

Doença intersticial pulmonar na esclerodermia

RONALDO ADIB KAIRALLA

O envolvimento pulmonar é bastante frequente no curso da esclerose sistêmica progressiva (ESP), doença que acomete a pele e órgãos internos, podendo manifestar-se de várias formas, principalmente como doença intersticial (DIP) ou hipertensão pulmonar (HP).⁽¹⁾ A incidência de acometimento pulmonar varia conforme a população e a metodologia utilizada para o diagnóstico, podendo chegar a até 70% de DIP e 50% de HP em estudos de autópsia.⁽²⁾ A presença de doença pulmonar é um fator determinante na qualidade de vida, morbidade e mortalidade.⁽³⁻⁴⁾ No maior estudo encontrado na literatura, envolvendo mais de 1.000 pacientes, o acometimento pulmonar foi responsável por 33% dos óbitos.⁽⁵⁾ Nos últimos anos esse tema tem sido bastante estudado sob vários aspectos. Entretanto, uma série de dúvidas persiste e no momento um extenso estudo prospectivo multicêntrico norte-americano está sendo realizado.⁽⁴⁾

A doença intersticial está mais associada à forma cutânea difusa da ESP enquanto que a hipertensão pulmonar é mais frequente na forma cutânea limitada, podendo, eventualmente, estar associadas as duas formas. O manejo adequado da DIP associada à ESP ainda é incerto. Contribui para isso o fato de que a doença é rara, poucos centros possuem uma casuística relevante com seguimento em longo prazo, a evolução é lenta, podendo ficar estável por longos períodos, além de a presença de hipertensão pulmonar ou envolvimento de outros órgãos poderem confundir-lo.⁽¹⁻³⁾ São considerados fatores de pior prognóstico para DIP: presença de auto-anticorpos antitopoisomerase (SCL-70) positivos, envolvimento cutâneo difuso, raça negra americana, sexo masculino, gravidade da doença (avaliada por tomografia computadorizada e prova de função pulmonar), curto tempo de evolução da doença sistêmica (< 5 anos) e piora funcional e radiológica no seguimento.⁽⁶⁾

Com isso, uma rotina deve ser seguida na avaliação da presença de DIP, especialmente nos casos com forma cutânea disseminada e SCL-70 po-

sitivos, procurando-se identificar os pacientes com maior risco e iniciar a terapêutica apropriada precocemente. O principal exame para identificação de DIP é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), pois as avaliações clínica, radiológica e funcional apresentam sensibilidade e especificidade menores.⁽¹⁻²⁾

Na avaliação clínica deve ser levado em conta o tempo de evolução da doença, já que os casos mais graves de DIP, na maioria das séries, aparecem nos primeiros cinco anos e, portanto, deve ser estimulada a investigação pulmonar precoce. A dispnéia, apesar de estar presente na DIP, também aparece em outras situações como: HP, artrite, miopatia, doença cutânea torácica restritiva e mau estado geral. A tosse seca, eventualmente intensa, é um sintoma mais relacionado à presença de DIP, assim como a presença de estertores crepitantes.⁽¹⁾ As alterações intersticiais intensas são facilmente identificadas na radiografia de tórax; entretanto, alterações precoces podem passar despercebidas.⁽⁷⁾ Reduções dos volumes pulmonares e da DCO são as alterações mais frequentemente encontradas na avaliação funcional. Entretanto, podem estar relacionadas a outras complicações da ESP: a redução volumétrica pode ser secundária ao envolvimento cutâneo torácico ou à miopatia, enquanto que a redução isolada da DCO habitualmente está relacionada à presença de HP.⁽¹⁻²⁾ Em termos prognósticos as alterações funcionais são marcadores importantes da evolução da DIP, tanto na avaliação inicial como na seqüencial.^(3,6)

A TCAR apresenta uma sensibilidade maior que 90% na detecção de DIP na ESP, constituindo-se no principal exame para esse diagnóstico. O padrão predominante é o de vidro fosco, o qual pode ser focal ou difuso, sendo que a presença de aspecto reticulado, em favo-de-mel ou de bronquiectasias de tração é mais rara. A correlação com a histologia mostra predomínio de pneumonia intersticial não específica (PINE) com o padrão de vidro fosco. Os outros padrões correlacionam-se com alterações fibróticas, inclusive com pneumo-

nia intersticial usual (PIU).⁽⁷⁾ Essa elevada sensibilidade pode confundir o manejo desses pacientes e a interpretação de estudos, pois não há um método simples e utilizado em larga escala para quantificar essas alterações tomográficas. São considerados indicadores de má evolução a presença de bronquiectasias de tração, e aspectos em reticulado e favo-de-mel, mas o principal marcador prognóstico é a extensão da doença na TCAR, que, combinada com a função pulmonar, melhor define a evolução da doença.⁽¹⁾

A avaliação objetiva da inflamação/fibrose pode ser feita pelo lavado broncoalveolar (LBA) ou biópsia pulmonar. Diversos estudos mostram que a presença de aumento de neutrófilos e eosinófilos no LBA correlaciona-se com a extensão da doença na TCAR. Entretanto, a importância prática dessa informação é limitada, estando restrita a protocolos de estudos. Um aspecto que merece ser investigado é a eosinofilia no LBA como um marcador de pior evolução.⁽⁸⁾ Na biópsia pulmonar, à luz da nova classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas, o padrão histológico predominante é a PINE e, bem mais raramente, o padrão PIU. Apesar de habitualmente a presença de PINE celular ser um marcador de melhor evolução, a importância prática da caracterização histológica não está definida e não é, portanto, recomendada sua realização de forma rotineira, ficando reservada para apresentações clínicas e tomográficas não habituais e suspeita de infecção ou reação a droga.⁽⁸⁾ Em termos investigacionais, o estudo histológico ainda é um campo importante, pois boa parte dos casos não pode ser classificada. Aspectos histológicos podem contribuir para melhor compreensão da patogenia. A própria caracterização da PINE, nos seus variados graus de inflamação e fibrose, ainda carece de mais estudos.⁽¹⁻²⁾

No contexto desse grande interesse pelo assunto, Jezler *et al.*⁽⁹⁾ relatam, nesta edição do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, a avaliação pulmonar inicial em 58 pacientes com ESP. Trata-se da maior casuística nacional nesse tema. Com isso, torna-se um ponto de referência para o manejo de nossos pacientes, principalmente levando-se em conta as variações étnicas observadas nas doenças auto-imunes. A presença de DIP, definida por alterações na TCAR, ocorreu em 30 pacientes (51,7%), valor um pouco abaixo ao relatado na literatura, em população com tempo médio de di-

agnóstico de ESP de 4,1 anos, o que reflete uma incidência definitiva, pois a DIP aparece habitualmente nos cinco primeiros anos da doença.⁽³⁾ Na avaliação funcional foi observada redução dos volumes e da DCO. Quando comparada com o grupo sem DIP, foram significativamente mais frequentes no grupo com DIP a presença de estertores crepitantes e SCL-70 positivo. A doença cutânea difusa também foi mais freqüente, porém, não de forma significativa. Na comparação funcional não houve diferença na DCO e no índice de dispnéia basal, porém os volumes estavam significativamente menores no grupo com DIP. Este fato sugere a presença de HP no grupo sem DIP, o que explicaria a dispnéia e a redução da DCO sem alterações intersticiais.⁽¹⁻²⁾ Na análise multivariada, o melhor marcador de presença de DIP foi a CVF < 80%, talvez por ser o que sofra menos alteração na HP, diferenciando bem os dois grupos.

Excluindo-se a incidência um pouco menor, os resultados deste estudo apresentaram-se semelhantes aos observados na literatura internacional,⁽¹⁻²⁾ mostrando que o comportamento da lesão intersticial pulmonar, numa população brasileira, é similar ao de outras populações. A diferença mais significativa foi em relação ao padrão da alteração tomográfica. Na maior parte dos trabalhos publicados predomina fortemente o padrão em vidro fosco,^(2,7) enquanto que Jezler *et al.* encontraram freqüência maior de bronquiolectasias e faveolamento, padrões que se correlacionam com pior resposta terapêutica.⁽¹⁾ Como não foi feita uma análise quantitativa, essas alterações cicatríciais podem ser focais, enquanto que o padrão em vidro fosco habitualmente é mais difuso.⁽⁷⁾

A escolha do melhor momento para iniciar e de quais drogas utilizar no tratamento da DIP associada à esclerodermia ainda é controversa.^(1,3) Um interessante algoritmo propõe que, na presença de DIP na TCAR, seja levado em conta o tipo de padrão tomográfico e a intensidade da lesão funcional. Assim, na presença de predomínio de padrão em vidro despolido, uma CVF ou DCO < 75% seria indicação de tratamento, e quando > 75% ou houver um padrão reticular predominando, o tratamento somente seria indicado se na evolução trimestral ocorresse piora funcional.⁽²⁾ Para qualquer forma de tratamento, deve ser levada em consideração a extensão das alterações funcionais e tomográficas.⁽¹⁾

Em relação às opções terapêuticas, a tendência atual é a associação de corticóide e ciclofosfamida oral ou endovenosa. Apesar de não haver um estudo definitivo, há razoáveis evidências de que essa associação resulte em ganhos funcionais, especialmente nos pacientes com padrão em vidro despolido na TCAR.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Entretanto, os efeitos em longo prazo da terapia imunossupressora ainda são incertos. Um melhor conhecimento da patogenia da lesão pulmonar pode levar a opções terapêuticas mais específicas. Nesse contexto, algumas evidências sugerem uma associação de lesão esofágica e DIP na esclerodermia.⁽¹²⁾ Assim, especial atenção deve ser dada às medidas preventivas de broncoaspiração.

RONALDO ADIB KAIRALLA

Professor Doutor da Disciplina de Pneumologia
da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(6):748-55.
2. Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Intern Med J*. 2004;34:626-38.
3. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-44.
4. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Chon Y, Elashoff R, Roth MD, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):592-600.
5. Ferri G, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):139-53.
6. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):146-50.
7. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, Colby TV, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004;232(2):560-7.
8. Bouros 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(12):1581-6.
9. Jezler S, Santiago MB, Lessa T, Araujo Neto C, Braga H, Cruz AA. Comprometimento do interstício pulmonar em portadores de Esclerose Sistêmica Progressiva (ESP): estudo de uma série de 58 casos. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):300-6.
10. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HO, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Arch Intern Med*. 2000;132(12):947-54.
11. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol*. 2002; 29(2):298-304.
12. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(4):346-54.