

Interpretação da positividade de autoanticorpos na doença pulmonar intersticial e colagenose pulmão dominante*

Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease

Daniel Antunes Silva Pereira, Alexandre de Melo Kawassaki, Bruno Guedes Baldi

Resumo

A avaliação inicial de pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) envolve primordialmente a busca ativa e detalhada por uma etiologia. A pesquisa rotineira de autoanticorpos é comum em diferentes centros e permite sugerir a presença de alguma doença do espectro reumatológico. Quando o acometimento pulmonar intersticial é a condição que permite o diagnóstico firmado de uma colagenose bem estabelecida, preenchendo os critérios clássicos, há pouco debate. Entretanto, ainda existe muita discussão sobre o significado, a relevância, a especificidade e o papel fisiopatológico da autoimunidade nos pacientes que tenham prioritariamente acometimento respiratório e apenas algum indício leve ou frustrado de colagenose. O propósito dessa revisão foi apresentar o conhecimento atual e discutir possibilidades de interpretação da positividade de autoanticorpos em pacientes com DPI que não tenham associações etiológicas inequívocas, assim como aumentar o entendimento da história natural de uma possível nova doença e descrever possíveis implicações prognósticas. Discutimos ainda a proposição de uma nova terminologia na classificação das DPIs, a colagenose pulmão dominante.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas; Autoanticorpos; Doenças do tecido conjuntivo; Autoimunidade; Diagnóstico diferencial.

Abstract

The initial evaluation of patients with interstitial lung disease (ILD) primarily involves a comprehensive, active search for the cause. Autoantibody assays, which can suggest the presence of a rheumatic disease, are routinely performed at various referral centers. When interstitial lung involvement is the condition that allows the definitive diagnosis of connective tissue disease and the classical criteria are met, there is little debate. However, there is still debate regarding the significance, relevance, specificity, and pathophysiological role of autoimmunity in patients with predominant pulmonary involvement and only mild or benign symptoms of connective tissue disease. The purpose of this article was to review the current knowledge of autoantibody positivity and to discuss its possible interpretations in patients with ILD and without clear etiologic associations, as well as to enhance the understanding of the natural history of an allegedly new disease and to describe the possible prognostic implications. We also discuss the proposition of a new term to be used in the classification of ILDs: lung-dominant connective tissue disease.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias; Autoantibodies; Connective tissue diseases; Autoimmune diseases; Diagnosis, differential.

*Trabalho realizado no Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Daniel Antunes Silva Pereira, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 26615695. E-mail: daspereira@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 21/6/2013. Aprovado, após revisão, em 13/8/2013.

Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são patologias heterogêneas que acometem o parênquima pulmonar de maneira difusa e multicompartimental, sendo caracterizadas por diferentes combinações de inflamação e fibrose, cujo entendimento tem evoluído sobremaneira nos últimos anos.⁽¹⁾ O agrupamento em padrões tomográficos e histológicos permite a classificação das DPIs em categorias, a saber, granulomatosas, linfoides, mistelânea, idiopáticas e de causas conhecidas, nas quais se incluem as colagenoses.^(1,2) Existe uma grande sobreposição radiológica, funcional e histológica entre elas, especialmente entre as duas últimas categorias.

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) apresentam uma importância expressiva entre as DPIs, e o acometimento pulmonar nesses pacientes é responsável por grande limitação funcional, que é o principal fator de mortalidade.⁽³⁾ Entretanto, outras situações determinantes de DPI podem ser observadas em pacientes com doenças reumatológicas, o que deve ser valorizado no diagnóstico diferencial: i) uma proporção razoável desses pacientes foi tabagista em alguma parte da vida; ii) várias drogas com potencial de toxicidade pulmonar são usadas no tratamento das DTC; e iii) há uma maior suscetibilidade a infecções.^(1,4) Além disso, os principais padrões de DPIs identificados nessa população podem ser muito semelhantes às formas idiopáticas.⁽²⁻¹⁰⁾

Na avaliação inicial de pacientes com sinais clínicos e tomográficos de DPI não é incomum identificar a positividade de autoanticorpos séricos.^(1,11-14) Ademais, a solicitação rotineira da pesquisa de FAN e de autoanticorpos séricos na tentativa de identificar uma DTC oculta é recomendada em diversos consensos de especialidade.^(1,10-13,15)

Desde a descrição do padrão histológico da pneumonia intersticial não específica (PINE) por Katzenstein e Fiorelli em 1994, o entendimento das pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs) e do papel das colagenoses na sua etiologia mudou.^(5,16,17) Já está bem estabelecido que as DPIs associadas às DTC apresentam melhor prognóstico que as PIIs.^(7,8) No entanto, ainda existem muitas questões em aberto, como o entendimento de pacientes portadores de DPI com FAN ou autoanticorpos séricos positivos.^(12,13) Serão elas formas frustradas de DTC, com manifestação exclusiva e/ou inicial de DPI?^(10,17,18) Esses pacientes vão evoluir para uma

DTC bem definida no seguimento?^(12,19) Existem peculiaridades prognósticas ou terapêuticas?⁽¹⁷⁾

O propósito da presente revisão foi apresentar o conhecimento atual e discutir possibilidades de interpretação da positividade de autoanticorpos em pacientes com DPI que tenham excluídas associações para sua etiologia, assim como uniformizar o reconhecimento dessas doenças, aumentar o entendimento da sua história natural e descrever as implicações prognósticas. Discutiremos ainda a proposição de uma nova terminologia na classificação das DPIs, a colagenose pulmão dominante (CPD).

DPI associada às DTC e conectivopatia não diferenciada

O debate se as PIIs são na verdade uma manifestação pulmonar de uma DTC oculta se torna ainda mais desafiador quando se leva em consideração os critérios utilizados para definição das colagenoses.^(20,21) No contexto de DPI associada à DTC, dois cenários são possíveis: aquele em que o paciente portador de uma DTC desenvolve, durante seu acompanhamento, sintomas respiratórios por um acometimento intersticial novo; ou aquele em que os sintomas respiratórios relacionados a uma DPI coincidem ou antecedem os achados clínicos e laboratoriais de doenças autoimunes.^(19,21)

Na primeira situação, quando não há dúvida da associação entre DPI e DTC, é necessário confirmar a relação causal,^(1,9,11) assim como é fundamental que sejam excluídos potenciais agentes causadores de DPI, como drogas, tabagismo ou infecção.⁽²²⁻²⁵⁾ Adicionalmente, deve-se avaliar a repercussão funcional do acometimento pulmonar e a necessidade de modificação do tratamento a partir da presença de DPI.⁽¹⁾ A biópsia pulmonar raramente está indicada nessa situação, ficando reservada para casos de apresentação atípica ou quando houver a possibilidade de outra etiologia para a DPI.^(4,18,23,26)

Na segunda situação, em que os pacientes têm acometimento pulmonar predominante, ainda sem uma DTC definida, as dificuldades aumentam bastante, principalmente em função dos critérios reumatológicos definitivos ainda não estarem estabelecidos.^(12,19,21) Historicamente, apesar de o interstício pulmonar ser um alvo importante e frequente da autoimunidade associada às DTC, o pulmão é tradicionalmente negligenciado nos critérios diagnósticos dessas patologias.^(10,12) Como

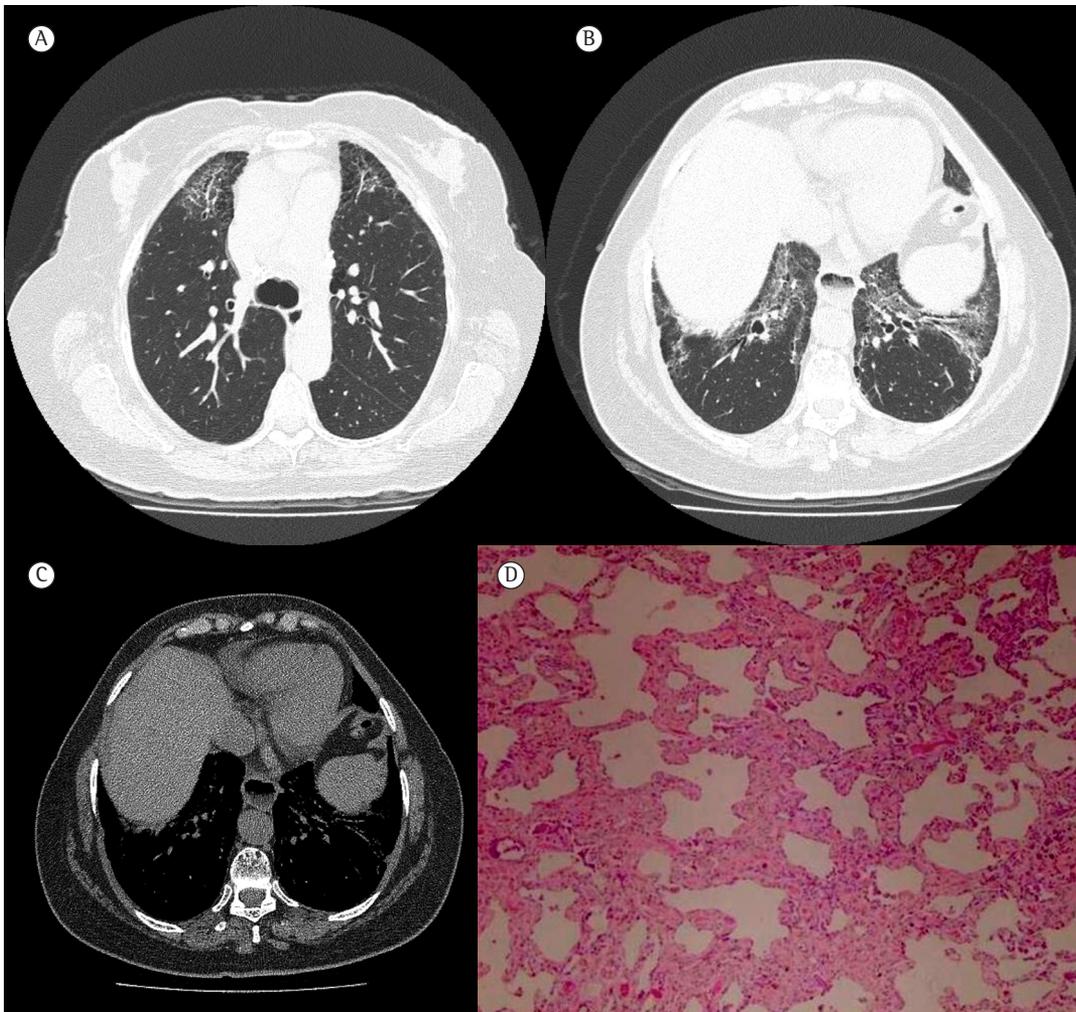


Figura 1 – Colagenose pulmão dominante. Em A, TCAR mostrando opacidades reticulares, permeadas por algumas áreas de vidro fosco, e presença de enfisema paracatricial em lobos superiores. Em B, TCAR mostrando opacidades reticulares, vidro fosco e bronquiectasias de tração de localização peribroncovascular nos lobos inferiores. Em C, TC de mediastino mostrando dilatação esofágica com nível líquido. Em D, histologia de fragmento de biópsia pulmonar a céu aberto mostrando infiltrado inflamatório em septos alveolares, compatível com o padrão de pneumonia intersticial não específica.

exemplo, tome-se o caso de uma paciente de 56 anos, que se apresentava com dispneia e tosse seca, distúrbio ventilatório restritivo moderado, fenômeno de Raynaud e telangiectasias de mãos, TCAR com padrão PINE e dilatação esofágica com nível líquido, FAN homogêneo (título: 1:1.280) e anti-Ro positivo (Figura 1). Apesar de essa paciente ter claros sinais de doença autoimune, eles não são suficientes para que se estabeleça um diagnóstico reumatológico específico, como esclerose sistêmica progressiva (ESP).⁽¹⁴⁾ Se aquela mesma paciente apresentasse ainda artrite de grandes articulações há pelo menos três

anos, poderia ser considerado o diagnóstico de conectivopatia não diferenciada (CND) pela equipe de reumatologia.⁽²⁷⁾ Assim, um acometimento pulmonar predominante não parece ser suficiente para que, na visão de vários reumatologistas, se reconheça uma etiologia autoimune.

O termo CND é utilizado para definir pacientes com DTC não classificável, e os critérios apresentados no Quadro 1 são utilizados atualmente para seu diagnóstico.⁽²⁷⁾

As principais características dos pacientes com CND são ser do sexo feminino, ter idade menor que 50 anos, apresentar FAN positivo (em

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de conectivopatia não diferenciada.^a

1. Sinais e sintomas sugestivos de doença do tecido conjuntivo, sem que preencha critérios estabelecidos para doença do tecido conjuntivo; e
2. FAN e/ou autoanticorpos positivos; e
3. Duração dos sintomas superior a três anos

^aAdaptado de Mosca et al.⁽²⁷⁾

aproximadamente 80% dos casos) e apresentar positividade de diferentes autoanticorpos, em especial o anti-Ro (anti-SSA).⁽²⁸⁻³¹⁾ Trata-se de pacientes com acometimento predominantemente articular de intensidade leve a moderada, com resolução espontânea ou com excelente resposta à prednisona.⁽³²⁾ Os principais sintomas relatados são fenômeno de Raynaud, xerofalmlia, xerostomia, dor articular e rigidez matinal. Até um terço dos pacientes pode preencher os critérios para uma DTC específica geralmente em até 2 anos após o início dos sintomas, especialmente lúpus eritematoso sistêmico; depois desse período, essa possibilidade se reduz, e a maioria persiste com o acometimento leve apresentado no início do quadro, sem preencher critérios para uma DTC específica.⁽³⁰⁻³²⁾

Nos pacientes com CND, o envolvimento extra-articular é raro, incluindo o envolvimento respiratório.⁽²⁹⁻³¹⁾ Esses achados em muito diferem do grave acometimento pulmonar visto habitualmente nos pacientes com DPI e colagenoses não classificáveis.^(13,15,33-35) Na prática pneumológica, o cuidado de pacientes com DPI que apresentam positividade de autoanticorpos, mas que não preenchem critérios para uma DTC estabelecida, nos faz perceber que a intensidade do comprometimento pulmonar nessas situações diverge sobremaneira das coortes relevantes de CND. Esse é o principal argumento de alguns autores para evitar a utilização do termo CND para se referir à DPI no contexto da positividade de autoanticorpos. Em 2010, Fischer et al. propõem o termo CPD para caracterizar pacientes com qualquer padrão conhecido de DPI (usual, não específica, linfocitária, pneumonia em organização, descamativa, entre outros) associado à presença de ao menos um autoanticorpo específico para DTC e/ou dois achados histológicos classicamente associados com acometimento pulmonar secundário a colagenose, sem contudo caracterizar uma doença reumatológica bem estabelecida ou uma etiologia alternativa para a DPI em avaliação (Quadro 2).⁽¹²⁾ Com esses critérios mais rígidos, que contemplam

achados clínicos, laboratoriais, tomográficos e histológicos, pretende-se implantar estudos que permitam o entendimento da evolução natural, prognóstico e resposta terapêutica dessa que possivelmente se trata de uma forma distinta de DPI.

Importância da positividade de autoanticorpos na avaliação dos pacientes com DPI

Nos pacientes com DPI e suspeita de DTC oculta, testes laboratoriais específicos são necessários para avaliar a presença ou não de uma doença sistêmica. Apesar de a maioria dos testes não ser altamente específica ou sensível para o diagnóstico definitivo de uma DTC, sua positividade, em conjunto com outras alterações clínicas, pode indicar, com alto grau de confiança, a presença de uma colagenose.^(3,14,36)

Homma et al. mostraram de forma pioneira a possibilidade de DPIs serem a apresentação isolada de DTC oculta ao acompanhar, por até 11 anos, 68 pacientes que, na avaliação inicial, não apresentavam qualquer aspecto clínico ou sorológico de DTC.⁽³⁷⁾ Treze (19%) desses pacientes desenvolveram uma DTC definida após uma média de 25 meses de seguimento, a saber: artrite reumatoide, em 5; dermatopolimiosites, em 5; lúpus eritematoso sistêmico, em 1; síndrome de Sjögren (SS), em 1; e síndrome de *overlap* entre colagenoses, em 1. Em comparação ao restante da coorte, observou-se que o grupo com critérios para uma determinada colagenose era mais jovem e a maioria era do sexo feminino. A creatinofosfoquinase e VHS foram os marcadores laboratoriais que distinguiram as duas populações, além de atelectasias discoides em campos pulmonares inferiores na radiografia de tórax.^(37,38) Numa época em que a disponibilidade de dosagem clínica de autoanticorpos não era realidade, esses resultados trouxeram luz sobre a possibilidade de manifestação pulmonar predominante de uma DTC oculta ou mesmo da atualmente reconhecida CPD.

Em um estudo recente, que pretendeu avaliar a prevalência de DTC oculta em todo paciente com DPI que se apresentasse com sintomatologia exclusivamente respiratória, após uma avaliação multidisciplinar cuidadosa e a obtenção de um painel estendido de autoimunidade, mostrou que 34 (29%) de 114 pacientes preenchiam critérios para DTC.⁽³⁹⁾ Entre aqueles 34, metade preenchia

Quadro 2 – Critérios provisórios para colagenose pulmão dominante.^a

1. PINE, PIU, PIL, PO e DAD (ou PID) à histologia ou TCAR; e	
2. Achados extratorácicos insuficientes para DTC definitiva	
3. DPI sem causas ou associação conhecida	
4. Quaisquer dos autoanticorpos ou ao menos 2 achados histológicos:	
Autoanticorpos	Achados histológicos
a. FAN \geq 1:320 ou FR > 60	a. Agregados linfóides com centro germinativo
b. FAN nucleolar	b. Pleurite extensa
c. anti-CCP	c. Infiltrado linfoplasmocitário proeminente
d. anti-Scl-70	d. Colágeno perivascular denso
e. anti-Ro	
f. anti-La	
g. anti-DNA _n	
h. anti-Sm	
i. anti-RNP	
j. anti-tRNA sintetase (Jo-1, PL-7, PL-12)	
k. anti-PM/Scl	
l. anticentrômero	

PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; PIL: pneumonia intersticial linfocitária; PO: pneumonia organizante; DAD: dano alveolar difuso; PID: pneumonia intersticial descamativa; DTC: doença do tecido conjuntivo; DPI: doença pulmonar intersticial; e FR: fator reumatoide. ^aAdaptado de Fischer et al.⁽¹²⁾

critérios para DTC já na primeira avaliação, e a outra metade teve seu diagnóstico fechado durante o acompanhamento, com uma incidência de 15% de colagenose nessa coorte de DPI. Os autoanticorpos mais frequentes foram o FAN, em 56%, seguido pelo fator reumatoide (FR), em 31%, e anti-Ro, em 15%. As miopatias inflamatórias estavam presentes em 50% dos casos, e o padrão histológico mais relacionado com colagenose foi o de PINE. Em uma análise independente dos dados daquele estudo, pode-se identificar que, dos pacientes que ao final da avaliação proposta não tinham qualquer associação com doença do colágeno (80 pacientes), 34 (42,5%) tinham FAN positivo (7 dos quais com título maior ou igual a 1:640) e 11 (16,3%) apresentavam padrão nucleolar, que é altamente específico para esclerose sistêmica progressiva (ESP).^(14,40) Essas características sugeririam fortemente a presença de uma DTC ainda oculta. Embora o artigo não cite quais eram os diagnósticos daqueles 80 pacientes, levando em consideração que a fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a DPI mais prevalente, torna-se curiosa essa evidência sorológica de autoimunidade nessa casuística. Apesar de a positividade isolada de autoanticorpos, na ausência de um substrato clínico de DTC, precisar ser interpretada com bastante cautela, justifica-se a sugestão das diretrizes nacionais e internacionais de se pesquisar autoanticorpos em pacientes com

doenças pulmonares parenquimatosas difusas.^(1,11) É interessante notar nos dados apresentados que as miopatias inflamatórias são etiologias que necessitam de uma rigorosa avaliação para serem diagnosticadas.^(38,41) Como essas são condições com frequente acometimento intersticial pulmonar, o reconhecimento da sua manifestação oculta implica em um alto grau de suspeição, justificando uma busca ativa por lesões descamativas em mãos e aumento sérico de enzimas musculares.

Autoanticorpos e FPI

A FPI é uma forma específica de pneumonia intersticial crônica, de etiologia incerta, limitada ao pulmão, que acomete principalmente adultos na sexta década de vida, e é associada ao padrão histológico e tomográfico de pneumonia intersticial usual (PIU).^(1,42) A teoria mais aceita para sua patogenia envolve uma interação entre agressão epitelial alveolar e apoptose, seguida por reparo mesenquimal anormal.⁽⁴³⁾ As células epiteliais lesadas adquirem um comportamento mesenquimal no processo de reparo tecidual, produzindo citocinas de padrão fibrogênico.^(1,44) Em sendo uma doença limitada ao pulmão, muito se discute sobre a presença de autoanticorpos e de manifestações clínicas ocultas de DTC nessa população. Nas diretrizes brasileiras publicadas recentemente, é descrita a positividade de FAN e FR em baixos títulos em até 25% dos pacientes.

Porém, essa positividade é considerada como sem relevância clínica, desde que excluída DTC, recomendando-se ainda a dosagem de anticorpos anticitrulina (anti-CCP) para uma eventual confirmação de artrite reumatoide em pacientes com FR positivo.⁽¹⁾ Ainda não é sabido se essa associação entre FPI e marcadores séricos de imunidade é apenas eventual ou se existe relevância fisiopatológica na identificação de autoanticorpos nesses pacientes.

Dentre as doenças reumatológicas estabelecidas, a que tem característica mais fibrosante é a ESP.⁽⁴⁵⁾ Suas manifestações cutâneas clássicas (esclerodactilia, fâcies esclerodérmica e morfeia) causam espessamento e restrição importante da pele, marcadores do acometimento fibrosante multissistêmico.⁽³⁾ A lesão pulmonar intersticial é mais relacionada com a forma limitada da doença, conhecida como CREST (acrônimo para Calcinose, fenômeno de Raynaud, Esofagopatia, eSclerodactilia e Telangiectasias). O principal padrão associado à ESP é a PINE, embora a PIU seja bastante frequente.⁽⁴⁶⁾ Em função da dificuldade de exclusão de DTC oculta na avaliação de pacientes com DPIs, Fischer et al. publicaram os achados sorológicos de pacientes com diagnóstico clínico de FPI.⁽⁴⁰⁾ De um total de 285 pacientes em que foi realizada a pesquisa de FAN, 25 apresentaram títulos superiores a 1:40 e padrão nucleolar. Dentre os vários anticorpos antinucleares presentes em pacientes com ESP, os do sistema antinucleolar (fator antinucleolar) são encontrados em 10-15%. Esse sistema é constituído por um grupo de autoanticorpos heterogêneos que causam padrão antinucleolar na imunofluorescência do FAN, tornando-se marcadores extremamente específicos dessa conectivopatia. Ao dosar nesses casos o anti-Th/To, anticorpo do sistema nucleolar muito relacionado com DPI associada à ESP, 13 dos pacientes com diagnóstico inicial de FPI apresentavam positividade para esse anticorpo, confirmando-se ESP. Nesse contexto, reforça-se a necessidade de uma avaliação sorológica detalhada para a identificação de uma DTC oculta nos pacientes com FPI, o que tem implicações terapêuticas e prognósticas.

Agregando peso a essa conclusão, foi publicado recentemente um estudo da prevalência e do significado clínico da utilização de um painel extenso de autoanticorpos em 67 pacientes com FPI.⁽⁴⁷⁾ A positividade a pelo menos um

autoanticorpo foi identificada em 22% dos pacientes, semelhante aos controles saudáveis (21%). A presença desses anticorpos não determinou diferença clínica, tomográfica, histológica ou de resposta a tratamento. Entretanto, o subgrupo de pacientes com autoanticorpos positivos apresentou uma maior sobrevida livre de transplante pulmonar. Os autores compararam ainda os pacientes FPI soropositivos (n = 15) com um grupo de pacientes com CND (n = 22), observando-se que, no grupo CND, os pacientes eram mais jovens e tinham maiores títulos de FAN.

Dessa forma, a relevância de autoanticorpos positivos em pacientes com FPI depende da presença de sinais sistêmicos de doença reumatológica, da especificidade da técnica utilizada para a pesquisa e do título e dos padrões dos autoanticorpos. A presença desses fatores poderia sugerir DTC como diagnóstico alternativo à FPI. Porém, existem estudos que reconhecem a autoimunidade na patogenia da FPI, sugerida pela identificação de autoanticorpos circulantes e pela associação direta desses com lesão epitelial pulmonar. Takahashi et al. avaliaram a positividade de autoanticorpos em 22 pacientes com FPI e os compararam a 37 indivíduos saudáveis.⁽⁴⁸⁾ Através de técnicas de imuno-histoquímica e imunoprecipitação em células de linhagem epitelial pulmonar, identificou-se no soro dos indivíduos com FPI um anticorpo que precipitava nos citoplasmas dessas células, mas não nas de linhagem mesenquimal (ovário). O estudo de espectrofotometria do imunocomplexo precipitado permitiu isolar o antígeno, uma proteína compatível com a alanil-tRNA sintetase, também conhecida como PL-12, em 50% dos pacientes com FPI. Esse anticorpo está associado a miopatias inflamatórias que acometem o interstício pulmonar, tais como a síndrome antissintetase (SAS), embora estejam presentes apenas em uma pequena parcela desses pacientes.⁽³⁸⁾ Mesmo que se considerasse um erro sistemático no diagnóstico de FPI daquela casuística, a presença desse autoanticorpo em metade da amostra agrega validade aos achados e permite concluir que, em ao menos uma parte dos pacientes com FPI, o componente de autoimunidade é relevante. Ademais, garantindo a distinção entre FPI e colagenoses, o antígeno descrito só esteve presente em menos de 5% dos pacientes com DPI-DTC em que foram realizadas as mesmas técnicas descritas.

Existe uma tendência na literatura em interpretar a presença de autoanticorpos inespecíficos ou FAN em baixos títulos em pacientes com FPI como positividade semelhante à população geral (20–30%) e geralmente sem repercussões clínicas.^(1,35,39,40,42,47,48) Entretanto, em um subgrupo de pacientes, a presença de autoimunidade associada pode ter uma repercussão no prognóstico e na resposta ao tratamento. Em se tratando de doença que, até o presente momento, carece de evidências científicas que endossem a maior parte da terapêutica disponível, identificar pacientes com estigmas de autoimunidade pode estimular inovações farmacológicas. Sem esquecer ainda da possibilidade de presença das formas frustras de doenças reumatológicas ou as formas ocultas de DTC.

Autoanticorpos e PINE idiopática

No início da década anterior, um grupo internacional de especialistas em DPIs se reuniu, com o apoio da *American Thoracic Society*, para alcançar um melhor entendimento sobre a PINE idiopática à luz do conhecimento científico da época.⁽¹⁷⁾ A metodologia adotada consistia em convidar grandes centros mundiais que cuidassem de pacientes com DPI a encaminhar casos de PINE idiopática. Os pacientes que, ao início dos sintomas pulmonares, apresentassem diagnóstico de colagenose, dentre outras etiologias, eram excluídos da análise. Os casos selecionados eram considerados idiopáticos após uma avaliação detalhada, realizada pela comissão multidisciplinar do conselho (clínicos, radiologistas e patologistas), para então serem estudadas suas características epidemiológicas, tomográficas e histológicas. Mesmo após essa detalhada análise, dos 67 casos considerados idiopáticos, 43% apresentavam FAN positivo e 23% tinham FR aumentado; fenômeno de Raynaud e artrite foram descritos em 8% e 3%, respectivamente. Os autores consideraram e confirmaram a possibilidade do acometimento intersticial pulmonar ser a manifestação inicial, ou mesmo única, de DTC; ou ainda a manifestação em pacientes com CPD. Em um relatório publicado em 2006 pelo conselho de especialistas, conclui-se que a PINE é uma forma distinta de DPI, mas pela sua possível associação com outras formas, especialmente a pneumonite de hipersensibilidade e DTC, faz-se necessária uma avaliação multidisciplinar abrangente antes de ser considerada idiopática.⁽¹⁷⁾

CPD

Partindo desse documento oficial da *American Thoracic Society*, vários autores tentaram caracterizar pacientes com histologia de PINE que preenchessem os critérios para CND, já discutidos anteriormente. Kinder et al. avaliaram se a PINE idiopática seria na realidade a manifestação pulmonar de uma doença autoimune sistêmica e, assim, a manifestação pulmonar da CND.⁽¹³⁾ Aplicando critérios próprios (considerados permissivos por incluírem achados pouco específicos para autoimunidade, como refluxo gastroesofágico e VHS), que uniam sintomas associados a DTC à evidência de inflamação sistêmica (autoanticorpos e/ou provas de atividade inflamatória), os autores identificaram, em uma população de 285 pacientes com DPI, 28 casos com tais critérios e sem outra etiologia aparente. A maioria era do sexo feminino, com idade menor que 50 anos, com queixas mais frequentes de artralgia, edema articular, fenômeno de Raynaud e disfagia que os pacientes sem critérios para CND. Com exceção de baqueteamento digital, mais prevalente naqueles com a forma idiopática (26 vs. 7%), não havia outras diferenças entre os grupos em relação ao exame físico. Na tomografia, vidro fosco e consolidações eram mais frequentes no grupo CND, enquanto, nos portadores de PII, o faveolamento era mais frequente (mais compatível com o padrão PIU). Na análise histológica, a maioria dos pacientes com CND apresentava padrão PINE, enquanto, no grupo PII, esse padrão foi raramente encontrado. O padrão PIU na patologia se associava positivamente com o diagnóstico de PII (OR = 111) e negativamente com CND (OR = 0,009). Os autores concluem que o padrão PINE associa-se fortemente a pacientes com sintomas de colagenose, especialmente Raynaud, artralgia e manifestações gastrointestinais, quando associados a autoanticorpos séricos positivos. Sugere-se que critérios para CND nesse contexto seja um preditor de PINE, de forma que esse padrão seria, na verdade, uma manifestação de autoimunidade sistêmica no pulmão.⁽¹³⁾ Suda et al.⁽⁴⁹⁾ avaliaram 47 pacientes com PINE idiopática, sendo identificados 22 casos de CND (47%) quando aplicados os mesmos critérios utilizados por Kinder et al.,⁽¹³⁾ comparando-os aos que não cumpriam tais critérios. Além de encontrar características clínico-laboratoriais muito semelhantes aos do estudo anterior, foi demonstrado que casos considerados idiopáticos

apresentavam uma maior mortalidade, assim como uma sobrevida em 5 anos estimada em 58%, comparada a 100% naqueles com CND. Foi sugerido, pela primeira vez, que o prognóstico desses pacientes segue o padrão dos de outros pacientes com DPI-DTC, apresentando melhor evolução.

Por outro lado, em outro estudo recente com proposta de inclusão mais restritiva, de 200 pacientes com DPI, 63 (32%) preenchiem os critérios de autoimunidade sugerido pelos autores, e 58 (29%) preenchiem critérios de FPI.⁽³⁵⁾ O principal padrão tomográfico identificado no grupo autoimunidade foi de PIU (62%), havendo uma boa correlação com a histologia. Não houve diferenças na sobrevida em relação aos pacientes com FPI, e ambos tinham uma pior evolução que os indivíduos com DTC estabelecida. Outro estudo de aplicação de critérios mais restritos (apenas sintomas e autoanticorpos específicos para doença do colágeno) avaliou sua acurácia em prever PINE.⁽³⁴⁾ Partindo-se de 100 pacientes que apresentavam PINE ou PIU em biópsia cirúrgica, a CPD esteve presente em 21 deles, o que significou 31% de todas as PINE e apenas 13% das PIU. Dessa forma, esses critérios restritos tinham três vezes mais chance de se associar à PINE na histologia, com sensibilidade de 31% e especificidade de 88%. Uma acurácia fraca em prever tal padrão decorre do fato de que, muito possivelmente, a CPD pode se associar a quaisquer dos padrões de pneumopatia intersticial conhecidos.

Esses dois últimos estudos^(34,35) parecem caracterizar uma população distinta das de Kinder et al.⁽¹³⁾ e Suda et al.⁽⁴⁹⁾ Seria essa distinção explicada unicamente pela diferença de amostragem? Esses pacientes apresentam mesmo CND e os critérios da reumatologia irão se aplicar nesse contexto de doença intersticial predominante?^(35,50) Se, no começo do reconhecimento dessa associação, a PINE configurava o padrão mais prevalente, dados relevantes sugerem que, se há casos de doença intersticial que sejam uma manifestação predominantemente pulmonar de autoimunidade sistêmica, os padrões de resposta a injúria epitelial são, de fato, variados. Isso dificulta a utilização de classificações ou rótulos de outras especialidades, tais como o de CND, se não por já serem cristalizados, ao menos por sua distinção clínico-epidemiológica, já descrita no presente artigo. É dentro desse contexto que surge a

proposta do termo CPD, contribuindo para uma distinção desses pacientes àqueles com CND de acometimento articular predominante, e permitindo uma padronização de critérios na comunidade científica pneumológica que permita caracterizar melhor esses pacientes. O Quadro 2 descreve critérios bem restritivos para o diagnóstico de CPD, dentre os quais se valorizam autoanticorpos mais específicos para DTC ou ainda títulos mais altos de marcadores muito sensíveis de autoimunidade. Além disso, exige-se a exclusão de outras etiologias para a DPI ou mesmo de DTC bem estabelecida. Seu grande diferencial, contudo, é reconhecer a possibilidade de outros padrões clássicos além da PINE e permitir a inclusão de achados histológicos que sugerem um acometimento pulmonar secundário a colagenose. Na Figura 1, apresentamos aspectos tomográficos e histológicos de uma paciente com CPD após 6 anos de seguimento sem preencher os critérios para DTC.

DTC oculta

É evidente a dificuldade em estabelecer uma distinção entre a DPI associada à colagenose estabelecida e as formas frustras de DTC. A base da classificação das doenças reumatológicas é a utilização de critérios clínicos de sociedades internacionais de reumatologia, especialmente a americana. A principal crítica da utilização desses critérios é que muitas vezes eles não representam a realidade clínica.⁽¹⁹⁾ Algumas formas frustras de DTC podem ser destacadas, como a ESP *sine sclero* e a dermatomiosite amiopática, que se caracterizam por não apresentarem os achados clínicos que caracterizam primariamente as doenças às quais elas se relacionam.^(36,38,51,52) Os diferentes critérios utilizados pelos estudos de CPD apresentados anteriormente não escapam dessa crítica, podendo-se muitas vezes se caracterizar como uma DTC não manifesta ou oculta.

Passemos a discutir então as principais doenças reumatológicas que podem se apresentar de maneira frustra como uma DPI, as quais poderiam se passar por CPD na falta de um alto grau de suspeita clínica. Fischer et al. avaliaram 37 pacientes com clínica sugestiva de SAS, todos com FAN e anti-Jo-1 negativos. Para provar a hipótese de que a SAS é uma causa não reconhecida de DPI, esses pacientes foram submetidos a um painel de anticorpos anti-tRNA sintetase mais amplo, e 9 (24%) apresentaram positividade para anti-

PL-7 ou anti-PL-12.⁽⁴¹⁾ Em situações com grande suspeita clínica, o diagnóstico provisório de SAS pode ser considerado naqueles com fenômeno de Raynaud, descamação lateral dos dedos das mãos (mãos de mecânico), artrite, pápulas de Gottron e fibrose pulmonar, mesmo com FAN e anti-Jo-1 negativos. Portanto, a inclusão da pesquisa de outros anticorpos anti-tRNA sintetase, basicamente anti-PL-7 e anti-PL-12, amplia a possibilidade do diagnóstico de DTC oculta.^(39,53)

Em outro estudo, 38 pacientes com DPI e síndrome *sicca* (ceratoconjuntivite seca ou xerostomia) ou níveis anormais de autoanticorpos associados à SS (anti-Ro e anti-La) foram submetidos à biópsia labial de glândulas salivares.⁽⁵⁴⁾ Nenhum dos pacientes apresentava critérios suficientes para o diagnóstico de uma colagenose até a indicação da biópsia. Treze pacientes (34%) apresentaram sialoadenite crônica, o que, associado à presença de síndrome *sicca*, permite o diagnóstico de SS.⁽⁵⁵⁾ Três desses pacientes apresentavam FAN, FR, anti-Ro e anti-La negativos, o que reforça a possibilidade de DTC mesmo na ausência de autoanticorpos.

Percebem-se, assim, as dificuldades e a importância da identificação de pacientes com DPI que apresentem associadamente DTC. A investigação de uma DTC oculta ou inicial deve ser considerada em todo paciente com DPI, diminuindo assim o diagnóstico de PII, que reflete na implicação prognóstica e terapêutica. Recomenda-se uma avaliação multidisciplinar envolvendo pneumologistas, radiologistas, patologistas e reumatologistas, contornando a fragilidade dos critérios estabelecidos e a indisponibilidade de autoanticorpos.

Como então devem ser avaliados os pacientes com DPI quanto à presença de aspectos relacionados a doenças reumatológicas? No Quadro 3, apresentamos os principais aspectos clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos para uma busca ativa de pacientes com sobreposição de DPI e DTC. A presença de FAN positivo em títulos ≥ 320 sugere fortemente a associação com doença reumatológica, mas, como qualquer outro autoanticorpo, perde especificidade isoladamente, a menos que alguns padrões de imunofluorescência muito específicos sejam encontrados, como o nucleolar, centromérico e citoplasmático.⁽⁵⁶⁾ O exame das mãos deve ser realizado rotineiramente para identificar alterações sugestivas de doença reumatológica.

Mãos de mecânico e pápulas de Gottron se associam com miopatias inflamatórias e SAS.⁽³⁾ Esclerodactilia, fenômeno de Raynaud, cicatrizes digitais puntiformes periungueais e úlceras em pontas de dedos sugerem ESP, cuja forma *sine sclero* prescinde apenas da esclerodactilia, mantendo-se os outros achados descritos.^(3,51,52) A capilaroscopia subungueal consiste em avaliar o acometimento microvascular, muito frequente na ESP, dermatopolimiosites e doença mista do tecido conjuntivo.⁽³⁶⁾

Qual a importância dessa discussão? Há alguma vantagem na identificação de aspectos reumatológicos em pacientes com DPI?

A busca por sinais de colagenose em pacientes com DPI tem objetivos variados.⁽¹²⁾ Inicialmente, identificar uma DTC permite ao paciente entender melhor seu problema de saúde e permite ao profissional de saúde buscar lesões em outros órgãos que também possam ser acometidos pela autoimunidade sistêmica.⁽¹²⁾ Através da padronização de critérios, estudos epidemiológicos mais reprodutíveis podem ser realizados, permitindo o entendimento da história natural e do prognóstico da doença em questão. Em relação ao tratamento das DPIs, apenas recentemente foram obtidos dados robustos quanto ao benefício e à futilidade de certas drogas.^(19,42) Na DPI associada à ESP, o uso de ciclofosfamida por 12 meses, seguida de manutenção com azatioprina ou micofenolato reduz a velocidade da piora funcional.^(57,58) Em relação à CPD, não se sabe qual a resposta terapêutica nesses pacientes; se é semelhante à refratariedade da FPI ou à estabilidade da ESP, ou ainda se há a possibilidade de resolução parcial ou completa.

Outro ponto importante é o prognóstico. A maioria dos estudos demonstra que o prognóstico das DPIs associadas às colagenoses é melhor do que o das formas idiopáticas. Park et al.⁽⁷⁾ demonstraram que o grupo de pacientes com DPI-DTC tinham melhor sobrevida que o grupo com PII, e os grupos com PINE-DTC, PINE idiopática e PIU-DTC tinham um prognóstico semelhante entre si. O pior prognóstico foi demonstrado para aqueles com FPI. Os autores concluíram que a DPI associada à DTC apresentava um melhor

Quadro 3 – Aspectos que sugerem a presença de doença do tecido conjuntivo como etiologia da doença pulmonar intersticial.

Aspectos	Características/resultados	
Demográficos	Sexo feminino Idade < 50 anos	
Sintomas	Mão muda de cor no frio (fenômeno de Raynaud) Xeroftalmia/xerostomia Artralgia/artrite/edema articular Refluxo gastroesofágico	
Exame físico das mãos	Fenômeno de Raynaud Descamação lateral dos dedos (“mãos de mecânico”) Telangiectasias Esclerodactilia Espessamento interfalangiano Pápulas de Gottron	
Exame físico geral	Hiperemia ocular Fotossensibilidade Baqueteamento digital Esclerose cutânea Artrite	
Exames complementares		Diagnósticos possíveis
FAN	Título \geq 320 Nucleolar/centromérico Nuclear homogêneo Nuclear pontilhado Citoplasmático	Sugere fortemente DTC ESP LES, ESP, hepatite autoimune LES, ESP, DMTC, SS PM/DM, SS, LES, cirrose biliar primária, ESP
FR, anti-CCP		AR
Anti-Ro (SSA), Anti-La (SSB)		Muito sensíveis; SS, AR, ESP, CND
Anti-RNP		DMTC
Anti-Scl-70		ESP (forma difusa)
Anti-DNA, Anti-Sm		LES
Antissintetases (Jo-1, PL7, PL12, etc.)		PM/DM, SAS
Capilaroscopia subungueal	Qualquer padrão de alteração microvascular	Raynaud, SD, inconclusivo
Esofagograma baritado	Dismotilidade esofágica	
TCAR de tórax	Padrões clássicos Padrões atípicos ou mistos Faveolamento cístico Dilatação esofágica difusa Nível líquido esofágico Derrame pleural e pericárdico Dilatação tronco-pulmonar	PINE, PIL, PO, PID Requer realização de biópsia Sugere AR Serosites Sugere HP, porém é pouco específico
Histologia	Agregados linfóides e centro germinativo Pleurite extensa Infiltrado linfoplasmocitário proeminente Colágeno perivascular denso	

AR: artrite reumatoide; CND: conectivopatia não diferenciada; CPD: colagenose pulmão dominante; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; PM/DM: polimiosite/dermatomiosite; DTC: doença do tecido conjuntivo; ESP: esclerose sistêmica progressiva; FR: fator reumatoide; LES: lúpus eritematoso sistêmico; PID: pneumonia intersticial descamativa; PIL: pneumonia intersticial linfocitária; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; PO: pneumonia organizante; SAS: síndrome antissintetase; SS: síndrome de Sjögren; SD: escleroderma/dermatomiosite; e HP: hipertensão pulmonar.

prognóstico, mesmo para a forma PIU, o que justifica a busca constante por DTC oculta ou mesmo formas frustras, como a CPD. Suda et al. demonstraram que os pacientes com PINE e CPD apresentam uma melhor sobrevida em 5 anos do que aqueles com PINE idiopática.⁽⁴⁹⁾ Em outro estudo, em que foram aplicados os critérios de CPD, a proporção de pacientes com PIU na avaliação histológica pulmonar foi muito superior que a de aqueles com PINE e, apesar da baixa mortalidade na população estudada, sua sobrevida foi superior comparada àqueles com FPI.⁽³⁵⁾ Por outro lado, tais resultados não foram reproduzidos em outra casuística que também adotou critérios restritos.⁽³⁴⁾

Portanto, ainda faltam estudos prospectivos para se estabelecer o real prognóstico e a melhor estratégia terapêutica para os pacientes com CPD.

Considerações finais

A avaliação inicial de pacientes com DPI envolve a busca ativa e detalhada por uma etiologia. A pesquisa rotineira de autoanticorpos permite o diagnóstico de alguma doença de espectro reumatológico, desde a frustra CND até uma DTC estabelecida. Entretanto, a interpretação da positividade exige muita cautela, não se podendo esquecer que se trata de exames laboratoriais com acurácia muitas vezes limitada. A positividade desse tipo de teste na população geral, suas dificuldades técnicas e erros analíticos são característicos. Portanto, o diagnóstico ou a suspeição da presença de colagenoses deverá se associar à presença de sinais e sintomas característicos dessas doenças.

A CPD e a CND são frequentemente tratadas como sinônimos. Entretanto, casuísticas de CND caracterizam pacientes com pouca morbidade articular e praticamente sem acometimento pulmonar. As casuísticas de pacientes com doença respiratória predominante que usaram o termo CND optaram por critérios muito pouco específicos e distintos entre si. Apesar de dados conflitantes, de terminologias diferentes, de critérios de inclusão variáveis e de visões distintas sobre a mesma questão, os pacientes com CPD parecem se tratar de uma população distinta de DPI. A hipótese de que o pulmão seja o órgão com acometimento predominante de autoimunidade sistêmica nesses casos já é mais sólida. Apesar de essa hipótese ter surgido a partir do estudo da PINE idiopática, percebe-se que outros padrões de DPI podem estar associados. O sistema imunológico

é bastante complexo e ainda conhecemos muito pouco sobre a orquestração da distinção entre *self* e *non-self*, seja na imunidade inata, seja na adquirida. Como explicar que, em pacientes com FPI, tenha sido identificado um anticorpo contra antígeno tão específico para doença reumatológica quanto o PL-12, tendo em vista que aquela doença é francamente fibrosante e pobremente celular? Como interpretar que pacientes com DTC estabelecida possam ter características prognósticas distintas das dos pacientes com CPD?

Muitas perguntas ainda precisam ser respondidas e muitas outras surgirão. Entretanto, precisamos extrapolar esse conhecimento para a prática diária atual. Na abordagem das DPIs, é fundamental considerar a presença de DTC como agente etiológico. Deve-se procurar ativamente manifestações extrapulmonares, como fenômeno de Raynaud, artralgia, sintomas secos e sintomas gastrintestinais. Deve-se realizar como rotina a pesquisa de anticorpos reumatológicos, como FAN, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, anti-DNA, anti-Scl-70, FR, anti-CCP, e antissintetases (especialmente anti-Jo-1, uma vez que os outros estão restritos aos EUA). Na pesquisa negativa na presença de alta suspeição clínica para DTC, deve ser considerada uma nova dosagem pela possibilidade de formas frustras.^(14,56) E, quando positiva, não se deve desconsiderar o fato de poder se tratar de uma associação falsa com um significado clínico indeterminado, explicado pela considerável sensibilidade de alguns desses testes. O contexto clínico, os títulos, os padrões e quais autoanticorpos estão alterados serão fatores que irão contribuir conjuntamente para a relevância do resultado positivo.

Finalmente, advogamos não apenas uma abordagem multidisciplinar nos pacientes com CPD, mas também sugerimos defini-la como um fenótipo distinto e como uma classificação de doença, para a qual implicações prognósticas, terapêuticas e biopatológicas possam ser testadas no futuro.

Referências

1. 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 Bras Pneumol.* 2012;38(3):282-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002> PMID:22782597
2. Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung

- disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol.* 2008;34(9):715-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000900013> PMID:18982210
3. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2008;31(1):11-20. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060107> PMID:18166591
 4. 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(4):882-96. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00152607> PMID:19336591
 5. de Lauretis A, Veerarraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis.* 2011;8(1):53-82. PMID:21339375
 6. 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. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2572> PMID:19255290
 7. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705-11. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200607-9120C> PMID:17218621
 8. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1410-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200204-3730C> PMID:12615630
 9. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging.* 2009;24(4):299-309. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181c1acec> PMID:19935226
 10. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28(5):893-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101506> PMID:17074915
 11. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01> PMID:11790668
 12. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194> PMID:20682528 PMID:PMC3662187
 13. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2200C> PMID:17556720 PMID:PMC1994238
 14. Papis SA, Kagouridis K, Bouros D. Serologic evaluation in idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):433-40. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283560840> PMID:22699420
 15. Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, Girelli F, Gurioli C, Casoni G, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J.* 2011;38(2):384-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00094910> PMID:21273390
 16. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199402000-00003> PMID:8291652
 17. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-47. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(2):211. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-1685OC> PMID:18388353
 18. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol.* 2009;62(5):387-401. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2008.059782> PMID:19398592 PMID:PMC2668105
 19. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61079-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61079-4)
 20. Coletta EN. Padrões histológicos dos processos infiltrativos difusos em colagenoses. *J Pneumol.* 1997;23(4):197-207.
 21. Fischer A. Interstitial lung disease: a rheumatologist's perspective. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(2):95-9. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819b715d> PMID:19265357
 22. Rodrigues SC, Rodrigues MM, Colleta EN, Rocha NS, Pereira CA. Respiratory bronchitis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol.* 2004;30(6):574-80.
 23. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):123-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2012.01.004> PMID:22365251
 24. Reichert J, Reichert A, Bendhack LI, Noronha E. Pneumonite intersticial em paciente sob tratamento com leflunomide: toxicidade da droga? *J Pneumol.* 2003;29(6):395-400. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000600013>
 25. Dias OM, Pereira DA, Abensur A, Rodrigo K, Ronaldo A, Carvalho CR, et al. Pneumonite intersticial aguda induzida por adalimumabe em paciente com artrite reumatoide: relato de caso. *J Bras Pneumol.* 2013. [epub ahead of print]. PMID:23670508
 26. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):369-78. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985609> PMID:17764055
 27. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):73-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.005> PMID:22424194
 28. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980;23(3):341-3. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780230312> PMID:7362686
 29. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus.* 1998;7(2):95-100. <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919787> PMID:9541093

30. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P, et al. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(8):915-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1175-2> PMID:19390908
31. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):313-20. PMID:12846049
32. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev*. 2006;6(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.03.004> PMID:17110308
33. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*. 2010;188(2):143-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9226-7> PMID:20069430 PMID:PMC2837880
34. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2012;39(3):661-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174910> PMID:21920896
35. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011;140(5):1292-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662> PMID:21565966 PMID:PMC3205845
36. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(Suppl 4):iv43-6. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1310> PMID:16980724
37. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, Kusaka H, Munakata M, Kawakami Y, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration*. 1995;62(5):248-51. <http://dx.doi.org/10.1159/000196457> PMID:8560090
38. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):100-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100015> PMID:21390438 PMID:PMC3676869
39. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med*. 2009;103(8):1152-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.009> PMID:19304475
40. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1600-5. PMID:16783860
41. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009;103(11):1719-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.001> PMID:19497723 PMID:PMC2857337
42. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL> PMID:21471066
43. Barbas-Filho JV, Ferreira MA, Sesso A, Kairalla RA, Carvalho CR, Capelozzi VL. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IFP)/usual interstitial pneumonia (UIP). *J Clin Pathol*. 2001;54(2):132-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.54.2.132> PMID:11215282 PMID:PMC1731356
44. Gonçalves JJ, Leão LE, Ferreira RG, Oliveira R, Ota LH, dos Santos RS. Semiquantitative analysis of surgical biopsies of distinct lung lobes of patients with usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(7):676-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000700009> PMID:19669006
45. Jezler SF, Santiago MB, Andrade TL, Araujo Neto C, Braga, H, Cruz AA. Interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis: a study of 58 cases. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):300-6.
46. Parra ER, Otani LH, de Carvalho EF, Ab'Saber A, Capelozzi VL. Systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia: histomorphometric differences in lung biopsies. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):529-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000600006> PMID:19618033
47. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, Elicker B, Ryerson CJ, Katsumoto TR, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(2):249-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.018> PMID:23186614
48. Takahashi T, Wada I, Ohtsuka Y, Munakata M, Homma Y, Kuroki Y. Autoantibody to alanyl-tRNA synthetase in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2007;12(5):642-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01140.x> PMID:17875050
49. Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med*. 2010;104(10):1527-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.022> PMID:20483576
50. Pereira DA, Dias OM, Almeida GE, Araujo MS, Kawano-Dourado L, Kairalla RA, et al. Features of a Brazilian cohort of patients with lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD). Progress in Connective Tissue Disease Related to Interstitial Lung Disease. American Thoracic Society International Conference. 2013 May 1; Philadelphia, USA. p. A2928.
51. Kairalla RA. Interstitial lung disease in scleroderma. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):i-iii.
52. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Yoshinari NH, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis sine scleroderma: distinct features in a large Brazilian cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1520-4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket163> PMID:23661427
53. Castelino FV, Goldberg H, Dellaripa PF. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):489-93. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq233> PMID:20685802
54. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2009;136(4):1072-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2839> PMID:19429722 PMID:PMC3662204
55. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 1996;154(3 Pt 1):794-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.154.3.8810621> PMID:8810621
56. Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.08.003> PMID:17967730
57. 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;354(25):2655-66. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055120> PMID:16790698
58. 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(5):640-6. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121043> PMID:23457378 PMCID:PMC3676865

Sobre os autores

Daniel Antunes Silva Pereira

Médico Colaborador. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Alexandre de Melo Kawassaki

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP – e Pneumologista. Hospital Nove de Julho; São Paulo (SP) Brasil.

Bruno Guedes Baldi

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.