



Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo

Karin Mueller Storrer¹ , Carolina de Souza Müller¹ ,
Maxwell Cássio de Albuquerque Pessoa¹ , Carlos Alberto de Castro Pereira² 

1. Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 22 março de 2023.

Aprovado: 22 novembro 2023.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

RESUMO

Doença pulmonar intersticial associada à doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) representa um grupo de distúrbios autoimunes sistêmicos caracterizados por disfunção de órgãos imunomediada. Esclerose sistêmica, artrite reumatoide, miosite inflamatória idiopática e síndrome de Sjögren são as DTC mais comuns que apresentam acometimento pulmonar, bem como pneumonia intersticial com achados autoimunes. A frequência de DPI-DTC varia de acordo com o tipo de DTC, mas a incidência total é de 15%, causando um impacto importante na morbidade e mortalidade. A decisão sobre qual paciente com DTC deve ser investigado para DPI não é clara para muitas DTC. Além disso, o espectro clínico pode variar desde achados assintomáticos em exames de imagem até insuficiência respiratória e morte. Parte significativa dos pacientes apresentará doença mais grave e progressiva, e, para esses pacientes, imunossupressão com corticosteroides e medicamentos citotóxicos são a base do tratamento farmacológico. Nesta revisão, resumimos a abordagem do diagnóstico e tratamento de DPI-DTC, destacando os recentes avanços na terapêutica para as diversas formas de DTC.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Doenças do colágeno; Escleroderma sistêmico; Artrite reumatoide; Miosite; Terapêutica.

INTRODUÇÃO

Um grupo de doenças autoimunes sistêmicas conhecidas como doenças do tecido conjuntivo (DTC) é definido comprometimento sistêmico imunomediado. Todas as DTC têm chance de evoluir para doença pulmonar intersticial (DPI), mas alguns indivíduos têm maior risco de desenvolvê-la, como aqueles com esclerose sistêmica (ES), artrite reumatoide (AR), miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), Síndrome de Sjögren (SS), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES).⁽¹⁾ Em alguns casos, um diagnóstico definitivo de DTC não é possível, apesar de alguns achados clínicos e laboratoriais sugestivos. Isso é chamado de pneumonia intersticial com achados autoimunes (PIAA). A principal hipótese para a patogênese da DPI-DTC é a de que a fibrose é precedida por um processo imunomediado que apresenta características distintas na ES, AR, MII e SS.⁽²⁾

Pacientes com DPI-DTC com CVF e/ou DL_{co} reduzidas e sinais de fibrose na TCAR apresentam pior prognóstico do que aqueles com DTC sem DPI. O conhecimento sobre DPI influencia as escolhas de tratamento e orienta a vigilância. No entanto, com exceção dos pacientes com ES, nos quais a TCAR deve ser realizada no momento do diagnóstico, não está bem estabelecido quais pacientes com DTC devem ser rastreados para DPI. Além disso, a TCAR pode auxiliar na determinação da extensão e gravidade da doença, pois a presença de bronquiectasias e faveolamento está associada a um maior risco de progressão.⁽³⁾ Outra decisão difícil é como os pacientes devem ser monitorados, em quais casos a DPI deve ser tratada e em quem a terapia deve ser descontinuada.

O manejo da DPI-DTC é o tema principal desta revisão. Portanto, o tratamento de comorbidades como hipertensão pulmonar, refluxo gastroesofágico, doenças das vias aéreas e a saúde óssea não serão abordadas.

DPI ASSOCIADA À ES

A ES é caracterizada por autoimunidade, vasculopatia e fibrose e pode estar associada a uma alta taxa de mortalidade.⁽⁴⁾ A DPI é uma característica comum da doença e, juntamente com a hipertensão pulmonar, representa a principal causa de morte. Assim, aconselha-se a avaliação de DPI como parte da avaliação inicial e do acompanhamento de pacientes com ES.⁽⁵⁾ Todo paciente deve passar por exame físico relacionado a DPI com atenção especial à presença de estertores, pois este é um marcador de fibrose e, conseqüentemente, de gravidade da doença. O rastreamento deve ser feito com TCAR, medição da CVF e, quando disponível, determinação da DL_{co} para todos os pacientes com ES, no momento basal. Pneumonia intersticial não específica (PINE) e pneumonia intersticial usual (PIU) são os padrões de DPI mais comuns associados à ES, sendo que sua prevalência estimada varia de 30-40% em casos clinicamente relevantes até 80% em apresentações assintomáticas. Para o acompanhamento longitudinal, nos primeiros 3-5 anos após o diagnóstico da doença, testes de função pulmonar (TFP) devem ser realizados a cada 3-6 meses. A TCAR deve ser realizada a cada 12-24 meses, dependendo do risco de progressão da doença. Fatores de risco, como CVF e DL_{co} reduzidos, doença extensa na TCAR, ou presença de anti-Scl-70,

Endereço para correspondência:

Karin Mueller Storrer. Rua General Carneiro, 181, CEP 80060-900, Curitiba, PR, Brasil.

Tel.: 55 41 3360-1800. Email: kstorrer@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

indicam maior frequência de realização da TCAR (a cada 12 meses). No entanto, um novo início de sintomas ou alterações nos TFP requerem avaliação cuidadosa (Figura 1).⁽⁶⁻⁸⁾

A probabilidade de progressão da doença, o grau de doença extrapulmonar e o risco de o paciente desenvolver doença grave devem ser levados em consideração na decisão de iniciar ou não o tratamento.⁽⁷⁾ Além disso, é importante avaliar os fatores de risco para progressão da doença, como etnia afro-americana, idade avançada no início da doença, sexo masculino, curta duração da doença e presença de anti-Scl-70 ou RNA polimerase III. Portanto, pacientes com doença subclínica — paciente assintomático, com extensão mínima a leve de DPI na TCAR, com função pulmonar normal e sem fatores de risco para DPI — poderiam ser monitorados de alguma forma. No entanto, pacientes com DPI clínica ou subclínica ou que apresentam alto risco de progressão da doença devem iniciar terapia farmacológica.

O tratamento da ES é desafiador em virtude das manifestações heterogêneas da doença, e a preferência é por terapias que possam atingir mais de um órgão comprometido. No entanto, a ES é a DPI-DTC com as evidências científicas mais robustas. O tratamento inclui o uso de imunossupressores e antifibróticos (Figura 2).

Dado o maior risco de crise renal relacionada à esclerodermia, os corticosteroides devem ser prescritos com cautela em pacientes com ES.⁽⁹⁾

A ciclofosfamida modula as células T reguladoras, diminuindo a secreção de IFN-γ e IL-12. Tashkin et al.,⁽¹⁰⁾ com base no *Scleroderma Lung Study* (SLS) I, constataram que a ciclofosfamida estava associada a

melhoras em termos de CVF em % dos valores previstos (CVF%) após 12 meses de ciclofosfamida oral (2 mg/kg por dia) em relação ao placebo e que o benefício se manteve por 24 meses. No entanto, os eventos adversos foram mais comuns no grupo ciclofosfamida.

O micofenolato prejudica a proliferação tanto de células T quanto de células B. No SLS II, o uso do micofenolato por 24 meses (1.500 mg duas vezes ao dia) foi comparado com 12 meses de ciclofosfamida oral (2 mg/kg por dia).⁽¹¹⁾ No que diz respeito aos desfechos de eficácia, não houve diferença perceptível entre os tratamentos; no entanto, o micofenolato apresentou menor toxicidade. Assim, o micofenolato emergiu como terapia de primeira linha para a DPI-ES.⁽¹²⁾ Em caso de intolerância ao micofenolato, pulsos intravenosos de ciclofosfamida podem ser utilizados na dose de 750 mg/m² por mês.

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor de IL-6. Ensaios de fase 2 e 3 com o tocilizumabe versus placebo para ES cutânea difusa precoce não mostraram diferença significativa no desfecho primário, fibrose cutânea.^(13,14) O desfecho secundário (alterações em relação à CVF% basal) no ensaio de fase 3 revelou uma diferença significativa em 48 semanas, em favor do tocilizumabe.⁽¹⁴⁾ Uma análise *post hoc* revelou que pacientes com fibrose (65%) apresentaram estabilização da CVF%.⁽¹⁵⁾ Embora não haja ensaios comparando o tocilizumabe com o micofenolato ou a ciclofosfamida, esse achado sugere que o tocilizumabe pode ser uma opção para indivíduos com DPI associada à ES cutânea precoce e altos níveis de proteína C reativa.

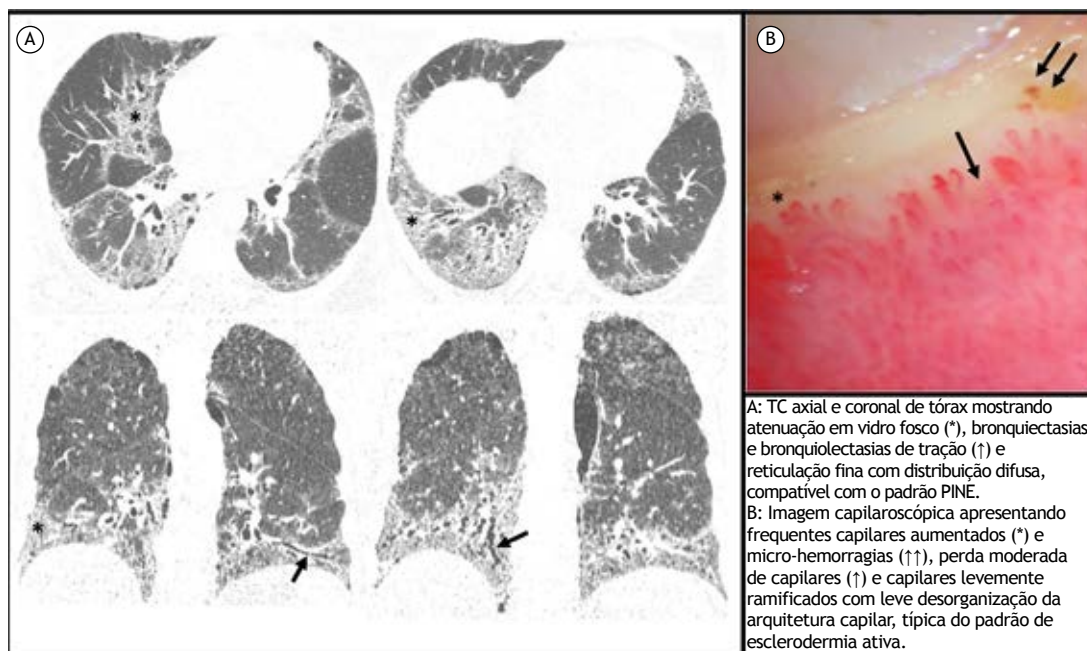


Figura 1. Imagens de TCAR (em A) e características capilaroscópicas (em B) em paciente com esclerose sistêmica. PINE: pneumonia intersticial não específica.

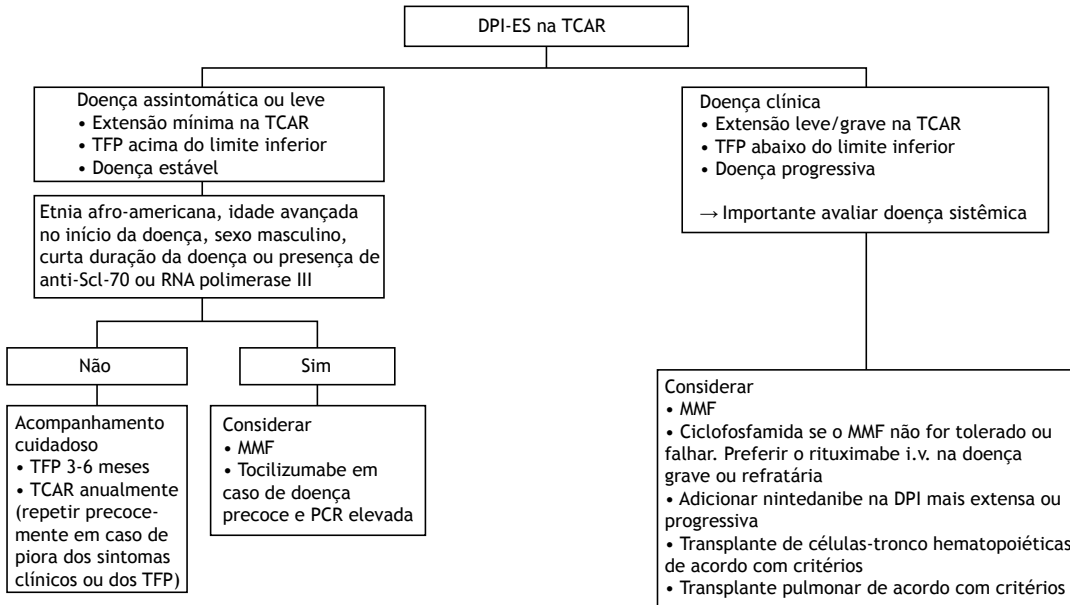


Figura 2. Algoritmo de tratamento para doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) baseado em evidências e na opinião de especialistas. TFP: teste de função pulmonar; MMF: micofenolato; e PCR: proteína C reativa. Modificado de Roofeh et al.⁽⁷⁾

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que causa depleção de células B periféricas. Um ensaio clínico randomizado (ECR) com o rituximabe (375 mg/m² uma vez por semana) versus placebo por quatro semanas levou a uma melhora significativa da fibrose cutânea,⁽¹⁶⁾ mas 89% dos pacientes apresentavam DPI, e houve um efeito favorável na CVF% aos seis meses.⁽¹⁷⁾ Um ECR de fase 2 do rituximabe (denominado RECITAL) utilizou 1.000 g no 1º e 15º dias versus um pulso mensal de ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m², em pacientes com DPI-DTC grave ou progressiva e mostrou que a CVF% melhorou em relação ao valor basal em ambos os braços após quatro meses, mas o rituximabe causou menos eventos adversos.⁽¹⁸⁾ O estudo incluiu 38% de pacientes com ES.⁽¹⁸⁾ Indivíduos com doença multissistêmica refratária são difíceis de tratar e dependem muito do discernimento dos especialistas. Se o micofenolato falhar, uma opção é substituí-lo por ciclofosfamida⁽¹⁹⁾ ou rituximabe.⁽²⁰⁾

O nintedanibe é um medicamento antifibrótico que bloqueia os receptores tirosina-quinase (receptores PDGF e VEGF). Um ECR (SENSCIS) em pacientes com DPI-ES comparou nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com placebo em pacientes com fibrose acometendo pelo menos 10% dos pulmões e mostrou que o braço nintedanibe apresentou uma taxa mais lenta de declínio da CVF ao longo de 52 semanas.⁽²¹⁾ Antes da inclusão, 48% dos pacientes estavam tomando uma dose estável de micofenolato, e os pacientes designados para receber micofenolato + nintedanibe apresentaram o declínio mais lento da função pulmonar. No entanto, é importante notar que os pacientes desse ECR foram randomizados para nintedanibe, mas não para micofenolato. Os pacientes que apresentavam ES precoce, marcadores inflamatórios elevados ou fibrose

cutânea extensa apresentaram declínio mais rápido da CVF, e o nintedanibe teve um efeito numericamente maior nesses pacientes.⁽²²⁾ O nintedanibe também foi estudado em pacientes com fibrose pulmonar progressiva no ECR denominado INBUILD.⁽²³⁾ Quase um quarto dos pacientes apresentava DPI-DTC (em geral ES e AR). Embora o estudo não tivesse poder para demonstrar a eficácia do subgrupo, ele mostrou uma redução global na progressão da DPI. O nintedanibe normalmente não é utilizado como terapia de primeira linha, pois não foi demonstrada melhora da função pulmonar em nenhum estudo.

A pirfenidona também é um antifibrótico cuja farmacodinâmica exata ainda é desconhecida. Foi confirmado que inibe a expressão de TGF-β e a produção de PDGF, além de ter efeito anti-inflamatório. Um ensaio de fase 2 em pacientes com DPI-ES (LOTUSS) avaliou a pirfenidona com doses incrementais em 2 ou de 4 semanas até 2.403 mg/dia por 16 semanas.⁽²⁴⁾ O SLS III é um ECR que comparou a combinação de micofenolato e pirfenidona, micofenolato isoladamente e placebo.⁽²⁵⁾ O recrutamento foi interrompido prematuramente devido à COVID-19, sendo que apenas um terço do tamanho amostral calculado foi incluído. Não houve diferença na adição de pirfenidona ao esquema com micofenolato em um período de 18 meses, e ambos os grupos apresentaram melhora da CVF% em comparação com placebo, embora a combinação de micofenolato e pirfenidona tenha apresentado melhora mais rápida ao longo de 6 meses e mostrado tendência de menos áreas de fibrose na TCAR.

Segundo uma diretriz recente da *American Thoracic Society* (ATS),⁽²⁶⁾ as evidências para o tratamento da DPI-ES são fortes para o micofenolato e condicionais para ciclofosfamida, tocilizumabe, rituximabe, nintedanibe

e micofenolato + nintedanibe. A recomendação do uso da pirfenidona requer mais pesquisas, e o uso de corticosteroides deve ser feito com cautela, com doses não superiores a 15 mg/dia.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas emergiu como uma terapia capaz de proporcionar maior melhora na DPI e na doença de pele. No entanto, em virtude do seu elevado potencial para efeitos adversos com risco de vida, é geralmente uma terapia de segunda linha em pacientes com ES difusa precoce e uma abordagem de primeira linha após falha. Três ensaios apresentaram melhora da sobrevida, da fibrose cutânea, da CVF e da qualidade de vida em comparação com a terapia com ciclofosfamida.⁽⁶⁾

DPI ASSOCIADA À AR

A AR é uma doença inflamatória crônica que afeta mais mulheres do que homens e atinge seu pico na sexta década de vida. A DPI é uma das complicações mais comuns e graves da AR, sendo responsável por 10-20% das mortes (a segunda principal causa).

A prevalência estimada de DPI-AR clinicamente significativa está entre 10% e 30%, e, diferentemente de outras DPI-DTC, PIU é o padrão mais comum (Figura 3).^(8,27) Como os pacientes não PIU respondem melhor à terapia anti-inflamatória e imunossupressora, a identificação do padrão pode ter implicações terapêuticas. As recomendações para avaliação inicial e acompanhamento de pacientes com AR são menos claras do que aquelas para ES, mas a possibilidade de DPI deve ser considerada com base em sua incidência e prevalência. Para o rastreamento inicial, os pacientes que apresentam sintomas ou estertores em velcro na ausculta respiratória devem ser submetidos a TCAR e TFP (CVF e DL_{CO}). Quando não há sintomas e a ausculta é normal, a opção pelo rastreamento deve ser individualizada com base em variáveis de risco como sexo masculino, idade avançada, início tardio da doença, duração da doença, história de tabagismo,

níveis elevados de fator reumatoide e/ou proteína anticitrulinada e atividade de doença.^(27,28) Há algumas evidências de que achados de radiografia de tórax, espirometria e oximetria de pulso podem identificar acometimento pulmonar em pacientes assintomáticos respiratórios com AR.⁽²⁹⁾

A atividade da doença deve ser monitorada com avaliação clínica, TFP e testes de caminhada de seis minutos a cada 3-6 meses e com TCAR a cada 12-24 meses, ou se houver suspeita de deterioração funcional, de ajustes no tratamento ou de outras complicações respiratórias.^(6,28) O curso da DPI-AR é variado. Após o diagnóstico, alguns indivíduos apresentam resultados de função pulmonar estáveis ou até melhores, enquanto outros apresentam deterioração da função pulmonar que é normalmente moderada, mas pode ocasionalmente ser súbita.⁽³⁰⁾

Geralmente, metade dos pacientes com DPI-AR terá DPI estável ou de progressão lenta; portanto, fatores de risco para progressão, como padrão PIU, aumento dos níveis de proteína anticitrulinada, grau de piora dos TFP em relação aos valores basais e alterações fibróticas significativas na TCAR, devem ser monitorados. Alguns estudos, no entanto, mostraram que, após controle para idade, tabagismo e TFP, o padrão PIU não é um preditor independente de mortalidade.⁽³¹⁾

O tratamento da DPI-AR é complexo por diversos motivos. Em primeiro lugar, há poucos estudos controlados sobre a DPI-AR. Em segundo lugar, tanto os *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença) convencionais como os biológicos têm sido associados à toxicidade pulmonar. Em terceiro lugar, não há evidências de que o tratamento da AR reduza o acometimento pulmonar, e os medicamentos imunossupressores comumente utilizados para tratar DPI nem sempre controlam a doença articular. Isso significa que tratar DPI secundária à AR não é o mesmo que tratar AR em um paciente que também apresenta DPI. Geralmente é necessária monitoração cuidadosa



Figura 3. Características da TCAR em paciente com artrite reumatoide. PIU: pneumonia intersticial usual.

no paciente assintomático com DPI não progressiva (Figura 4).

O metotrexato é um importante DMARD convencional para o tratamento da AR. A toxicidade pulmonar do metotrexato é rara e, quando presente, é subaguda, apresenta-se como pneumonite de hipersensibilidade, geralmente ocorrendo durante o primeiro ano de tratamento, e é dose-dependente. No entanto, um conjunto crescente de evidências revelou que o metotrexato está negativamente relacionado à ocorrência de DPI-AR e não parece aumentar o risco de DPI.⁽³²⁾ Assim, em indivíduos com DPI, aconselha-se uma avaliação personalizada para o uso do metotrexato.

Os corticosteroides isoladamente ou em combinação com DMARDs convencionais ou medicamentos imunossupressores são geralmente utilizados no tratamento da DPI-AR. No entanto, um estudo britânico constatou que pacientes com DPI-AR apresentaram maior taxa de mortalidade quando em uso de corticoterapia prolongada em virtude do aumento da incidência de infecção.⁽³³⁾ É importante notar que faltam evidências de estudos controlados, sendo as recomendações extrapoladas de coortes de fibrose pulmonar idiopática ou outras DPI-DTC.

O micofenolato e a ciclofosfamida também são opções para o tratamento de primeira linha da DPI-AR, embora não haja grandes ECR. O micofenolato (2.000-3.000 mg/dia) foi associado à melhora dos sintomas e dos TFP em coortes de DPI-DTC que incluíram pacientes com DPI-AR.⁽³⁴⁾ Em pacientes com padrão não PIU, houve melhora da CVF% e da DL_{co}%, e, em casos com padrão PIU, houve estabilização.⁽³⁵⁾ A ciclofosfamida é utilizada na prática clínica, especialmente em casos de rápida progressão da DPI, mas com dados de eficácia limitados.⁽³⁶⁾ O micofenolato é considerado a principal alternativa à ciclofosfamida em virtude da menor taxa de efeitos colaterais e possível melhor sobrevida.⁽³⁷⁾ Como a ciclofosfamida e o micofenolato normalmente não controlam doenças articulares, são frequentemente utilizados com outros imunossupressores.⁽³⁸⁾

As opções de tratamento com outros DMARDs, como DMARDs biológicos ou DMARDs sintéticos direcionados, exigem a distinção entre tratar AR em um paciente que

também tem DPI e tratar um paciente com DPI-AR. Além disso, a maioria dos estudos não possuía um grupo controle e excluiu pacientes com DPI ativa. Assim, as conclusões sobre esses tratamentos são em grande parte subjetivas e baseadas em opiniões.

Todos os agentes anti-TNF- α já foram associados à toxicidade pulmonar, com prevalência de 0,5-3,0%.⁽³⁹⁾ Ela geralmente ocorre nos primeiros seis meses após o início do tratamento, geralmente é grave e apresenta altas taxas de mortalidade. Idade, DPI pré-existente e uso concomitante de metotrexato ou leflunomida são todos fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação.⁽³⁸⁾ Investigações experimentais sugerem que o anti-TNF- α pode ter ações pró-fibróticas e antifibróticas. Portanto, um desequilíbrio entre esses dois papéis pode desencadear ou estabilizar a DPI.⁽⁴⁰⁾ Em pacientes com AR que estão em uso de anti-TNF- α e apresentam DPI estável, não há evidências conclusivas sobre a suspensão do medicamento.

O tratamento com tocilizumabe (8 mg/kg i.v. a cada 4 semanas ou 162 mg s.c. semanalmente) em pacientes com DPI-AR tem dados publicados conflitantes, pois pode estar associado tanto ao desenvolvimento de DPI e agravamento de DPI pré-existente⁽⁴¹⁾ quanto à melhora e estabilização da função pulmonar.⁽⁴²⁾ Além disso, há evidências de que o agravamento da DPI pode estar mais relacionado à atividade da doença AR do que à toxicidade medicamentosa.⁽⁴³⁾

O abatacepte está emergindo como uma alternativa mais segura para pacientes com DPI-AR que necessitam de terapia biológica.⁽⁴⁴⁾ No entanto, em uma análise de coorte retrospectiva, não houve diferença no risco de complicações relacionadas à DPI com o uso de abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe em comparação com a terapia anti-TNF- α .⁽⁴⁵⁾

O rituximabe também é o DMARD biológico de preferência no tratamento da atividade articular da AR na presença de DPI-AR por sua eficácia articular e pulmonar,⁽⁴⁶⁾ com baixa incidência de novos casos de DPI (0,4%), o que provavelmente está associado à atividade da doença e não à toxicidade medicamentosa.⁽⁴⁷⁾ Além disso, há evidências de estabilização da DPI na DPI-AR progressiva.^(48,49) Algumas evidências sugerem

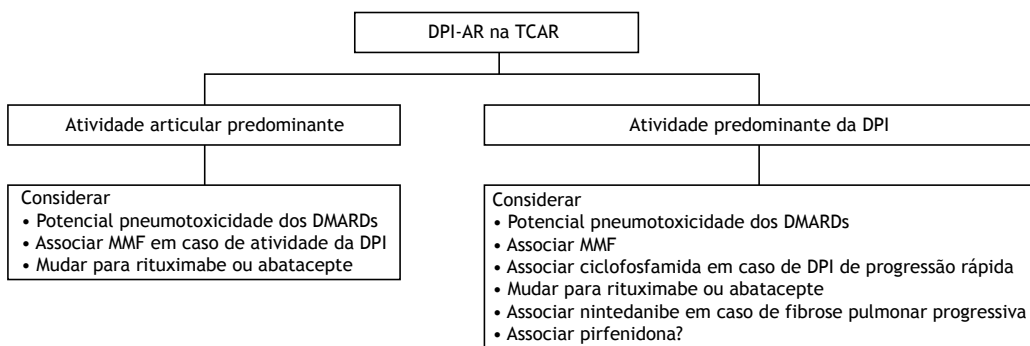


Figura 4. Algoritmo de tratamento para doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide (DPI-AR) baseado em evidências e na opinião de especialistas. DMARDs: *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença); e MMF: micofenolato.

que o tratamento prolongado com rituximabe aumenta o risco de infecções respiratórias ou urinárias como resultado do desenvolvimento do efeito colateral de hipogamaglobulinemia.⁽⁵⁰⁾

Pacientes tratados com tofacitinibe (um inibidor da Janus quinase), em comparação com aqueles tratados com adalimumabe, apresentaram menor incidência de DPI segundo um estudo retrospectivo com uma grande coorte de pacientes com AR, um achado que indica que o tofacitinibe pode ter um bom perfil de segurança.^(30,39)

Foi demonstrado em um ECR que antifibróticos como o nintedanibe retardam a progressão da DPI-AR fibrótica com fenótipo progressivo.⁽²³⁾ Nesse ECR, fibrose pulmonar progressiva (FPP) foi definida pela presença de pelo menos um dos quatro seguintes critérios nos últimos 24 meses: declínio relativo de pelo menos 10% na CVF%; declínio relativo de pelo menos 5% na CVF% e piora dos sintomas respiratórios; aumento da fibrose na TCAR; ou piora dos sintomas respiratórios e aumento da fibrose na TCAR. Quanto à pirfenidona, um ECR de fase 2 comparando a eficácia da pirfenidona oral (2.403 mg/dia) com a do placebo em pacientes com DPI-AR foi encerrado precocemente em virtude do recrutamento lento secundário à COVID-19.⁽⁵¹⁾ Embora o objetivo primário não tenha sido alcançado, os resultados sugerem que o grupo pirfenidona apresentou uma taxa mais lenta de declínio da CVF. Um estudo de coorte prospectivo, controlado e unicêntrico envolvendo pacientes com DPI-DTC (pacientes com DPI-AR, 17%) comparou o uso de pirfenidona com um grupo controle e constatou melhora da DL_{CO} no grupo DPI-AR pirfenidona.⁽⁵²⁾ Recentemente, uma diretriz oficial de prática clínica da *ATS/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*⁽⁵³⁾ definiu o conceito de FPP com algumas diferenças em comparação com um ECR anterior sobre o tema.⁽²³⁾ O comitê sugeriu o uso do nintedanibe para o tratamento da FPP, mas não da pirfenidona, sugerindo mais pesquisas sobre este medicamento.

Intervenções não farmacológicas importantes incluem cessação do tabagismo, reabilitação respiratória, imunização e oxigenoterapia de longa duração, quando indicada.

MII

Lesão muscular imunomediada caracteriza um grupo de doenças conhecidas como miosites inflamatórias idiopáticas. Há muitas doenças que afetam adultos, como dermatomiosite, polimiosite e síndrome antissintetase (SA). A patogênese e apresentação clínica de cada condição variam, particularmente em termos da presença ou ausência de sintomas extramusculares, como envolvimento cutâneo e pulmonar.

Novos critérios de classificação foram validados em 2017 pela *European League Against Rheumatism* e pelo *American College of Rheumatology (ACR)*.⁽⁵⁴⁾ Esses critérios classificaram os pacientes como portadores de

doença “definida”, “provável” ou “possível”. A presença de autoanticorpos pôde ser identificada em mais de 50% dos pacientes, e eles podem ser divididos em autoanticorpos associados à miosite anti-Ro52, anti-RNP, anti-Ku, anti-Pm Scl e autoanticorpos específicos da miosite anti-tRNA, anti-MDA5, anti-Mi2, anti-SRP, anti-TIF1g e anti-NXP2. Além disso, anticorpos ligados ao citoplasma são frequentemente observados na triagem de anticorpos antinucleares. A SA é caracterizada por mãos de mecânico, fenômeno de Raynaud e presença de anticorpos anti-aminoacil tRNA sintetase (ARS). Esses casos geralmente são amiopáticos.

Com prevalência entre 17% e 36%, a DPI é o acometimento extrapulmonar mais comum na MII e a principal causa de morte. Pacientes com SA apresentam maior risco de DPI, e ela pode preceder os sintomas musculares em até 20% dos casos.⁽⁵⁵⁾ A exata distribuição dos padrões radiológicos de DPI estratificados segundo diferentes autoanticorpos específicos para miosite permanece incerta, mas a TCAR pode apresentar padrão de pneumonia em organização, padrão PINE ou sobreposição desses dois padrões, especialmente em pacientes com anticorpos anti-ARS e anti-MDA5 (Figura 5). O padrão PIU é menos comum e pode ter melhor prognóstico do que em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. A PIU associada a DTC está mais intimamente associada a sinais como o sinal da borda reta, faveolamento exuberante e o sinal do lobo superior anterior.⁽⁵⁶⁾ A DPI fibrótica associa-se a um pior prognóstico.

Não há diretrizes estabelecidas para o tratamento da DPI-MII; os tratamentos variam amplamente e são frequentemente baseados em estudos de caso ou avaliações retrospectivas. Uma importante diferenciação deve ser feita entre a DPI crônica, na qual serão necessários corticosteroides em baixas doses associados ou não a terapia imunossupressora, e a DPI de progressão rápida, que muitas vezes requer uma combinação mais agressiva de medicamentos imunossupressores (Figura 6).

Os corticosteroides são a base da terapia da DPI-MII e são normalmente utilizados como estratégia de primeira linha. Pacientes estáveis devem receber 0,5-1,0 mg/kg por dia de prednisona ou equivalente durante 4 a 8 semanas, com posterior redução gradual ao longo de meses.⁽⁵⁷⁾ Os níveis de enzimas musculares podem servir como orientação para a redução gradual (quando inicialmente elevados). Uma meta-análise mostrou taxas de melhora com o uso isolado de corticosteroides em 89% dos casos.⁽⁵⁷⁾ Para doença de progressão rápida e grave, pulsos de 1.000 mg de metilprednisolona podem ser utilizados por 3 dias. Os dados sugerem que, nesses casos, os corticosteroides isoladamente devem apresentar taxas de resposta de 50% e a terapia imunossupressora deve ser combinada antecipadamente.^(55,57) Medicamentos imunossupressores adicionais (agentes poupadores de esteroides) podem ser utilizados em pacientes que não respondem ou não toleram a redução gradual dos corticosteroides.

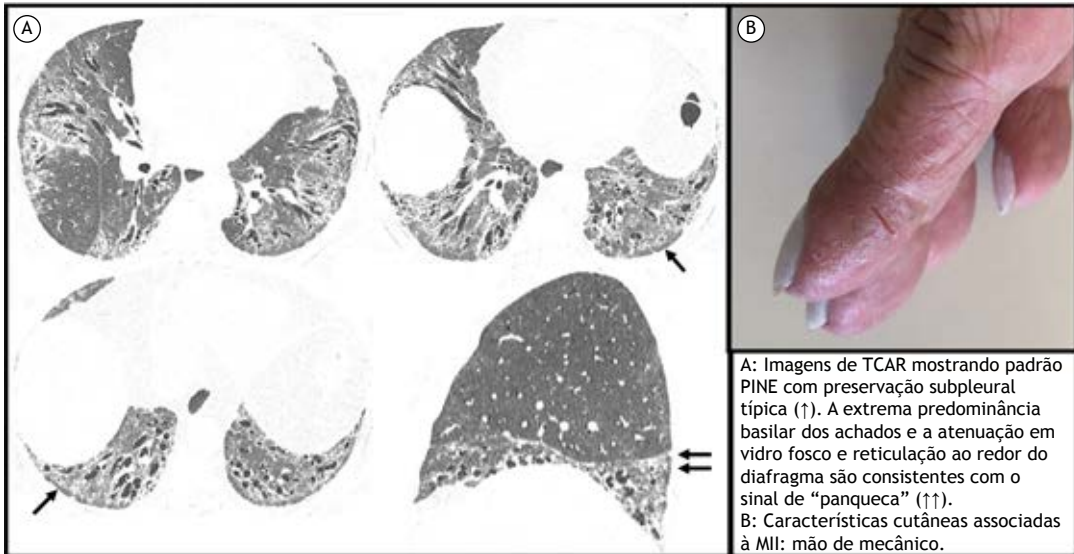


Figura 5. Imagens de TCAR (em A) e características cutâneas (em B) na miopatia inflamatória idiopática (MII). PINE: pneumonia intersticial não específica.

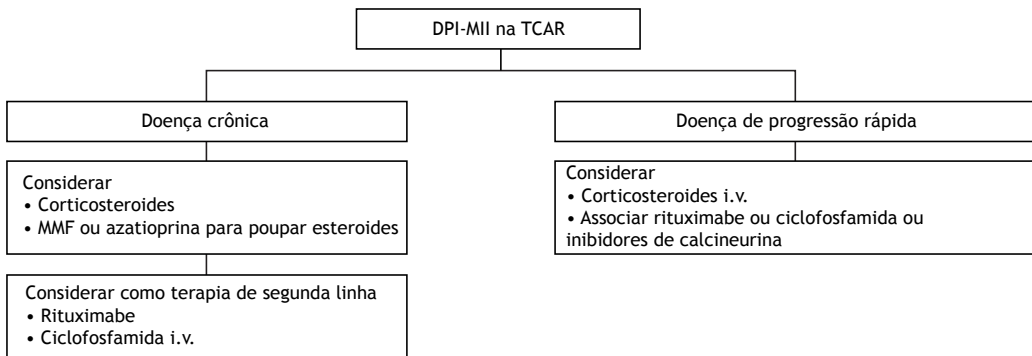


Figura 6. Algoritmo de tratamento para doença pulmonar intersticial associada à miose inflamatória idiopática (DPI-MII) baseado em evidências e na opinião de especialistas. MMF: micofenolato. Modificado de Barba et al.⁽⁵⁷⁾ e Morisset et al.⁽⁵⁹⁾

Os inibidores de calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus) atuam inibindo a ativação de células T CD4 mediada pela IL-2. A ciclosporina pode ser utilizada na dose de 4 mg/kg por dia, mantendo-se os níveis plasmáticos entre 300 e 350 ng/mL, com taxas de melhora de 75%.⁽⁵⁷⁾ O tacrolimus também é uma opção.⁽⁵⁸⁾

A azatioprina é um análogo da purina que também bloqueia a proliferação de células T e B. Há relativamente poucos estudos retrospectivos que relatam segurança em cerca de dois terços dos casos de DPI, com dosagens típicas de 2-3 mg/kg por dia, mostrando um bom perfil de segurança.⁽⁵⁵⁾ No entanto, é difícil avaliar a resposta, pois muitos estudos tiveram diferentes diagnósticos de MII (que sobrepuseram MII/ES e SA) e raramente descreveram os critérios de resposta.⁽⁵⁹⁾

O micofenolato na dose de 2.000-3.000 mg/kg por dia é comumente utilizado no tratamento da DPI-MII, e vários estudos demonstraram que ele pode estabilizar ou melhorar os resultados dos TFP enquanto reduz as doses diárias de esteroides.^(33,60) Um estudo sugere uma eficácia de aproximadamente 80% no tratamento da DPI-MII com um bom perfil de segurança.⁽⁵⁵⁾

O uso da ciclofosfamida é geralmente limitado às formas mais agressivas de DPI-MII, favorecendo a administração i.v., e demonstrou melhorar tanto a força muscular quanto a CVF e a DL_{CO}.⁽⁶¹⁾ Ela também tem sido utilizada com a ciclosporina A e um corticosteroide em casos de doença de progressão rápida ou quando há falha do tratamento inicial. Um ECR de fase 2 comparando o uso de ciclofosfamida e o de rituximabe em pacientes com DPI-DTC, dos quais 45% tinham MII, mostrou que ambos os braços apresentaram aumento da CVF sem superioridade do rituximabe.⁽¹⁸⁾ No entanto, o braço rituximabe apresentou menos eventos adversos.

Foi demonstrado em vários estudos retrospectivos que rituximabe 1.000 mg no 1º e 15º dias melhora a DPI-MII.⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ Pacientes com DPI-MII (particularmente SA) parecem responder melhor do que pacientes com outras DPI-DTC.⁽⁶⁵⁾ O rituximabe também é o medicamento de escolha em casos de DPI-MII refratária. A imunoglobulina intravenosa (mais comumente utilizada para doenças musculares ativas) e o tofacitinibe (um inibidor da Janus quinase) também são descritos como potenciais tratamentos.⁽⁶⁶⁾

OUTRAS DTC

Comentamos aqui algumas informações sobre tratamento para DPI-DTC com dados mais escassos. Além disso, pacientes com LES parecem ter DPI com menor frequência e doença menos grave em comparação com pacientes com outras DTC. Portanto, não abordaremos o LES.

SS

A segunda doença multissistêmica mais prevalente depois da AR é a SS. É mais comum em mulheres e é caracterizada por inflamação linfocítica das glândulas exócrinas que causa olhos e boca secos. Grande parte dos pacientes assintomáticos apresentará alterações pulmonares nos exames de imagem, e 10% a 20% dos pacientes apresentarão acometimento pulmonar significativo.⁽⁶⁷⁾

A prevalência parece aumentar com o tempo. Portanto, o ACR publicou uma diretriz de consenso para SS em 2021.⁽⁶⁸⁾ A radiografia de tórax inicial é recomendada para pacientes assintomáticos, e TFP iniciais estão sendo considerados. Para pacientes sintomáticos, recomendam-se TCAR e TFP completo.⁽⁶⁸⁾ Bronquiolite e bronquiectasias são as manifestações pulmonares mais comuns, mas, quando presentes, a DPI se manifestará como PINE, PIU e/ou pneumonia intersticial linfocítica. Pacientes com SS apresentam maior risco de linfoma e de amiloidose. Com exceção da DPI com padrão PIU, grande parte das DPI na SS tendem a ter um curso indolente.⁽⁶⁸⁾

Corticosteroides (0,5-1,0 mg/kg por dia) são geralmente prescritos e são frequentemente combinados com medicamentos imunossupressores como o micofenolato e a azatioprina.^(70,71) A diretriz do ACR recomenda terapia de segunda linha com rituximabe, ciclosporina ou tacrolimus em casos de DPI moderada a grave em pacientes com falha ou intolerância ao micofenolato.⁽⁶⁸⁾ O nintedanibe, isoladamente ou em combinação com imunomoduladores, deve ser considerado como terapia de segunda linha quando a DPI fibrótica evolui para FPP.⁽²³⁾ Pacientes com doença de progressão rápida devem utilizar corticosteroides intravenosos com ou sem a adição de ciclofosfamida ou rituximabe.^(18,55)

PIAA

Muitos pacientes com DPI apresentam características clínicas e/ou laboratoriais que sugerem autoimunidade subjacente, mas não apresentam uma DTC que possa ser distinguida. Para classificar esses pacientes, a Força-Tarefa sobre Formas Indiferenciadas de DPI-DTC da ERS/ATS defendeu o uso do nome "PIAA", que é uma combinação de três domínios.⁽⁷²⁾ Um domínio clínico que consiste em características extratorácicas; um domínio sorológico de anticorpos específicos; e um domínio morfológico que consiste em padrões específicos de TCAR, características histológicas e características multicompartimentais. Esses critérios foram revisados recentemente, oferecendo insights para futuros direcionamentos com esses pacientes.⁽⁷³⁾

Os achados mais prevalentes nas populações com PIAA avaliadas por vários centros em todo o mundo incluíram sexo feminino, fenômeno de Raynaud, positividade para anticorpos antinucleares e PINE.⁽⁷⁴⁾ Os preditores de mortalidade foram idade e DL_{CO}. Quando se analisou o padrão tomográfico, a presença de faveolamento foi preditora de pior sobrevida.⁽⁷⁵⁾ Além disso, uma meta-análise revelou que autoanticorpos altamente específicos para determinadas DTC (domínios sorológicos) são menos significativos no prognóstico da PIAA em comparação com padrões radiopatológicos.⁽⁷⁶⁾

Ainda há muitas dúvidas em relação ao tratamento da PIAA. Segundo a maioria dos estudos, indivíduos com PIAA não PIU apresentam uma taxa de sobrevida comparável à de indivíduos com DPI-DTC, e a maioria dos especialistas em DPI provavelmente os trataria de forma semelhante. No entanto, parte dos pacientes com PIAA demonstrou estabilidade em longo prazo sem tratamento. Portanto, pacientes com PIAA podem ser acompanhados sem terapia medicamentosa ou ser tratados com imunomodulação com glicocorticoides e/ou imunossupressores, incluindo micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e, ocasionalmente, rituximabe. No entanto, PIAA + PIU resultaria no uso mais cauteloso da imunossupressão e na avaliação precoce do tratamento antifibrótico, particularmente quando FPP é definida.⁽⁷⁷⁾

Pacientes que atendiam a critérios de PIAA foram incluídos em um ensaio de fase 2 com pirfenidona 2.403 mg/dia versus placebo para DPI não classificável.⁽⁷⁸⁾ Houve 12% de pacientes com PIAA no braço pirfenidona versus 14% no braço placebo, e, em 5% de ambos os grupos, o micofenolato foi utilizado concomitantemente. Embora os resultados dos principais desfechos secundários sustentem a hipótese de que o tratamento com pirfenidona retarda a progressão da doença, o estudo⁽⁷⁸⁾ tem algumas limitações, pois houve algumas questões metodológicas no desfecho primário e no desfecho secundário; os pacientes com PIAA não apresentaram diferença estatística na alteração da CVF. Quanto ao nintedanibe, um total de 114 pacientes (17%) em um ECR⁽²³⁾ apresentava DPI não classificável; não está claro quantos deles atendiam a critérios de PIAA.

Atualmente, as decisões referentes ao tratamento precisam ser tomadas em um contexto multidisciplinar e com base em uma avaliação minuciosa da relação benefício/risco para cada paciente individual.

DMTC

DMTC descreve um grupo de doenças autoimunes sistêmicas que compartilham características com uma ou mais doenças autoimunes sistêmicas. Essas doenças incluem AR, ES, MII e LES. Acredita-se que os anticorpos contra o autoantígeno da ribonucleoproteína nuclear sejam a assinatura sorológica da condição. O acometimento pulmonar é uma característica proeminente da DMTC; no entanto, a maioria dos pacientes permanece assintomática.

O tratamento da DPI associada a DMTC é geralmente administrado com base na característica predominante das doenças sobrepostas que apresenta evidências mais fortes. Corticosteroides, micofenolato, azatioprina e rituximabe são possíveis opções para esses pacientes.^(2,79)

ESTRATÉGIAS ADICIONAIS DE MANEJO NA DPI-DTC

Uma estratégia multidisciplinar deve ser utilizada no tratamento de pacientes com DPI-DTC. É crucial proporcionar assistência na cessação do tabagismo e na reabilitação pulmonar, pois essas medidas podem melhorar a qualidade de vida. Embora não tenha sido formalmente estudada na DPI-DTC, a reabilitação cardiopulmonar é útil tanto para o componente DPI quanto para possíveis componentes extratorácicos. O uso de suplementação de oxigênio deve ser avaliado para garantir que a hipóxia não esteja presente em repouso, durante o exercício ou durante o sono.

Deve-se oferecer vacinação contra influenza, pneumococos, COVID-19, coqueluche e herpes zoster. Além disso, deve-se considerar profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, especialmente se forem utilizados > 20 mg/dia de prednisona ou equivalente ou se uma dose menor estiver associada a um medicamento imunossupressor. Recomenda-se avaliação para tuberculose latente e outras doenças infecciosas (hepatite B e C, HIV).⁽⁸⁰⁾ Transplante pulmonar e avaliação para cuidados paliativos devem ser considerados quando houver progressão das doenças apesar do tratamento (Figura 7).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DPI influencia a mortalidade e morbidade de pacientes com DTC. Portanto, um manejo eficaz é essencial para melhorar a sobrevida. O rastreamento

Terapias adicionais
Cessação do tabagismo
Reabilitação pulmonar
Vacinação
Profilaxia para <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Suplementação de oxigênio
Avaliação para tuberculose latente e outras doenças infecciosas
Avaliação para transplante pulmonar
Avaliação para cuidados paliativos

Figura 7. Terapias adicionais sugeridas para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo.

e tratamento de pacientes com DPI-DTC, com exceção da DPI-ES, não são, no entanto, apoiados por dados sólidos. Os imunossupressores são normalmente o principal tratamento para DPI-DTC, embora haja falta de dados que apoiem a eficácia ou segurança de todos os medicamentos prescritos atualmente.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

KMS: contribuições substanciais para a concepção/desenho do estudo e a coleta, análise e interpretação dos dados. CSM e MCAP: coleta, análise e interpretação dos dados. KMS e CACP: redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante. Todos os autores concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho no sentido de garantir que questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam investigadas e resolvidas adequadamente. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders [published correction appears in Lancet. 2012 Sep 29;380(9848):1148]. Lancet. 2012;380(9842):689-698. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61079-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61079-4)
- Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(1):69-82. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1411190>
- Hunninghake GM, Goldin JG, Kadoch MA, Kropski JA, Rosas IO, Wells AU, et al. Detection and Early Referral of Patients With Interstitial Lung Abnormalities: An Expert Survey Initiative. Chest. 2022;161(2):470-482. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.035>
- Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2018;4(Suppl 1):e000782. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000782>
- Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol. 2020;2(2):e71-e83. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30144-4)
- Kawano-Dourado L, Lee JS. Management of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. Clin Chest Med. 2021;42(2):295-310. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.010>
- Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Curr Opin Rheumatol. 2021;33(3):240-248. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000795>
- Fischer A, Strek ME, Cottin V, Dellaripa PF, Bernstein EJ, Brown KK, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):182-195. <https://doi.org/10.1002/art.40769>
- rang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. Rheumatol Int. 2012;32(3):645-653. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1697-6>
- 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):2655-2666. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055120>
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9):708-719. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7)
- Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis Rheumatol. 2018;70(11):1820-1828. <https://doi.org/10.1002/art.40560>
- Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults

- with systemic sclerosis (faSScinatate): a phase 2, randomised, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1356]. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-2640. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)00232-4](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)00232-4)
14. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):e75] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):e29]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30318-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30318-0)
 15. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301-1310. <https://doi.org/10.1002/art.41668>
 16. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e489-e497. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00107-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00107-7)
 17. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):557-567. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa550>
 18. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00359-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00359-9)
 19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
 20. Narváez J, LLuch J, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):977-987. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.004>
 21. Distler O, Gahlemann M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Reply*. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1596-1597. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1910735>
 22. Khanna D, Maher TM, Volkman ER, Allanore Y, Smith V, Assassi S, et al. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression. *RMD Open*. 2023;9(1):e002859. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002859>
 23. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
 24. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1672-1679. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151322>
 25. Khanna D, Spino C, Bernstein E, Goldin J, Tashkin D, roth M, SLS III Investigators O. Combination Therapy of Mycophenolate Mofetil and Pirfenidone vs. Mycophenolate Alone: Results from the Scleroderma Lung Study III [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/combination-therapy-of-mycophenolate-mofetil-and-pirfenidone-vs-mycophenolate-alone-results-from-the-scleroderma-lung-study-iii/>
 26. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(2):137-152. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-11135T>
 27. Severo CR, Chomiski C, Valle MBD, Escussato DL, Paiva EDS, Storrer KM. Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol*. 2022;48(6):e20220145. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220145>
 28. Rodríguez Portal JA, Brito García N, Diaz Del Campo Fontecha P, Valenzuela C, Ortiz AM, Nieto MA, et al. SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 1: Epidemiology, risk factors and prognosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(8):443-452. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.02.009>
 29. Kawassaki AM, Pereira DA, Kay FU, Laurindo IM, Carvalho CR, Kairalla RA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):331-342. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004518>
 30. Koduri G, Solomon JJ. Identification, Monitoring, and Management of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2067-2077. <https://doi.org/10.1002/art.42640>
 31. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):344-350. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex299>
 32. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. <https://doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>
 33. Kelly C. Lung Disease in Rheumatic Disorders. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(3):147-154. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.3.147>
 34. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718-1719. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1718>
 35. 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):640-646. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121043>
 36. Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2016;91(4):296-301. <https://doi.org/10.1159/000445031>
 37. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1882-1890. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa577>
 38. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020;9(4):1082. <https://doi.org/10.3390/jcm9041082>
 39. Narváez J, Diaz Del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(9):501-512. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.03.005>
 40. Roubille C, Haroui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-626. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.09.005>
 41. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130466>
 42. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50(9):1085-1090. <https://doi.org/10.1111/imj.14670>
 43. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016;36(6):881-889. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3478-3>
 44. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020;9(1):277. <https://doi.org/10.3390/jcm9010277>
 45. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0835-7>
 46. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary [published

- correction appears in *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):372. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):220-226. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key207>
47. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1348-1357. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex072>
 48. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50(3):330-336. <https://doi.org/10.1111/imj.14306>
 49. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2031-2038. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez177>
 50. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625-2632. <https://doi.org/10.1002/art.27555>
 51. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87-96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00260-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00260-0)
 52. Wang J, Wang X, Qi X, Sun Z, Zhang T, Cui Y, et al. The Efficacy and Safety of Pirfenidone Combined With Immunosuppressant Therapy in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A 24-Week Prospective Controlled Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:871861. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.871861>
 53. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
 54. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):e64]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
 55. Barba T, Mainbourg S, Nasser M, Lega JC, Cottin V. Lung Diseases in Inflammatory Myopathies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):255-270. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685187>
 56. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-313. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18384>
 57. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):113-122. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.013>
 58. harma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated Interstitial Lung Disease: Predictors of Failure of Conventional Treatment and Response to Tacrolimus in a US Cohort. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1612-1618. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161217>
 59. Morisset J, Johnson C, Rich E, Collard HR, Lee JS. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2016;150(5):1118-1128. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.007>
 60. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006;130(1):30-36. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)0949-5](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)0949-5)
 61. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):99-105. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2803-z>
 62. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-359. <https://doi.org/10.1111/resp.12214>
 63. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkken TM, Günther A, Walle-Hansen R, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1420-1428. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev004>
 64. Sharp C, McCabe M, Dodds N, Edey A, Mayers L, Adamali H, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1318-1324. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew195>
 65. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, Cabral F, Fletcher EA, Koontz DC, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. *J Rheumatol*. 2018;45(6):841-850. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170541>
 66. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(3):291-293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1900045>
 67. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Cassone G, Bellini P, Casa GD, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement [published correction appears in *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1931]. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1261-1268. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3601-1>
 68. Lee AS, Scofield RH, Hammit KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683-698. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.011>
 69. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):255-264. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371529>
 70. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130(5):1489-1495. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1489>
 71. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3821>
 72. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>
 73. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):525-533. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME>
 74. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features [published correction appears in *Eur Respir J*. 2017 May 11;49(5):]. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1767-1775. <https://doi.org/10.1183/13993003.01565-2015>
 75. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, Lee C, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Findings, Radiologic-Pathologic Correlation, and Imaging Predictors of Survival for Patients With Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1229-1236. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17121>
 76. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0453-z>
 77. Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210177. <https://doi.org/10.1183/16000617.0177-2021>
 78. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
 79. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):501-518. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.001>
 80. Dias VL, Storrier KM. Prevalence of latent tuberculosis infection among patients with interstitial lung disease requiring immunosuppression. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210382. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210382>