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de  $\beta$ -bloqueadores seletivos e não-seletivos deve ser evitado, a menos que existam razões suficientes para associação destes. Sob circunstâncias normais, baixas concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona são alcançadas após inalação. Portanto, é improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas. Efeitos sistêmicos, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal foram observados em pacientes sob o uso de propionato de fluticasona e ritonavir (inibidor potente do CYP3A4). Por isso, o uso concomitante com ritonavir deve ser evitado. Aconselha-se cautela ao co-administrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol), pois pode aumentar a exposição sistêmica à fluticasona. Da mesma forma pode haver aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol. Isso pode levar a um prolongamento do intervalo QTc. **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** O uso somente deve ser considerado se o benefício esperado para a mãe for maior que qualquer risco para o feto. **REAÇÕES ADVERSAS:** candidíase oral e orofaríngea, pneumonia em pacientes com DPOC, reações cutâneas de hipersensibilidade, dispnéia/broncoespasmo e reações anafiláticas, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais como hiperatividade e irritabilidade (principalmente em crianças), cefaleia, tremor, palpitação e arritmias cardíacas, como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles, disfonía, irritação em orofaringe, contusões, câibra, artralgia, angioedema e possíveis efeitos sistêmicos (ver item Precauções). **SUPERDOSAGEM:** não existem relatos de superdosagem com o uso de **Seretide®**. Os sintomas de superdosagem para o salmeterol são tremor, cefaleia, taquicardia, elevação PAS e hipocalcemia. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar à supressão temporária da função adrenal, podendo levar a uma crise adrenal aguda, principalmente em crianças. **ARMAZENAGEM:** Manter o produto na embalagem original, em temperatura inferior a 30°C. Proteger da luz e congelamento. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ. CNPJ: 33.247.743/0001-10. Indústria Brasileira. A bula completa do medicamento e outras informações estão à disposição, sob solicitação, ao Serviço de Informação Médica 0800 701 22 33 ou sim.brasil@gsk.com. Reg. MS 1.0107.0230. mBL\_seret\_diskus\_spray\_GDS30\_IP115v1 e GDS30\_IP114\_v1**

Material de divulgação exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao serviço de informação médica (DDG 08007012233 ou <http://www.sim-gsk.com.br>). Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail [farmacovigilancia@gsk.com](mailto:farmacovigilancia@gsk.com) ou através do representante do grupo de empresas GSK.

CRATIA - BR3FC011912 - JAN/13



Estrada dos Bandeirantes, 8464  
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22783-110  
CNPJ: 33247743/0001-10



# Seretide®

xinafoato de salmeterol  
propionato de fluticasona



**Seretide® é a terapia combinada que provou alcançar e manter o controle da asma definido pelo GINA.<sup>1</sup>**

**Melhora a qualidade de vida, reduz a mortalidade e a progressão da DPOC.<sup>2</sup>**

**Seretide® Diskus® é o dispositivo preferido\* dos pacientes.<sup>3</sup>**

\* Em comparação ao Turbuhaler® e Aerolizer®.

O uso de Seretide® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol).

**Referências:** 1. BATEMAN, ED, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(8): 836-44, 2004. 2. CALVERLEY, PMA, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 356(8): 775-89, 2007. 3. CANÇADO, JED, et al. Preferência dos pacientes entre dispositivos inalatórios de pó seco para tratamento da asma. *Pulmão RJ*, 13(2): 86-89, 2004.