Daniel Antunes Silva Pereira

Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes: sobrevivência e evolução funcional em pacientes com autoimunidade sistêmica e doença pulmonar intersticial predominante

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Daniel Antunes Silva
Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes : sobrevivência e evolução funcional em pacientes com autoimunidade sistêmica e doença pulmonar intersticial predominante / Daniel Antunes Silva Pereira. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Ronaldo Adib Kairalla.

Descritores: 1.Doenças pulmonares intersticiais 2. Autoimunidade 3.Doenças do tecido conjuntivo 4.Fibrose pulmonar 5.Fibrose pulmonar idiopática 6.Autoanticorpos

USP/FM/DBD-321/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos professores que, nesses 30 anos de vida escolar, ousaram desafiar as adversidades do sistema educacional para incentivar em mim o potencial que sempre me escapou notar.

Dedico, ainda e sobretudo, à *Procrastinação*! Fiel companheira de toda uma vida, gentilmente se dispôs a tolerar tantos impulsos produtivos, necessários para a concretização desse projeto.

Agradecimentos

Ao Dr. Ronaldo Kairalla agradeço a disposição e coragem nessa orientação, e por acreditar nesse projeto, permitindo uma produtiva liberdade supervisionada, em que foi possível aprender com os nossos acertos, mas especialmente com os meus equívocos. Dessa parceria foi possível não apenas um inestimável aprendizado científico, mas crescimento profissional e amadurecimento pessoal.

À Caroline Nappi, um duplo agradecimento. Inicialmente, à Dra Nappi, apropriada de um conhecimento técnico impecável, e que já no primeiro dia de nossa residência médica mostrou ao que viria: uma influência essencial para uma visão crítica fundamental a todas as (por ora conhecidas) particularidades da profissão, respeitando e incentivando a importância da sensibilidade na prática dessa arte das ciências humanas que é a Medicina. À Carol, por me honrar com a construção de uma amizade que transcende definições, e que transborda adjetivos, e que rompe muros arquitetônicos e metafóricos, para apenas esbarrar nos limites de uma parceria rica de adoráveis complexidades.

Ao Dr. Rodrigo Athanazio, por me abrir os olhos para a relevância dessa pergunta científica no momento mais crucial para embarcar nessa jornada. E se não fosse bastante, persistiu um interlocutor fiel para as dores e delícias da pesquisa em pós-graduação.

À Dra. Samia Rached, pelos repetidos e constantes incentivos traduzidos no interesse por esse projeto, e por me ensinar a valorizar o ambiente acadêmico para além do trabalho, como oportunidade de construir parcerias possíveis.

À Dra Ana Carolina Aguirre, pelo longo trajeto que representa toda a nossa vida acadêmica, em que não faltaram aprendizado, parceria, cumplicidade, risadas e lágrimas, de tantas e tais maneiras que uma amizade sólida não se fez surpresa.

Ao Dr. Bruno Baldi pela disponibilidade e acolhida gentis à construção metodológica e à análise dos resultados desse trabalho, contribuindo com brilhantes ideias e artifícios para melhor aproveitamento da pesquisa.

Ao Prof. Carlos Carvalho pela inspiração, reforçando sempre a crença e a relevância da transmissão do conhecimento científico como instituição transformadora.

Aos colegas do Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais da Divisão de Pneumologia, pela convivência produtiva, pela cooperação nas atividades assistenciais e de pesquisa, e por fazer do aprendizado colaborativo uma experiência bastante divertida.

Às estimadas Dra. Mariana Lima e Dra. Juliana Ferreira, que compuseram com o Dr. Bruno Baldi a banca de qualificação do projeto aqui apresentado, pelas inestimáveis contribuições que só fizeram facilitar e engrandecer os resultados que alcançamos.

Aos meus pais, Rita e Sebastião, por desde sempre estimularem meu gosto pelo aprendizado, por não me deixarem ter medo dos meus próprios sonhos, e por me olharem mesmo de longe enquanto eu vou voando. À minha irmã Laura, pelo delicioso contraponto de identidades, me ensinando sempre e de novo que pra ser completo tem-se que ter metades.

Aos incríveis Alessandra, Lusinete e André, da Administração da Divisão de Pneumologia, porque quando poderiam apenas tolerar minha invasão de espaço para conduzir esse trabalho, fizeram de suas companhias momentos de acolhida, cooperação e diversão, que não só facilitaram mas permitiram a execução desse estudo.

Epígrafe

"De fato, quem possui apenas opinião, comparado a quem possui ciência, certamente não está em condições de saúde relativamente à verdade".

Aristóteles – Metafísica (1008b 29-31)

“(...) existe um sentir que é entre o sentir - nos interstícios da matéria primordial está a linha de mistério e fogo que é a respiração do mundo, e a respiração contínua do mundo é aquilo que ouvimos e chamamos de silêncio.”

Clarice Lispector – A paixão segundo G.H.

"É difícil ver os conteúdos da experiência através das paredes da teoria".

Sygmunt Bauman – O mal estar da pós-modernidade

Normatização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de abreviaturas

%predCVF	Porcentagem do predito da capacidade vital forçada
AR	Artrite Reumatoide
CND	Conectivopatia Não Diferenciada
CPD	Colagenose Pulmão Dominante
CVF	Capacidade vital forçada
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Dermatomiosite
DMTC	Doença Mista do Tecido Conjuntivo
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPI-NC	Doença Pulmonar Intersticial Não Classificável
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DTC	Doença do tecido conjuntivo
ECOTT	Ecocardiograma transtorácico
ES	Esclerose Sistêmica
FAN	Fator antinúcleo
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
FR	Fator reumatoide
HP	Hipertensão Arterial Pulmonar
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MII	Miopatias inflamatórias idiopáticas
PIAA	Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes
PID	Pneumonia Intersticial Descamativa
PII	Pneumonias Intersticiais Idiopáticas
PIL	Pneumonia Intersticial Linfocitária
PM	Polimiosite
PH	Pneumonite de Hipersensibilidade
PINE	Pneumonia intersticial não específica
PINEi	Pneumonia Intersticial Não Específica Idiopática
PIU	Pneumonia intersticial usual
PO	Pneumonia em organização
POC	Pneumonia em Organização Criptogênica
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SAS	Síndrome Antissintetase
SSj	Síndrome de Sjögren
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

Lista de figuras

Figura 1. Representação estrutural do interstício pulmonar 4
Figura 2. Conceito espectral das formas não classificáveis de doença pulmonar intersticial e as formas não diferenciadas de doenças reumáticas autoimunes 26
Figura 3. Fluxograma de inclusão, causas de exclusão 54
Figura 4. Distribuição percentual por grupo da variação categórica da porcentagem do predito da Capacidade Vital Forçada (%predCVF) em 12 meses (A) e cinco anos (B) 63
Figura 5. Prevalência dos diferentes padrões morfológicos identificados na tomografia computadorizada de tórax, por grupo 65
Figura 6. Curvas de sobrevivências pelo método de Kaplan-Meier, estratificada por grupo 66
Figura 7. Comparação das curvas de Kaplan-Meier das coortes de pacientes com Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes 76

Lista de tabelas

Tabela 1: Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizadas nas Diretrizes de Doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012 3
Tabela 2. Características dos principais padrões morfológicos observados nas doenças pulmonares intersticiais 6
Tabela 3. Critérios diagnósticos para Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes 16
Tabela 4: Principais características das doenças do tecido conjuntivo com acometimento intersticial pulmonar frequente 19
Tabela 5: Autoanticorpos séricos relevantes para a investigação de doença pulmonar intersticial relacionada a doença do tecido conjuntivo 24
Tabela 6. Diagnósticos e domínios dos grupos diagnósticos, com suas médias da porcentagens do predito da capacidade vital forçada 55
Tabela 7. Principais características demográficas, clínicas, funcionais e tomográficas da população, dividida pelos grupos 57
Tabela 8. Frequências dos padrões morfológicos de doença pulmonar intersticial identificados na tomografia computadorizada de tórax 59
Tabela 9. Principais características evolutivas durante o seguimento, por grupos 60
Tabela 10. Análise univariada de sobrevivência de Cox 66
Tabela 11. Análise multivariada de sobrevivência de Cox 67
Tabela 12. Análise multivariada de sobrevivência de Cox, apenas para o grupo PIAA 67
Tabela 13. Comparação das coortes de pacientes com Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes publicadas 80

Resumo

Pereira DAS. *Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes*: sobrevivência e evolução funcional em pacientes com autoimunidade sistêmica e doença pulmonar intersticial predominante [tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes (PIAA) é uma classificação preliminar para designar um grupo de pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) que combina características das doenças do tecido conjuntivo (DTC) e das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas (PII). Porém, a relevância dessa terminologia e seus critérios para diferenciar esses três grupos ainda está em debate. OBJETIVOS: Avaliar sobrevida e evolução funcional de pacientes com PIAA em comparação aos grupos DTC e PII. MÉTODOS: Realizamos um estudo de coorte histórica iniciado em 2012, incluindo pacientes com DTC, PII e PIAA e comparamos suas características clínicas, funcionais, morfológicas e de sobrevivência. RESULTADOS PRINCIPAIS: Foram incluídos 131 pacientes (56 DTC, 37 PII e 38 PIAA). O grupo PIAA era majoritariamente feminino e jovem (mediana 56,5 anos), mediana %predCVF 72%, e com maior prevalência de padrão não-PIU. Havia entre os três grupos diferenças significativas em idade, gênero, positividade de autoanticorpos e padrão tomográfico. Na amostra geral, pacientes eram apenas levemente restritivos ao diagnóstico, mas com significativa piora da %predCVF após 5 anos ($p<0,001$). Em termos de variação absoluta, deterioração funcional aconteceu em 86% das PII, em 74% das PIAA e em apenas 46% das DTC. Análise de sobrevivência demonstrou diferença estatística entre os grupos ($p=0,004$). Pacientes com DTC tinham melhor sobrevivência que as PII ($p=0,002$), mas não havia diferença entre PIAA e DTC ou PII. Na análise multivariada, o grupo DTC apresentava melhor sobrevivência que o grupo PIAA (HR=0,18), enquanto não houve distinção entre PII e PIAA ou PII e DTC. CONCLUSÃO: PIAA tem comportamento intermediário entre DTC e PII, com aspectos clínicos, sorológicos e morfológicos das DTC combinados a piores prognóstico e evolução funcional, características das PII.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Autoimunidade; Doenças do tecido conjuntivo; Fibrose pulmonar; Fibrose pulmonar idiopática; Autoanticorpos.

Abstract

Pereira DAS**.** *Interstitial pneumonia with autoimmune features:* survival and functional evolution in patients with systemic autoimmunity and predominant interstitial lung disease [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

RATIONALE: Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) is a provisional term used for interstitial lung disease (ILD) patients with characteristics of connective tissue disease (CTD) and idiopathic interstitial pneumonia (IIP); however, the power of the existing criteria to differentiate among the three diagnoses is debated. OBJECTIVES: To evaluate survival and functional evolution of IPAF patients in comparison with CTD and IIP groups. METHODS: A historical cohort of CTD, IIP and IPAF patients was enrolled in 2012. Clinical, functional, morphological and survival characteristics were compared. MAIN RESULTS: We included 131 patients (56 CTD, 37 IIP and 38 IPAF). The IPAF patients were predominantly female and younger (median 56.5 years), mildly restrictive with median %predFVC 72%, mostly non-usual interstitial pneumonia (UIP). There were significant differences in age, gender, autoantibody positivity, and CT patterns between groups. Overall, patients had mild functional impairment at the baseline and a significant change in the %predFVC after 5 years ($p<0.001$); deterioration occurred in 86% of the IIP, 74% of the IPAF, and 46% of the CTD patients. The survival analysis showed a significant difference among the groups ($p=0.004$). CTD patients had better survival than the IIP patients ($p=0.002$), but there was no difference in survival between IPAF and CTD or IIP patients. The CTD group had a significantly better hazard ratio than the IPAF group (HR=0.18) in the multivariate analysis, but the HR of the IIP group did not differ from that of any other group. CONCLUSION: IPAF is intermediate between CTD and IIP, with the clinical, serological and morphological aspects of CTD and the worse prognosis and functional evolution of IIP.

Descritores: Lung diseases, interstitial; Autoimmunity; Connective tissue diseases; Pulmonary fibrosis; Idiopathic pulmonar fibrosis; Autoantibodies.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO 1

2. REVISÃO DE LITERATURA 11

Autoanticorpos e pneumonias intersticiais idiopáticas 13

Particularidades no diagnóstico de doença pulmonar intersticial relacionada às doenças do tecido conjuntivo 17

Marcadores sistêmicos de autoimunidade 21

A conectivopatia não diferenciada e o espectro da autoimunidade nas doenças pulmonares intersticiais 25

Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes: evidências após diretrizes de 2015 27

3. OBJETIVOS 31

4. MÉTODOS 35

Desenho do estudo 37

Critérios de inclusão 37

Critérios de exclusão 38

População e amostragem 38

Variáveis de interesse 40

Análise estatística 45

Aspectos éticos da condução do estudo 47

5. RESULTADOS 51

Participantes e constituição da amostra 53

O grupo pneumonia intersticial com aspectos autoimunes 56

A comparação entre os três grupos 61

Avaliação pulmonar funcional 62

O padrão morfológico na tomografia computadorizada de tórax 64

Análises de sobrevivência 65

6. DISCUSSÃO 69

Evolução funcional em pneumonia intersticial com aspectos autoimunes 71

Sobrevivência em pneumonia intersticial com aspectos autoimunes 75
O paradoxo PIU na pneumonia antersticial com aspectos autoimunes 81
A hipertensão pulmonar como fator de risco independente de mortalidade 84
Limitações e qualidades do estudo 85
Abordagem dos vieses clássicos de um estudo epidemiológico 88
Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes é um subgrupo distinto de doença pulmonar intersticial? 90
Conclusões 93
7. REFERÊNCIAS 95

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Pulmonares Intersticiais (DPI) constituem um grupo heterogêneo de doenças que acometem difusamente o interstício pulmonar através do acúmulo, nesse espaço naturalmente virtual, de conteúdo inflamatório celular e/ou conjuntivo fibrosante. Daí decorrem o aumento da espessura da membrana alvéolo-capilar, distorção anatômica do parênquima pulmonar e comprometimento das funções ventilatória e de troca gasosa. Porém, para além dessa similaridade morfofisiológica que as une, suas diferentes apresentações distinguem-se entre si pelos padrões histológico e tomográfico (ou seja, morfológicos), pela etiologia, pela evolução natural e/ou pela resposta terapêutica. Assim, no cuidado dos pacientes com doenças pulmonares intersticiais, e baseado nas peculiaridades acima, grande esforço precisa ser empenhado na sua classificação (Tabela 1).[1]

Tabela 1: Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizadas nas Diretrizes de Doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012.[1]

Doenças Pulmonares Intersticiais	
Causas ou associações conhecidas	Pneumoconioses Infecções Drogas Doenças do tecido conjuntivo Aspiração gástrica Imunodeficiências Proteinopatias Metal duro Tabaco-relacionada
Pneumonias intersticiais idiopáticas	Fibrose Pulmonar Idiopática Pneumonia Intersticial Não Específica Pneumonia em Organização Criptogênica Pneumonia Intersticial Aguda Pneumonia Intersticial Bronquiolocêntrica
Linfoides	Bronquiolite Linfoide Hiperplasia Linfoide Reativa Pneumonia Intersticial linfoide Granulomatose linfomatoide Linfoma
Granulomatosas	Sarcoidose Pneumonite de Hipersensibilidade Infecções
Miscelânea	Linfangioleiomiomatose Proteinose Alveolar Pneumonia Eosinofílica Doenças de depósito

O interstício pulmonar caracteriza-se por um espaço virtual composto essencialmente por proteoglicanos e diferentes tipos de colágeno, limitado pelas membranas basais de dois grupos celulares: as células epiteliais septais (pneumócitos tipo 1) e as células endoteliais (sejam vasculares, no caso do interstício intralobular, ou endoteliais linfáticas no interstício periférico)(figura 1A). É tradicionalmente dividido em três compartimentos[2]: o interstício axial, que se distribui pelo feixe peribroncovascular pulmonar; o interstício intralobular ou septal, principal sítio da troca gasosa e que separa a luz vascular do espaço alveolar; e por fim o interstício periférico, responsável pela morfometria tridimensional do lóbulo pulmonar secundário e sua interação com o sistema linfático e venoso, que compõem os septos interlobulares (figura 1B). A extensão, o tipo e a distribuição geográfica do acometimento, isolado ou interdependente desses compartimentos, é que distinguirá os diferentes padrões morfológicos atualmente utilizados para a classificação de diferentes DPI.

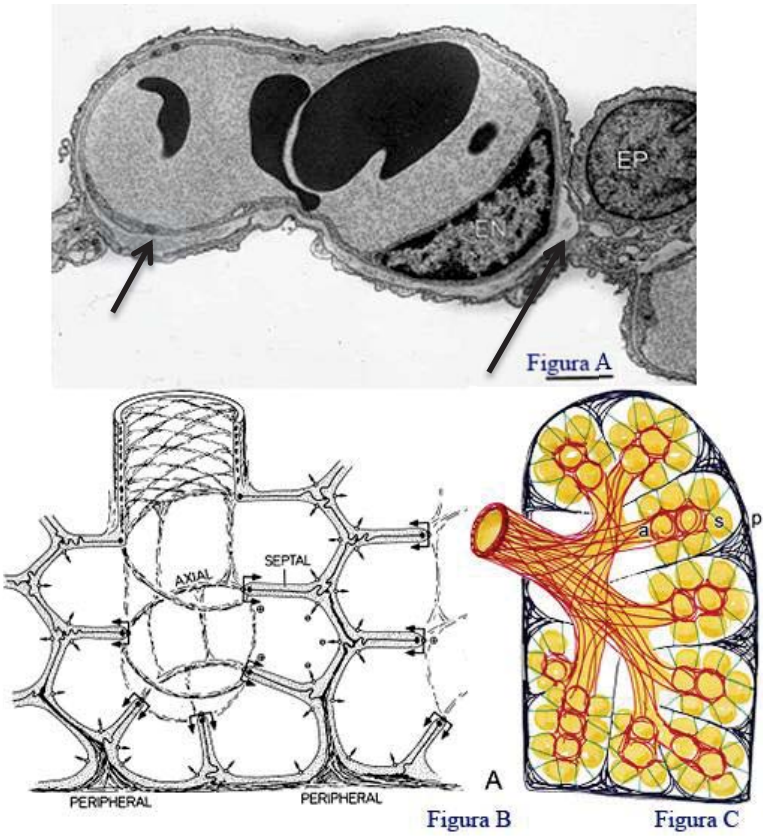


Figura 1: Representação estrutural do interstício pulmonar (A - Superior) Fotomicrografia eletrônica da membrana alvéolo-capilar, mostrando as células epiteliais (pneumócitos tipo 1 – EP) e as células endoteliais (EN), com o espaço intersticial mínimo que os circunda (setas). (B - Inferior direita) Conectividade integrada dos interstícios pulmonares, assim como sua divisão, representada no modelo tridimensional e sua relação com as estruturas bronquiolares (C- Inferior esquerda). Adaptado de Weibel, E.[2]

A histomorfologia adquiriu importante papel diagnóstico já nos primórdios do estudo das doenças pulmonares intersticiais.[3] As particularidades da análise histológica foram permitindo a discriminação do acometimento intersticial pulmonar em padrões específicos, os quais reuniam diferentes combinações de distribuição geográfica, acometimento compartimental pulmonar e fase evolutiva do processo inflamatório. Atualmente, cinco padrões morfológicos de PII são considerados principais (tabela 2): pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia em organização (PO), pneumonia intersticial descamativa (PID) e pneumonia intersticial linfoide (PIL).[3,4] O surgimento da tomografia computadorizada de tórax, permitindo uma muito acurada correlação com os achados histológicos, contribuiu ainda mais para solidificar uma epistemologia essencialmente baseada em padrões morfológicos. E por fim, a descoberta da inquestionável distinção prognóstica carregada por esses padrões, sejam por determinação histológica e/ou tomográfica, solidificava uma *visão clássica* de abordagem das DPI, a qual se sustentava na combinação de morfologia (padrões histológicos e/ou tomográficos) e epidemiologia (busca ativa de possíveis agentes secundários classicamente envolvidos com acometimento intersticial pulmonar).[5]

Tabela 2. Características dos principais padrões morfológicos observados nas doenças pulmonares intersticiais. Adaptado de Antin-Ozerkis *et al*.[4]

	Distribuição (TCAR)	Características tomográficas típicas	Características histológicas típicas
Pneumonia intersticial usual (PIU)	Periférica, subpleural, basal, bilateral.	Reticulado, Bronquiectasia de tração, faveolamento, mínimo vidro fosco.	Fibrose com faveolamento microscópico, foco fibroblástico, acometimento heterogêneo, distribuição subpleural.
Pneumonia intersticial não específica (PINE)	Periférica, subpleural, basal, bilateral.	Opacidades em vidro fosco difusas, Reticulado, Poupamento subpleural, Mínimo ou nenhum faveolamento	Fibrose e/ou inflamação intersticial homogênea, faveolamento raro, variantes histológicas.
Pneumonia em organização (PO)	Difusa, frequentemente periférica e esparsa, ocasionalmente peribroncovascular e migratória.	Opacidades em vidro fosco e consolidações esparsas; Nodular (às vezes); Padrão perilobular.	*Plugs* de tecido conjuntivo frouxo em pequenas vias aéreas, esparsos, pouca ou nenhuma fibrose, preservação da arquitetura.
Pneumonia intersticial descamativa (PID)	Esparsa, basal e bilateral.	Opacidades em vidro fosco difusas, raros cistos.	Preenchimento alveolar por macrófagos com pigmento acastanhado, preservação da arquitetura. mínima fibrose ou inflamação intersticial.
Pneumonia intersticial linfoide (PIL)	Difusa.	Opacidades em vidro fosco, micronódulos centrolobulares, espessamento septal e peribroncovascular, cistos de parede fina e perivasculares.	Infiltrado intersticial difuso por linfócitos T, plasmócitos e macrófagos, hiperplasia linfoide, distribuição alveolar septal.

Tal maneira tradicional, partindo de um padrão histológico para fundamentar a classificação e o diagnóstico, serve muito bem a algumas poucas síndromes clínicas, especialmente à Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), doença de acometimento essencialmente pulmonar e de características epidemiológicas, prognósticas e morfológicas muito bem estabelecidas, fortemente associada à um dos padrões histológicos clássicos – a pneumonia intersticial usual (PIU). Entretanto, e mesmo que a FPI se consolide em múltiplas coortes na literatura médica como a mais prevalente das DPI,[6,7] há de se adotar uma abordagem distinta para compreender os diferentes e complexos espectros clínicos que compõem tal heterogêneo grupo de doenças. Essa abordagem *contemporânea*, endossada e proposta pelos últimos documentos de sociedades médicas sobre o tema, fundamenta-se numa relativamente maior importância dos aspectos clínicos: alguns padrões estão sim mais associados a certas síndromes clínicas, mas não são de forma alguma exclusivos a elas.[1,8] Nessa nova epistemologia, a histomorfologia guarda o prognóstico e constitui parte importante da classificação, mas a distinção entre as DPI demandam uma *abordagem multidimensional* que se tornará o novo padrão-ouro para o seu diagnóstico.[9,10] Essa mudança paradigmática lançou as bases para a importância da avaliação multissistêmica e multidisciplinar dos pacientes com acometimento pulmonar intersticial.[11]

No que se refere, então, à atual classificação clínica das doenças pulmonares parenquimatosas difusas faz-se, tradicionalmente, distinção de cinco grupos (tabela 1):

1. Causas ou associações conhecidas
2. Formas idiopáticas (Pneumonias Intersticiais Idiopáticas)
3. Linfoides
4. Granulomatosas
5. Miscelânea

No grupo 1 estão os casos secundários a um agente ou entidade clínica bem estabelecida, principalmente as doenças do tecido conjuntivo (DTC), as Pneumoconioses e as doenças tabaco-relacionadas. As formas idiopáticas, ainda que heterogêneas entre si, acometem essencialmente o pulmão; ou se têm acometimento sistêmico, este não está associado a agentes ambientais conhecidos ou a doenças extrapulmonares. Os acometimentos parenquimatosos linfoide e granulomatoso, embora em grupos distintos dos citados anteriormente, podem se apresentar tanto no contexto idiopático quanto secundário. Não é incomum, portanto, a sobreposição de síndromes: pneumoconiose e DTC, Pneumonite de Hipersensibilidade e Sarcoidose, Pneumonia Intersticial Não

Específica (PINE) e DTC , entre outras. Por fim, há um grupo de doenças parenquimatosas difusas que são primariamente pulmonares, essencialmente raras, e que não compartilham características fisiopatológicas – ou mesmo morfológicas – com as anteriores, tais como a Linfangioleiomiomatose e a Proteinose Alveolar. A distinção mais relevante, contudo, se faz entre as formas *idiopáticas* e as *secundárias*. Porque – e apesar de – compartilharem apresentações clínicas, funcionais, tomográficas e histológicas, a separação entre elas justifica-se por comportarem história natural, prognóstico e terapêutica essencialmente diversas. Assim, na avaliação inicial de pacientes com doença pulmonar intersticial, a abordagem multidisciplinar vai concentrar esforços na identificação de estigmas sistêmicos de doença extrapulmonar ou de agentes ambientais que justifiquem os achados pulmonares. Ou seja, as formas idiopáticas são diagnósticos de *exclusão* fundamentados essencialmente na comprovação morfológica.[12,13]

Um aspecto curioso dessa distinção, e objeto de interesse do presente estudo, é a que se faz entre as Pneumonias Intersticiais Idiopáticas (PII) e as doenças do tecido conjuntivo (DTC). Em sendo o interstício pulmonar essencialmente constituído por diferentes tipos de colágenos, é comum o acometimento parenquimatoso pulmonar nas diferentes DTC, de tal forma que há recomendação expressa para busca ativa por acometimento extratorácico (cutâneo, gastrintestinal, osteomuscular ou articular) e, principalmente, pela positividade de autoanticorpos séricos ou outros marcadores de autoimunidade. As diretrizes de especialidades médicas sobre as DPI recomendam, há várias de suas versões, a dosagem rotineira de um painel estendido de autoanticorpos, assim como avaliação reumatológica sempre que apropriado, para que se identifiquem possíveis estigmas de autoimunidade sistêmica.[1,8] Na associação entre DPI e DTC, dois cenários são possíveis:

1. o paciente portador de uma DTC desenvolve durante seu acompanhamento sintomas respiratórios por um acometimento intersticial novo;

2. os sintomas respiratórios relacionados a uma DPI coincidem ou antecedem os achados clínicos e laboratoriais de doenças autoimunes.[14]

Na primeira situação, para que não reste dúvida da associação DPI e DTC, é necessário confirmar a relação causal,[1,8,15] ao excluir potenciais agentes causadores de DPI (toxicidade por drogas, tabagismo ou infecção).[16] 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, mesmo que em constante revisão.[14,17] Historicamente, apesar de o interstício pulmonar ser alvo importante e frequente da autoimunidade associada às DTC, o pulmão é

tradicionalmente negligenciado nos critérios diagnósticos dessas doenças reumatológicas.[18,19] Estudo em um centro de referência norte-americano[11] pretendeu avaliar a prevalência de DTC oculta em todo paciente com DPI que se apresentasse com sintomatologia predominantemente respiratória. Através de *avaliação multidisciplinar cuidadosa e de um painel estendido de autoimunidade*, mostrou que 34 (29%) de 114 pacientes preenchiam critérios para DTC estabelecida[1]. Análise nossa dos dados desse referido estudo permite identificar que, dos pacientes que ao final da avaliação proposta não se supunha qualquer associação com doença do colágeno (n=80), 34 (45%) tinham FAN positivo, 7 deles com título alto. Estas características sugeririam a presença de DTC ainda oculta. Apesar da positividade isolada de autoanticorpos na ausência de substrato clínico de DTC precisar ser interpretada com bastante cautela, justifica-se a sugestão das diretrizes nacionais e internacionais de se pesquisar autoanticorpos nos pacientes com doenças pulmonares intersticiais.[1,8]

Foi essa estratégia que nos permitiu deparar com casos intrigantes: pacientes com apresentação clínica predominantemente (ou mesmo exclusivamente) pulmonar e positividade para autoanticorpos séricos, muitas das vezes marcadores bastante específicos de DTC e em títulos altos, porém na ausência de outros estigmas sistêmicos que preenchessem critérios reumatológicos estabelecidos. Já na década de 1990[20] sugeriu-se que o acometimento pulmonar intersticial pode ser a manifestação predominante de uma doença autoimune frustra do tecido conjuntivo, e desde então vários estudos têm sido produzidos para tentar elucidar *uma questão essencial*: a doença pulmonar intersticial quando sítio isolado ou predominante de autoimunidade sistêmica é distinta das formas idiopáticas e das secundárias a uma DTC estabelecida? O que já se conseguiu produzir são resultados desencontrados, com critérios de inclusão distintos, e valendo-se de desenhos essencialmente retrospectivos (ver seção Revisão de Literatura, a seguir). Em 2015, uma força-tarefa endossada pela *American Thoracic Society* e pela *European Respiratory Society* produziu uma diretriz para a produção científica nesse assunto,[21] adotando a terminologia *"Interstitial pneumonia with autoimmune features"*, ou numa tradução livre, *Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes (PIAA)*,

---

[1] Neste texto, usaremos a expressão DTC estabelecida para referência aos casos de doença reumática autoimune bem definida por critérios diagnósticos bem estabelecidos (quais sejam a Artrite reumatoide, o Lúpus eritematoso sistêmico, a Esclerose sistêmica progressiva, as miopatias inflamatórias, a Síndrome de Sjögren, e a Doença mista do tecido conjuntivo). Pretendemos assim fazer uma distinção com outras manifestações reumáticas autoimunes que não preencham tais critérios.

conclamando a comunidade científica internacional a avaliar se pode tratar-se de uma síndrome clínica distinta de acometimento pulmonar intersticial. Estabelecendo um consenso de quais manifestações clínicas, sorológicas e morfológicas marcam essa entidade supostamente independente, tornou-se possível o desenho de estudos para essa população de pacientes. É nesse contexto que o presente estudo se estrutura e pretende contribuir para a elucidação científica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Autoanticorpos e pneumonias intersticiais idiopáticas

No início dos anos 2000, um grupo internacional de especialistas em DPI se reuniu, sob suporte da *American Thoracic Society* (ATS), para alcançar um melhor entendimento sobre a PINE idiopática à luz do conhecimento científico da época.[22] Tendo sido descrita em meados da década de 1990, ainda havia debate se a PINE seria um padrão independente; se guardava uma relação clínica direta tal como a abordagem morfológica clássica entendia para a associação PIU-FPI; e, especialmente, o porquê de sua forte associação com as DTC.[23] Assim, os principais centros mundiais que cuidavam desses pacientes encaminharam para avaliação de um comitê casos considerados inicialmente como PINE idiopática. Os pacientes que ao início dos sintomas pulmonares apresentassem diagnóstico de DTC, ou outras etiologias definidas, eram excluídos da análise. Os casos então selecionados eram considerados idiopáticos após uma avaliação detalhada realizada pela comissão multidisciplinar do conselho (pneumologistas, radiologistas e patologistas). De 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. Em relatório publicado em 2008, o comitê conclui que a PINE é sim uma forma distinta de DPI, mas pela sua possível associação com outras formas, especialmente a Pneumonite de Hipersensibilidade (PH) e DTC, faz-se necessária avaliação multidisciplinar abrangente antes de ser considerada idiopática.[22] Sugerem, ainda, a possibilidade da PINE ser a manifestação inicial, ou talvez única, de DTC; ou mesmo a manifestação pulmonar predominante de uma autoimunidade sistêmica frustra, o que hoje entendemos como PIAA.

Alinhados às proposições desse documento oficial da ATS, vários autores tentaram caracterizar pacientes com PINE histológica que apresentassem positividade de autoanticorpos e manifestações extratorácicas de DTC. No estudo pioneiro que chamou a atenção da comunidade científica para a questão, Kinder e colaboradores[17] decidiram testar a hipótese se tal população se tratava de Conectivopatia Não Diferenciada (CND), terminologia usada pela Reumatologia para pacientes com a associação de estigmas clínicos e marcadores sorológicos de uma doença reumática autoimune sem preencher critérios para uma DTC estabelecida. Para isso, aplicaram critérios próprios (considerados permissivos, por incluírem achados pouco específicos para autoimunidade, como edema de membros inferiores e VHS) e identificaram 28 casos (10%) de CND em uma população de 285 pacientes com DPI. Compunham um subgrupo com maior

predomínio de mulheres, mais jovens e com acometimento funcional menos acentuado à avaliação inicial. Demonstram que PINE era mais prevalente quando presentes manifestações de doenças do tecido conjuntivo – especialmente fenômeno de Raynaud e artralgia – e/ou autoanticorpos séricos.[17] Em publicação posterior, avaliou-se o comportamento funcional no seguimento desses mesmos pacientes,[24] em que se notava uma significativamente maior proporção de estabilidade ou melhora da capacidade vital forçada (CVF) no grupo CND [2] quando em comparação ao grupo FPI. Suda e colaboradores, por sua vez, avaliaram 47 pacientes com PINE idiopática,[25] sendo identificados 22 (47%) casos de PIAA quando aplicados os mesmos critérios utilizados por Kinder *et al*. Os casos considerados idiopáticos apresentavam maior mortalidade (sobrevivência em 5 anos estimada em 58%) comparada a 100% daqueles com evidências – ainda que frustras – de autoimunidade. Sugerem, pela primeira vez, que o *prognóstico* desses pacientes acompanha a tendência dos outros pacientes com DPI associado a DTC, ou seja, apresentando comparativamente melhor evolução.[26]

Numa outra população,[27] dessa vez comparando os grupos FPI e CND com controles saudáveis, mostrou-se uma prevalência semelhante de autoanticorpos positivos tanto entre saudáveis como na FPI. Não encontraram diferenças clínicas entre os grupos FPI com e sem autoanticorpo, mas havia diferença entre os grupos CND e FPI autoanticorpo positivo (gênero, tabagismo, padrão histológico e título do FAN).

Coletivamente, tais estudos sugeriam uma distinção entre CND e FPI nas características clínicas, funcionais e prognósticas. Porém, além do desconforto com a classificação CND pelo muito raro, ou mesmo inexistente, acometimento respiratório nas coortes reumatológicas, sobrava a impressão de que os critérios propostos naqueles estudos eram inadequados. Surgem, então, múltiplas terminologias[28] (Conectivopatia Não Diferenciada - CND;[17,27,29] Doença Pulmonar Intersticial Com Aspectos Autoimunes (AIF-ILD);[30] Colagenose Pulmão Dominante – CPD[18]) e critérios diagnósticos para identificar pacientes com acometimento pulmonar predominante e positividade de autoanticorpos. Um grupo de autores usou critérios de inclusão bem mais restritivos que os anteriores, e identificou sinais de autoimunidade em 32% dos seus pacientes com DPI, dos quais 29% eram anteriormente reconhecidos como FPI.[30] O principal padrão tomográfico identificado no grupo autoimunidade foi a PIU (62%), mas

---

[2] Importante ressaltar que, à época de publicação dos referidos estudos, a terminologia para se referir a pacientes com DPI e autoimunidade frustra, o que hoje entendemos como PIAA, ainda não era consensual. Assim, durante o corpo desse texto, adotaremos os acrônimos da terminologia escolhida pelos autores do estudo.

não houve diferença de sobrevivência em relação aos pacientes com FPI, ambos com pior evolução que os indivíduos com DTC estabelecida. Outro estudo de aplicação de critérios também restritos (apenas sintomas e autoanticorpos *específicos* para doença do colágeno), agora em população britânica, avaliou sua acurácia em predizer PINE na histologia, e mostrou que tais critérios restritos tinham 3 vezes mais chance de se associar a esse padrão, porém com baixas sensibilidade e especificidade; muito possivelmente porque a PIAA pode se associar a quaisquer dos padrões intersticiais conhecidos.[29]

O que se produziu foi um conjunto de informações científicas conflitantes que falhavam em oferecer dados consistentes.[28] Ademais, se no começo do reconhecimento desse fenótipo a PINE configurava o padrão mais associado, dados relevantes sugerem que os padrões morfológicos de acometimento pulmonar intersticial na PIAA parecem ser de fato variados. É dentro desse contexto que em 2015 surge a proposta das diretrizes para PIAA (tabela 3), permitindo uma padronização de critérios que permita caracterizar melhor esses pacientes. Sua contribuição maior foi construir critérios que assegurem a presença de autoimunidade sistêmica, para além da positividade de autoanticorpos séricos, acrescentando ao domínio sorológico os domínios clínico (sinais extratorácicos de autoimunidade) e morfológico (padrões morfológicos epidemiologicamente associados com doenças do tecido conjuntivo).

Suas principais propostas são:[21]

1. dividir os critérios em três domínios: clínico, sorológico e morfológico;
2. restringir as manifestações clínicas extratorácicas àquelas com forte correlação com as DTC estabelecidas;
3. reconhecer a possibilidade de outros padrões morfológicos clássicos além da PINE;
4. atribuir um valor marginal ao padrão PIU na caracterização dessa população, mas reconhecendo a possibilidade dessa associação;
5. permitir a inclusão de achados histológicos menores, além dos padrões morfológicos clássicos, que sugerem acometimento pulmonar secundário a doenças do tecido conjuntivo (acometimento multicompartimental).

Tabela 3. Critérios diagnósticos para Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes.[21]

1. Presença de pneumonia intersticial (pela TCAR ou biopsia cirúrgica) *e*, 2. Exclusão de etiologias alternativas *e*, 3. Não preenche critério para nenhuma DTC estabelecida *e*, 4. Ao menos *um critério de pelo menos dois* dos seguintes domínios: A. Domínio clínico B. Domínio sorológico C. Domínio morfológico
A. Domínio clínico 1. Descamação ou fissuras digitais laterais (“mão de mecânico”) 2. Úlceras digitais distais 3. Artrite inflamatória ou rigidez matinal poliarticular superior a 60min 4. Telangiectasias palmares 5. Fenômeno de Raynaud 6. Edema digital inexplicado (“puffy hands”) 7. Rash fixo inexplicado na superfície extensora dos dedos (“Gottron”)
B. Domínio sorológico 1. FAN ≥ 1:320 (padrões difuso, pontilhado ou homogêneo) *ou* A. FAN padrão nucleolar (qualquer título) *ou* B. FAN padrão centromérico (qualquer título) 2. Fator reumatoide > 2x limite superior da normalidade 3. Anti-CCP 4. Anti-DNA 5. Anti-Ro (SSA) 6. Anti-La (SSB) 7. Anti-ribonucleoproteina (RNP) 8. Anti-smith (Sm) 9. Anti-topoisomerase (Scl-70) 10. Anti- RNA-t-sintetases (Jo1, PL-7, PL-12, EJ, OK, KS, Zo, tRS) 11. Anti-PM-Scl 12. Anti-MDA-5
C. Domínio morfológico 1. Padrões tomográficos sugestivos: a. PINE b. PO c. PINE + PO d. PIL 2. Padrões ou apresentações histológicas em biopsias cirúrgicas: a. PINE b. PO c. PINE + PO d. PIL e. agregados linfoides intersticiais com centro germinativo f. infiltração plasmocitária difusa (com ou sem folículos linfoides) 3. Acometimento multicompartimental (associado a pneumonia intersticial) a. Derrame ou espessamento pleurais inexplicados b. Derrame ou espessamento pericárdicos inexplicados c. Acometimento intrínseco de via aérea inexplicado (por PFP, TCAR ou histologia) d. Vasculopatia pulmonar inexplicada

Assim, ao mesmo tempo que agrega maior especificidade para a presença de autoimunidade sistêmica, essas novas diretrizes armam a comunidade científica com uma padronização de nomenclatura e melhor consenso dos critérios para identificar uma subpopulação de pacientes com DPI. Que se dispõe portanto a formular e responder diferentes perguntas para pacientes que preenchem os critérios de Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes:

- Eles compõem um grupo (fenótipo, apresentação, população) distinto de pacientes com DPI?
- Se distintos, os são em quais domínios? (epidemiológico? clínico? sorológico? morfológico? funcional? história natural? terapêutico? comorbidades?)
- A dosagem rotineira de painel estendido de autoimunidade se justifica na avaliação inicial de todo paciente com DPI? E no cenário de negatividade de marcadores, há indicação para dosagens seriadas durante o seguimento?
- Existem características morfológicas (tomográficas e/ou histológicas) que sugiram envolvimento de autoimunidade na fisiopatologia das doenças intersticiais? Qual a força de associação entre autoimunidade, sistêmica ou localizada, e PINE?
- Dos diferentes marcadores sorológicos de autoimunidade da prática clínica, há algum que contribua para distinção fenotípica ou mesmo sindrômica?
- Poderia a PIAA se tratar apenas de um estágio "pré-clínico" das DTC estabelecidas? Os diferentes domínios dos critérios propostos para PIAA marcam fenótipos dentro de um fenótipo?

Algumas delas pretendemos avaliar no presente estudo.

Particularidades no diagnóstico de doença pulmonar intersticial relacionada às doenças do tecido conjuntivo

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) compõem um grupo de doenças que compartilham como alvo fisiopatológico comum o tecido conjuntivo nas suas mais variadas formas e distribuições. Caracterizam-se por típico acometimento multissistêmico, e é justamente o agrupamento heterogêneo de sistemas acometidos que

possibilita a distinção entre cada uma de suas variantes. Ou seja, para além desse alvo comum parece haver uma distinção fisiopatológica em cada uma das entidades que compõem esse grupo.[31–33] O diagnóstico dessas doenças baseia-se na identificação de manifestações clínicas, radiológicas e/ou histológicas associadas a positividade de um (e, muito frequentemente, de múltiplos) autoanticorpo os quais têm papel extremamente relevante na abordagem inicial de pacientes com suspeita clínica de uma DTC. Historicamente, a compreensão dessas doenças teve seu foco inicialmente colocado nas manifestações articulares, uma vez que a principal sintomatologia do paciente se deve a esse acometimento, assim como à morbidade associada às sequelas osteoarticulares. Contudo, são as manifestações extra-articulares, especialmente as pulmonares, as principais responsáveis pela mortalidade das doenças do tecido conjuntivo.[14]

Sendo o pulmão um órgão constituído essencialmente de múltiplas variantes do tecido conjuntivo, seu acometimento no contexto de DTC é bastante frequente.[34] Todos os compartimentos pulmonares (vias aéreas, interstício, vasculatura, pleura e o binômio musculatura respiratória-caixa torácica) podem estar heterogeneamente acometidos, permitindo manifestações clínicas das mais variáveis.[35] As principais DTC e suas características mais relevantes estão resumidamente apresentadas na tabela 4.

Morfologicamente, qualquer dos padrões descritos para as PII podem ser encontrados nas doenças do tecido conjuntivo.[1] O padrão PINE é contudo o mais prevalente quando elas são analisadas conjuntamente.[36] De fato, essa é a manifestação predominante na Esclerose Sistêmica (ES), nas miopatias inflamatórias e na Síndrome de Sjögren (SSj), que são as DTC com maior prevalência de manifestação pulmonar intersticial. A Artrite Reumatoide (AR) é a mais prevalente das DTC na população geral, porém tem acometimento intersticial mais raro e esse se dá preferencialmente através da PIU. No principal estudo comparando morfologia e prognóstico entre PII e DTC, Park *et al*. encontraram PINE em ao menos 60% das DTC não-AR, chegando à totalidade nos casos de Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC).[37] E, apesar de haver uma clara distinção prognóstica entre os diferentes padrões morfológicos quando no contexto das formas idiopáticas de DPI, em associação às DTC essa separação é menos clara. Nas comparações diretas entre DTC e FPI, aquelas têm nitidamente melhor sobrevivência; mas quando estratificadas por padrão morfológico, apenas a PIU em sua forma idiopática se destaca do restante. Ou seja, PINE-DTC e PIU-DTC parecem guardar prognóstico semelhante entre si.[37]

Tabela 4: Principais características das doenças do tecido conjuntivo com acometimento intersticial pulmonar frequente. Adaptado de Wells, A e Denton, C.[35]

Característica	ES	AR	MII	DMTC	SSj	LES
DPI[36,52]	40-75%	10-30%	30-50%	35-66%	3-8%	3-11%
Morfologia [35,36]						
PINE	+++	++	++	++	++	++
PIU	+	++	+	+	+	+
PO	-	+	++	+	+	++
PID	-	++	+	+	+	+
PIL	-	-	-	-	++	++
DAD	-	-	++	+	+	+
Compartimentos[14,35]						
DPI	+++	++	++	++	++	+
HP	+++	+	+	++	+	++
BQT	+	++	+	+	+	+
Bronquiolite	-	++	+	+	++	+
Pleura	-	++	+	+	+	++
Músculo	?	?	++	?	?	++
Autoanticorpos[4,36,53,54]						
FAN[55]	Nucleolar centromérico	Incaracterístico	Citoplasmático pontilhado	Nuclear pontilhado	Frequente negativo	vários
Scl-70	+++[&]	-	-	+	-	-
FR	+	+++	+	+	+	+
CCP	-	++[&]	-	-	-	-
dsDNA	-	-	-	+	-	++[&]
SSA/Ro	++	+	++	+	+++	++
SSB/La	-	-	+	-	+++	+
RNP	+	-	+	+++[&]	-	++
Jo1, PL7, PL12, OJ, EJ	+	-	+++[&]	+	-	-

NOTA: (&) altamente específico ; - raro + infrequente ++ frequente +++ comum. DPI: Doença pulmonar intersticial. PIU: pneumonia intersticial usual. PINE: pneumonia intersticial não específica. PO: pneumonia em organização. PID: pneumonia intersticial descamativa. PIL: pneumonia intersticial linfoide. DAD: dano alveolar difuso. HP: hipertensão pulmonar. BQT: bronquiectasias. FAN: fator antinúcleo. CCP: peptídeo citrulinado cíclico. FR: fator reumatoide. ENA: antígenos nucleares extraíveis. Scl70: topoisomerase III. RNP: ribonucleoproteína. DTC: doença do tecido conjuntivo. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico. ES: Esclerose Sistêmica. SSj: Síndrome de Sjögren. MII: miopatias inflamatórias idiopáticas. AR: Artrite Reumatoide. DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

Na análise da microestrutura histológica, é clássica a descrição de variantes morfológicas nas amostras teciduais de pacientes com doenças do tecido conjuntivo, quais sejam o acometimento de dois ou mais compartimentos pulmonares, espessamento da parede vascular por colágeno, extenso infiltrado inflamatório mononuclear, formação de folículos linfoides com centros germinativos, e reação pleural inflamatória inespecífica.[26,38–41] Nos casos inconclusivos de DPI que exigem biopsia pulmonar cirúrgica, são essas variantes que poderão sugerir uma etiologia autoimune, seja uma DTC estabelecida, uma DTC oculta ou mesmo a PIAA.[34] Ademais, não é rara a sobreposição de padrões clássicos, especialmente a associação PINE e PO, mas outras são também descritas.[39] Entretanto, a discussão sobre histologia parece assumir aspectos de menor relevância se considerarmos, primeiro, que biópsia pulmonar cirúrgica no

contexto de diagnóstico bem estabelecido de DTC, seja prévio ou concomitante, vem se mostrando muito pouco essencial no cuidado desses pacientes; e, segundo, porque as manifestações clínicas e radiológicas são geralmente suficientes para distinguir DTC de PII com razoável confiança.[1,8,35,36] Se preferirmos a cautela em assumir que, radiologicamente, a distinção morfológica entre PII e DTC não é evidente, pode-se contudo com boa confiança extrapolar informações prognósticas dos padrões tomográficos apresentados, substituindo as eventuais informações que viriam das amostras histológicas.[15,36]

Uma outra peculiaridade relevante das DTC é a terapia farmacológica, em que pese a sua boa resposta à terapia imunossupressora, em contraste ao aumento de mortalidade do uso dessas alternativas na FPI.[35,42] De fato, até muito recentemente considerava-se a imunossupressão farmacológica como uma alternativa para praticamente todo o espectro de DPI, dentro do racional fisiopatológico de se tratarem de manifestações inflamatórias que, se inibidas na fase inicial, seria possível evitar a fase fibrosante tardia. Apesar de uma evidência estatística confirmando a sensação empírica dos malefícios dessa terapia na FPI, para as outras formas idiopáticas de DPI continua sendo adotado essa prática, pela ausência de dados inequívocos, seja de benefício ou malefício. Isso porque a extrapolação de dados científicos ainda é a melhor evidência para o tratamento farmacológico das DPI não-FPI.[35] Assim, ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina e prednisona são estratégias frequentemente usadas nos pacientes com DTC e manifestações intersticiais,[35,43–46] assumindo um benefício a despeito da já comprovada distinta fisiopatologia que caracteriza as diferentes variantes das doenças do tecido conjuntivo. Ademais, nos múltiplos inquéritos de pacientes com PIAA em que se levantaram informações terapêuticas, o uso de corticosteroides, isolado ou associado a imunossupressores, foi bastante prevalente.[24,25,47–51]

Assim, não restam dúvidas na literatura da separação entre DPI-DTC e PII nas diferentes características relevantes para a abordagem das pneumopatias intersticiais, seja pelo padrão morfológico (histológico ou tomográfico), seja por informações epidemiológicas (idade de acometimento, proporção entre os gêneros, estratégias farmacológicas e sobrevivência), e ainda que baseadas em estudos heterogêneos e metodologicamente diversos. Porque de fato sustentam a impressão empírica de uma distinção vivenciada no cuidado rotineiro dos pacientes com doenças pulmonares intersticiais.

Marcadores sistêmicos de autoimunidade

Os autoanticorpos séricos são marcadores essenciais para o diagnóstico de diferentes doenças autoimunes. Em sendo as reações antígeno-anticorpo o protótipo fisiopatológico básico dessas doenças, a identificação sérica de autoanticorpos resume em um teste laboratorial essas interações que acontecem nos diferentes tecidos. Entretanto, existem uma multiplicidade de marcadores séricos, com características analíticas e associações clínicas diversas, muitos deles descobertos apenas recentemente e sem informações inequívocas de sua utilidade, e tantos outros ainda por serem identificados. Assim, embora teoricamente de muita utilidade diagnóstica, essa diversidade de (e entre) marcadores agrega dificuldade ao seu uso clínico.[56,57]

A distinção mais importante que se deve ressaltar, contudo, é que autoimunidade e positividade sérica de autoanticorpos não são de maneira alguma sinônimos.[58] Não apenas porque vários inquéritos populacionais demonstraram a positividade de autoanticorpos em indivíduos saudáveis,[59–61] mas também porque algumas doenças autoimunes sequer têm marcadores séricos identificáveis.[62] Em contrapartida, estudos bem robustos de bancos sorológicos, com múltiplas amostragens periódicas, sugerem que a positividade de autoanticorpos pode anteceder em vários anos doenças do tecido conjuntivo, tais como LES, AR e SSj.[63–65]

O que parece estar por trás dessas aplicabilidades supostamente contraditórias são as características analíticas de cada um desses testes.[66] O principal deles é o fator antinúcleo (FAN), amplamente disponível e o mais frequentemente positivo nas diferentes doenças reumáticas autoimunes.[59] Através de uma reação de imunofluorescência indireta – método mais antigo e mais amplamente disponível, mas que vem dando lugar a métodos automatizados[53] – é possível flagrar a reação do autoanticorpo humano com o antígeno tecidual, topografar a reação nos diferentes compartimentos celulares, e definir a força dessa reação (através de sua titulação). A informação que a distribuição topográfica oferece é a possível localização intracelular do principal (ou principais) antígenos envolvidos naquele processo autoimune. De fato, mais do que comprovar a reação antígeno-anticorpo, a mais importante relevância clínica do FAN é sugerir sua força (título) e sua topografia (padrão), permitindo distinguir as diferentes variantes clínicas que compõem as doenças autoimunes sistêmicas.[54,55] [ver tabela 4 com algumas associações entre FAN e DTC] Por exemplo, a ES tem como reação imune primordial a produção de autoanticorpos contra as DNA-topoisomerases, enzimas

envolvidas no reparo do DNA e que se localizam mais frequentemente no nucléolo, daí a alta especificidade do padrão nucleolar para essa variante. O mesmo acontece com a Síndrome Antissintetase (SAS), doença caracterizada pela produção de anticorpos dirigidos contra as RNA-sintetases, enzimas com localização preferencial no citoplasma celular, donde nota-se uma maior frequência do padrão citoplasmático.[67]

Mas, mesmo guardando esses requisitos, o FAN tem utilidade clínica variável entre as diferentes DTC, sendo muito alta para o LES e a ES, mas muito menor para as miopatias inflamatórias, para a AR e para a SSj, situações em que sua positividade pode chegar a menos de 40% dos pacientes.[53] Isto ocorre devido à muito baixa sensibilidade da reação por imunofluorescência indireta aos antígenos intracelulares dessas doenças, respectivamente as RNA-sintetases, os peptídeos citrulinados, e a partícula Ro52-TRIM.[53] Ainda, há padrões que estão fracamente associados a autoimunidade – como o padrão nuclear pontilhado fino denso (que marca o antígeno DFS70/LEDGF-P75, fortemente associado com a ausência de autoimunidade).[53,59] O mesmo pode se dizer para resultados com título baixo, independente dos padrões identificados. A melhor combinação de sensibilidade e especificidade para a maioria dos padrões do FAN parece residir no corte de título igual ou superior a 1:320, com exceção para o nucleolar e o centromérico, fortemente associados à ES, cuja positividade mesmo em títulos baixos se correlaciona com a presença da doença.[21]

Vários estudos populacionais já avaliaram a positividade do FAN (e outros autoanticorpos) em indivíduos saudáveis, alguns na população brasileira. Um deles,[59] multicêntrico e envolvendo mais de 900 pacientes saudáveis e outros 150 com DTC estabelecida, procurou encontrar os fatores que aumentassem a assertividade do FAN em predizer doença. Mostraram a positividade desse teste, predominantemente em títulos baixos, em 13% dos indivíduos saudáveis, com tendência a maior prevalência nos indivíduos mais velhos, especialmente acima de 50 anos de idade. Desses saudáveis com teste positivo, 45% tinham títulos 1:80, mas uma proporção razoável apresentou títulos bem altos, acima do 1:320 sugerido, por exemplo, pelos critérios de PIAA que adotamos no presente estudo. Entretanto, análise por curva ROC realizada nessa população mostrou que o corte mais apropriado para distinção dos indivíduos com DTC foi o título 1:160, independente do padrão. Um subgrupo de 41 desses indivíduos saudáveis foram futuramente reavaliados após aproximadamente quatro anos, e não foi notada variabilidade relevante no título ou padrão nas amostras seriadas; e da minoria destes que negativou o teste na reavaliação, todos tinham título 1:80 na avaliação inicial. Outros

autoanticorpos (anti-ENA e anti-DNAn) foram testados nessa população, e nenhum deles foi identificado em indivíduos saudáveis.

De tudo isso depreende-se que o FAN pode ser positivo em indivíduos fora do contexto de autoimunidade sistêmica, especialmente com padrões pouco específicos e em títulos baixos, mas numa prevalência considerável em títulos altos que poderiam ser reconhecidos como patológicos se no contexto de outras manifestações clínicas. Faz-se relevante, portanto, avaliar cuidadosamente em que medida pacientes com DPI isoladamente têm positividade do FAN por essa característica analítica e não por verdadeira autoimunidade sistêmica de acometimento pulmonar prioritário, conceito por trás da classificação "Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes" (PIAA). Curiosamente, o argumento contrário se aplicaria para os outros testes de autoimunidade (autoanticorpos específicos), por serem muito raramente positivos em indivíduos saudáveis, como sugerido pelos estudos acima. Diferente do FAN, que no máximo permite supor indiretamente pela distribuição topográfica a qual antígeno se flagra reação autoimune, esses testes demonstram a reação antígeno-anticorpo específica. Muitos desses antígenos estão agrupados sob a denominação canônica ENA (sigla do inglês "*extractable nuclear antigens*", antígenos nucleares extraíveis) para caracterizar componentes citoplasmáticos e nucleares que, nos estudos iniciais em pacientes com LES, mostraram ser epitopos e/ou antígenos envolvidos nas reações autoimunes.[68,69] Muitos autoantígenos foram acrescentados a esse grupo desde sua descrição em 1966, assim como novos métodos laboratoriais para sua detecção. Os mais importantes desses marcadores, e suas características laboratoriais, estão apresentadas na tabela 5.[4,69]

Tabela 5: Autoanticorpos séricos relevantes para a investigação de doença pulmonar intersticial relacionada a doença do tecido conjuntivo. Adaptado de [4,53]

Autoantígeno	Autoanticorpo	DTC associada
FAN	FAN	LES, ES, SSj, PM/DM/SAS
		Nucleolar sugere fortemente ES PIAA
dsDNA	Anti-dsDNA	LES (altamente específico)
FR	FR	AR (sensibilidade 60-80%; especificidade 60-85%)
CCP	Anti-CCP	AR (sensibilidade 68%; especificidade 96%)
ENA*		
SSA	Anti-Ro52 (TRIM)	LES, SSj Associado a DPI em ES e Miopatias[68,70,71]
SSB	Anti-La	SSj (comum), LES (15%)
Scl70	Anti-DNA topoisomerase I	ES (70%) Associado a DPI
RNP	Anti-RNP	DMTC (altos títulos)
Jo1, EJ, PL7, PL12, OJ	Anti-tRNA sintetases	PM/DM/SAS

NOTA: (*) Existem mais de 100 autoantígenos que compõem os testes para antígenos nucleares extraíveis, aqui estão apresentados os mais relevantes para o contexto de DPI. FAN: fator antinúcleo. CCP: peptídeo citrulinado cíclico. FR: fator reumatoide. ENA: antígenos nucleares extraíveis. Scl70: topoisomerase III. RNP: ribonucleoproteína. DTC: doença do tecido conjuntivo. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico. ES: Esclerose Sistêmica. SSj: Síndrome de Sjögren. PM/DM: Polimiosite/Dermatomiosite. SAS: Síndrome Antissintetase. AR: Artrite Reumatoide. DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

Na tentativa de compreender o papel dos marcadores séricos de autoimunidade na avaliação de pacientes com DPI sem evidência inicial de DTC, um estudo caso-controle não-pareado foi conduzido num centro de referência terciária dos EUA.[72] Tendo sido avaliados mais de 3500 pacientes com manifestações pulmonares, 1250 deles com DPI, os autores identificaram que a positividade para FAN, anti-ENA e FR eram fatores de risco independentes para o diagnóstico de alguma DPI; e essa associação mostrou-se ainda mais forte em sugerir acometimento intersticial no subgrupo de pacientes com uma DTC estabelecida. Ou seja, dentro ou fora do contexto de uma doença do tecido conjuntivo estabelecida, a razão de chances de receber um diagnóstico de DPI era maior quando marcadores de autoimunidades eram identificados no soro dos pacientes avaliados. Outro estudo em centro de referência americano também pretendeu averiguar a importância de avaliação inicial detalhada em busca de estigmas de doenças do tecido conjuntivo; e identificaram uma DTC estabelecida em 30% da população estudada, sendo a metade disso um diagnóstico anteriormente desconhecido.[11]

Em contraposição a esses dados, indivíduos realmente acometidos por uma doença autoimune podem se apresentar com um ou mais marcadores negativos. Tomemos por exemplo os anticorpos anti-tRNA sintetases. Embora já sejam descritos muitos outros, apenas o anti-Jo1 está disponível para dosagem rotineira.[53] Acrescente-se a isso séries de casos como a de Fischer *et al.*,[73] na qual foi realizado um painel estendido a

outras anti-tRNA sintetases em pacientes com apresentação clínica e tomográfica sugestiva de Síndrome Antissintetase (SAS), mas com FAN e Anti-Jo1 negativos, resultando positivo em 24% desses pacientes, até então entendidos como portadores de formas idiopáticas de DPI.

Portanto, são todas essas informações reunidas que justificam a dosagem rotineira dos marcadores de autoimunidade na avaliação inicial de pacientes com doença parenquimatosa pulmonar difusa; não sem reconhecer, contudo, grande dificuldade para a produção de uma diretriz única e inequívoca de investigação dos pacientes com espectros de autoimunidade sistêmica.

A conectivopatia não diferenciada e o espectro da autoimunidade nas doenças pulmonares intersticiais

Conectivopatia Não Diferenciada (CND) é uma terminologia proposta por reumatologistas para designar pacientes com manifestações clínicas inequívocas de doença do tecido conjuntivo, na presença de um ou mais autoanticorpos séricos, mas com combinação frustra dessas características que impedem sua classificação em uma das DTC estabelecidas.[74] Trata-se de um grupo distinto de DTC, com apresentação clínica e evolução natural bem estabelecida, em que predominam mulheres jovens, com acometimento articular predominante, positividade para FAN, anti-Ro e anti-RNP prioritariamente, e com clássica ausência de acometimento pulmonar relevante.[75] Já existem diferentes coortes de seguimento longo dessa população, a maior parte deles permanecendo não diferenciada mesmo após vários anos, com nenhuma ou fraca evidência de doença pulmonar intersticial.[76–78] Assim, muitos receberam com reserva a utilização dessa terminologia para pacientes com DPI na presença de positividade sérica de autoanticorpos, e muito debate se seguiu desde a publicação inicial de Kinder *et al*.,[17] o que culminou na nova terminologia "Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes" e critérios diagnósticos distintos dos propostos para a CND. Um estudo de pesquisadores italianos comparou pacientes com CND e PIAA, mostrando que aquele grupo representava uma população mais jovem, apenas 4% deles com sinais tomográficos de acometimento intersticial, e significativamente maior prevalência de artrite, rash cutâneo, fenômeno de Raynaud, FAN em títulos maiores que 1:320, e positividade anti-ENA que aqueles do grupo PIAA.[52] Ademais, esses dois grupos assim distintos foram comparados individualmente a um grupo de DPI não classificável (DPI-NC), o qual se

distinguiu da PIAA apenas pela menor prevalência de fenômeno de Raynaud (e pela positividade de autoanticorpos, mas essa era a distinção conceitual entre eles). Comprovam assim que há uma nítida distinção entre esses três grupos, porque se dispõem em espectros opostos numa combinação de acometimento pulmonar intersticial e manifestações sistêmicas de autoimunidade.

De fato, podemos interpretar a autoimunidade sistêmica em sua relação com o acometimento pulmonar intersticial como *um espectro* (figura 2).[52] Segundo aqueles pesquisadores, parece haver dois extremos que se contrapõem de um lado pela extensão do envolvimento pulmonar, e de outro pelas manifestações autoimunes sistêmicas. Ou seja, há um extremo com acometimento pulmonar exclusivo, nada associado a autoimunidade, e que se opõe a um outro com inequívoca interação autoimune sem qualquer evidência de atividade pulmonar. A PIAA estaria no meio exato desses extremos, estando a FPI muito próxima do polo com pouca autoimunidade e as DTC estabelecidas em seu exato oposto. Interessante, ainda, nesse modelo interpretativo é ter-se colocado como vizinhos imediatos da PIAA a DPI-NC, no polo pulmonar, e a CND no polo autoimunidade. Essa maneira espectral nos parece resumir de maneira muito apropriada as evidências atuais para o entendimento das doenças pulmonares intersticiais, embora muitas lacunas possam ser aí identificadas, algumas das quais pretendemos responder com esse presente estudo.

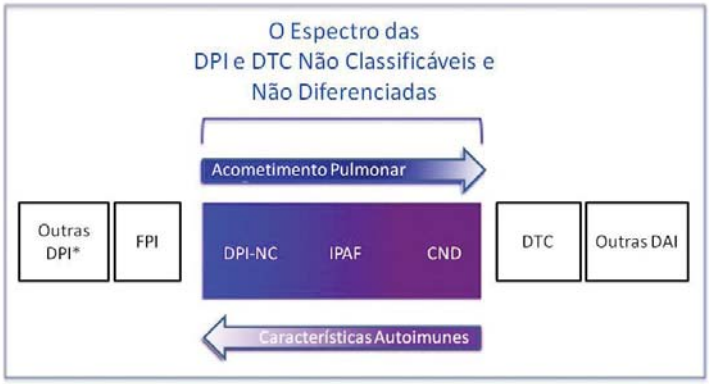


Figura 2: Conceito espectral das formas não classificáveis de doença pulmonar intersticial e as formas não diferenciadas de doenças reumáticas autoimunes. Nesse modelo proposto por Ferri *et al.* [52] contrapõem-se em polos opostos formas com progressivo acometimento pulmonar e regressivo acometimento autoimune. DPI: Doença pulmonar intersticial. DTC: doença do tecido conjuntivo. DAI: doenças autoimunes. CND: Conectivopatia Não Diferenciada. DPI-NC: doença pulmonar intersticial não classificável. FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática. PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes

Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes: evidências após diretrizes de 2015

Desde a publicação das novas diretrizes em 2015, alguns grupos já produziram dados relevantes sobre essa população de pacientes com PIAA. A principal distinção desse critério consensual, como discutido anteriormente, é a criação de três domínios, o clínico, o sorológico e o morfológico, que quando em associação autorizam a denominação PIAA. Curiosamente, a evidência mais relevante produzida desde então é de que as diversas associações possíveis entre esses domínios podem caracterizar subgrupos com prognóstico distinto. O que não se sabe é o porquê, por ora prevalecendo a noção de que em verdade eles causem classificação equivocada.[79]

Tratam-se de estudos com desenhos retrospectivos, e em sua grande maioria confirmam as evidências anteriores à padronização de critérios: uma população mais jovem e com maior predominância feminina que as formas idiopáticas; com positividade mais prevalente de FAN, FR e Anti-Ro; frequentemente tratados com corticosteróides (em pelo menos 50% dos casos) e associado a imunossupressores (14% a 76% dos pacientes).[28,48,51,52,80–83] No que se refere a padrão morfológico, ainda não há uma clara predominância entre PIU e PINE. O estudo mais robusto encontrou 54% de PIU na TCAR contra 32% de PINE;[80] mas estudos com casuística menores mostram o inverso, PINE em torno dos 57% e PIU em apenas 9%-28% dos casos, mesmo aplicando essencialmente a mesma metodologia.[48,51,82,84] Numa contabilidade independente de todas essas casuísticas, encontramos 189 casos de PIAA com PINE tomográfico e outros 129 casos de PIU, perfazendo respectivamente 47% e 32% do total de casos até agora publicados desde os novos critérios.[48,51,79–82,84] Quanto a sobrevivência, o maior dos estudos que a avaliou não encontrou diferença estatística entre as formas idiopáticas e a PIAA,[80] mas uma pior sobrevivência quando comparada às formas estabelecidas de DTC, confirmando dados anteriores à padronização.[24,25,30,79,80] Os outros estudos detectaram diferença de sobrevivência entre PIAA e PII, especialmente a FPI, mas não incluíram pacientes com DTC em suas análises.[82,84,85] Ainda, pacientes PIAA com morfologia não-PIU apresentam melhor sobrevivência que aqueles com morfologia PIU, os quais não se distinguem da curva de sobrevivência dos pacientes com FPI.[80,82,84]

Estes dados estão em acordo com o modelo espectral acima apresentado: quanto mais manifestações de autoimunidade – aqui representadas pelo domínio clínico – mais próximo do polo das doenças reumáticas autoimunes, que reservam um nítido melhor prognóstico. Essa informação não poderia ser excessivamente ressaltada: pacientes com critérios de PIAA na ausência de manifestações extratorácicas típicas de doenças do tecido conjuntivo, ou seja, sem critérios do domínio clínico, parecem se tratar de *casos*

de PII com autoanticorpo falso-positivo. Ou, no máximo, um subgrupo indistinto das formas idiopáticas de DPI. Antecipamos isso num estudo transversal que realizamos em nossa instituição em 2012 para avaliar a presença do que hoje chamamos PIAA.[47] Identificamos 52 pacientes com os critérios vigentes a época, compondo uma população majoritariamente feminina, idade média de 57 anos, predomínio de FAN, Anti-Ro e FR, assim como PINE em 45% das tomografias, frente a 9% de PIU. Manifestações extratorácicas estavam presentes em todos os pacientes, mas tolerávamos sintomas de refluxo gastroesofágico como critério, diferente da classificação atual. Ao testarmos a hipótese de que os casos com manifestações extratorácicas de autoimunidade eram distintos daqueles apenas com sorologia positiva, notamos uma tendência a melhor sobrevivência na primeira situação.[86] Por fim, mostramos ainda uma tendência de estabilidade funcional e tomográfica, num contexto de 84% da população tratada com prednisona, dois terços desses em associação com azatioprina.

Pode-se concluir de tudo isso que parece haver uma diferença entre os grupos PIAA, DTC e FPI no que se refere aos dados demográficos, ficando a sobrevivência aparentemente mais associada ao padrão histológico do que propriamente à classificação sindrômica. Quando os critérios são aplicados de forma que resultem em discrepante prevalência de um padrão morfológico, ora notamos uma semelhança de sobrevivência com as formas idiopáticas, ora com as DTC. Nos mesmos moldes do que discutimos anteriormente, a morfologia PIU marca prognóstico independentemente da classificação clínica. Porém, a classificação ainda continua sendo importante dentro da contemporânea abordagem multidisciplinar, entendida como padrão-ouro para o diagnóstico das DPI. E também para as definições terapêuticas, dado que a maior parte dos pacientes com evidências mesmo que frustras de autoimunidade são tratados com corticosteroides e imunossupressores, isolados ou em associação, independentes do padrão intersticial.

Entendemos que os resultados conflitantes dos estudos que até aqui pretenderam avaliar se PIAA é um subgrupo distinto de DPI se devem a vieses metodológicos de desenhos retrospectivos, principalmente o viés de sobrevivência (comparando grupos com mediana de sobrevivência muito distintas, como FPI e DTC) e o viés de seleção (pacientes com DTC artificialmente classificados como PIAA por manifestações frustras de uma DTC estabelecida que se manifestariam com o tempo, ou mesmo falso-positividade de autoanticorpos séricos em pacientes com PII). Assim, um estudo combinando desenhos retrospectivo e prospectivo, e que compare associadamente as múltiplas características que participam das classificações das diferentes formas clínicas

de doenças pulmonares intersticiais, poderá trazer luz ao que nos parece a pergunta mais relevante para o cuidado cotidiano desses pacientes: a denominação "*Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes*", caracterizando a doença pulmonar intersticial como sítio isolado ou predominante de autoimunidade sistêmica, é distinta das formas idiopáticas e das formas secundárias a DTC estabelecida, quando analisados conjuntamente características demográficas, morfológicas, funcionais e sobrevivência?

3. OBJETIVOS

Objetivo Primário:

- Avaliar a sobrevivência e a evolução funcional dos pacientes com PIAA, em comparação direta a um grupo de DTC estabelecidas e um de PII.

Objetivos Secundários:

- Identificar características clínicas, funcionais, tomográficas e evolutivas que possam *conjuntamente* distinguir os três grupos de pacientes;
- Avaliar a prevalência dos diferentes domínios dos critérios diagnósticos de PIAA nessa população;

4. MÉTODOS

Desenho do estudo

Desenhamos um estudo de coorte histórica, combinado um desenho retrospectivo e prospectivo, em que a exposição foi a classificação diagnóstica (grupo PIAA, DTC ou PII) e os desfechos de interesse foram a sobrevivência e a evolução funcional (porcentagem do predito da capacidade vital forçada [%predCVF] durante o tempo de seguimento). Os pacientes selecionados tiveram as informações de interesse retirada de seus prontuários físico e/ou eletrônico, sem que houvesse qualquer interferência desse estudo na decisão médica para solicitação de exames, realização de procedimentos diagnósticos, manejo terapêutico ou qualquer outro fator clínico relevante. Definimos como tempo zero a primeira avaliação do paciente no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais da Divisão de Pneumologia do InCor-HCFMUSP (componente retrospectivo), mas iniciamos a coleta prospectiva de dados no ano de 2012. Os pacientes incluídos foram a partir de então seguidos até o óbito, alta, perda de seguimento ou agosto de 2017, o que acontecesse primeiro.

Critérios de Inclusão

1) Qualquer paciente com doença pulmonar intersticial avaliado no ano de 2012, no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais dessa instituição, e que compusessem um dos seguintes grupos diagnósticos de interesse:

    a) **Grupo DTC**: pacientes que tiveram diagnóstico de doença do tecido conjuntivo (DTC) anterior ou concomitante ao diagnóstico de doença pulmonar intersticial; essencialmente aqueles com diagnóstico de Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC), Artrite Reumatoide (AR), Esclerose Sistêmica (ES), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Síndrome de Sjögren (SSj) e miopatias inflamatórias idiopáticas (Polimiosite[PM], Dermatomiosite [DM] ou Síndrome Antissintetase [SAS]);
    b) **Grupo PII**: pacientes com doença pulmonar intersticial sem qualquer evidência de doença do tecido conjuntivo, composto pelos diagnósticos Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), Pneumonia Intersticial Não Específica Idiopática (PINEi), Fibrose Pulmonar Familiar (FPF), Pneumonia em Organização Criptogênica (POC), Doença Pulmonar Intersticial Não Classificável (DPI-NC), ou Fibrose Pulmonar Tabaco-relacionada.

c) **Grupo PIAA**: pacientes que preencham os critérios de 2015 para Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes apresentados anteriormente.

2) Ao menos uma tomografia computadorizada de alta resolução de tórax disponível para análise, com intervalo de tempo não superior a 6 meses da primeira avaliação no ambulatório;
3) Dosagem de autoanticorpos em algum momento de sua avaliação.

Critérios de exclusão

1) Outras formas de doença parenquimatosa pulmonar difusa, a saber, Sarcoidose, Pneumonite de Hipersensibilidade, Pneumoconioses, Bronquiolites, e outras doenças de vias aéreas.
2) Pacientes que tiveram o diagnóstico de doença pulmonar intersticial em outro serviço, antes de terem sido encaminhados aos cuidados da instituição onde o estudo foi realizado;
3) Pacientes que iniciaram seu seguimento no ambulatório da nossa instituição antes do ano de 2006; tal restrição se mostrou importante no intuito de reduzir viés de sobrevivência (ou de imortalidade; *survivorship bias*, da literatura em inglês).[3]
4) Incapaz de realizar as manobras de espirometria, ou não ter realizado ao menos dois exames separados por ao menos seis meses;
5) Não consentimento em participar dessa pesquisa pelo indivíduo ou seu representante legal.

População e amostragem

Partimos primeiramente de uma amostra de conveniência de pacientes que, em 2012, preenchiam critérios à época estabelecidos para Colagenose Pulmão Dominante (CPD) para compor o que hoje entendemos como o grupo PIAA.[(18)] Tratavam-se de pacientes selecionados para um estudo de corte transversal realizado em nosso serviço, para descrever nossa experiência com tal grupo de pacientes.[(47)] Em seguida, para compor

[3] Se um dos grupos de interesse tiver uma sobrevivência media menor que cinco anos (tempo mínimo de seguimento no estudo), chances são de que pacientes do grupo com sobrevivência maior que cinco anos estariam representados em maior número do que aqueles. A literatura antecipa ser este o caso do grupo DTC e aquele o caso do grupo que contempla as formas idiopáticas. Uma maneira de corrigir esse viés foi excluir os que, em 2012, já tivessem mais de cinco anos de seguimento, tentando corrigir *a priori* um possível viés de sobrevivência.

os grupos DTC e PII, levantamos a lista completa de pacientes com qualquer doença intersticial pulmonar que tivessem sido atendidos em nosso serviço no ano de 2012. Dispusemos a sequência dos pacientes dessa lista de forma randômica, e aplicamos consecutivamente os critérios de inclusão e exclusão acima apresentados até que atingíssemos uma amostra condizente com o planejamento estatístico (ver abaixo). Nessa fase, identificamos outros pacientes com critérios de PIAA que não compunham inicialmente a amostra de conveniência.

Os pacientes foram considerados como DPI-NC se uma revisão prospectiva das informações clínicas, radiológicas e/ou histológicas não revelassem após discussão multidisciplinar um diagnóstico específico, conforme critérios estabelecidos.[8,87–91] Para o diagnóstico confiável de FPI foram utilizados os critérios de sociedade profissional sugeridos por consenso de especialistas, em sua última versão em 2011.[87] Para os outros diagnósticos, foi exigido um grau de certeza que permitiria à equipe médica assistente uma classificação minimamente confiável de uma determinada DPI, de forma que fossem implementadas estratégias terapêuticas apropriadas a ela relacionadas sem a necessidade de testes diagnósticos adicionais.

No decorrer do estudo algumas mudanças de classificação ocorreram, em pelo menos duas situações, conforme apresentado em detalhes adiante, na seção Resultados. A primeira, já antecipada, trata-se de pacientes inicialmente reconhecidos como PIAA que desenvolveram características clínicas que permitiram uma posterior reclassificação em uma DTC estabelecida. Esses nove casos foram analisados como se desde o início pertencentes ao grupo DTC, uma vez que essa diferenciação aconteceu muito precocemente durante o seguimento, deixando a impressão de um equívoco inicial mais do que uma real mudança de critérios. A segunda concerne aos novos critérios para PIAA publicados em 2015. Após sua publicação, aplicamos tais critérios a todos os pacientes antes classificados como PII ou Colagenose Pulmão Dominante (CPD). Houve reclassificação em ambos os sentidos, e os casos foram analisados posteriormente como se sempre pertencentes a esse novo grupo.

Variáveis de interesse

Um dos investigadores usou um formulário padronizado para registrar as informações coletadas dos prontuários (eletrônico e/ou físico) dos pacientes. As variáveis incluídas, e suas determinações específicas, foram:

1. Dados demográficos
    - gênero;
    - idade ao diagnóstico da doença pulmonar intersticial; pacientes cujo diagnóstico de DTC antecedeu as manifestações pulmonares tiveram registradas a data da primeira espirometria, tomografia ou da 1ª avaliação na Divisão de Pneumologia;
    - data início dos sintomas respiratórios, conforme registrado em primeiro atendimento na Pneumologia;
    - data da 1ª avaliação na Pneumologia;
    - tabagismo e carga tabágica;
    - exposição ambiental (quando considerada relevante pelo médico assistente, *em qualquer das consultas* registradas no ambulatório de doenças intersticiais da instituição, não necessariamente a primeira);
    - manifestações extratorácicas de doenças do tecido conjuntivo reconhecidas no domínio clínico dos critérios de PIAA (tabela 3);
    - comorbidades relevantes;
    - tratamento farmacológico: busca ativa em sistema operacional específico para prescrição médica da instituição, centralizado e necessário para dispensação de medicações aos pacientes. Foram registrados data de início, data de suspensão, dose, causa da suspensão e efeitos adversos. Não houve confirmação de aderência.
        - <u>Tempo de exposição à prednisona</u>[4]: proporção entre o número de meses em que foram prescritos a medicação e o total de meses de seguimento.
    - data da última avaliação, nas seguintes situações:
        - óbito e causa (quando disponível);
        - vivo e com retorno agendado;

[4] Empiricamente, notamos uma importante heterogeneidade na dose de prednisona prescrita no cuidado rotineiro de pacientes com diferentes formas de DPI. Ademais, não é incomum uma dose prescrita não ser tolerada pelo paciente, que independentemente ajusta essa dosagem conforme seus sintomas. Assim, estabelecemos uma proporção entre o tempo em que prednisona foi usada, ou ao menos prescrita, e o tempo total de seguimento desse paciente nesse estudo. Acreditamos que assim oferecemos uma informação relevante padronizada. Não há ainda uso ou validação dessa proporção na literatura.

- alta da instituição (não necessariamente da Pneumologia);
- desconhecido: informações não registradas nos prontuários institucionais e não obtidas após busca ativa por contato telefônico.

2. Função pulmonar:

Foram levantadas todas as espirometrias realizadas pelo paciente durante o seu seguimento, coletando o maior número de informações possível, incluindo data do exame, peso, estatura, medidas percentuais e absolutas de CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF. Os testes de função pulmonar foram realizados por operadores experientes, em dois pneumotacógrafos conforme rotina habitual e disponibilidade: o equipamento KoKo® PFT Spirometer, nSpire Health, Longmont, CO, USA; ou o aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA. Ao menos três medidas reprodutíveis foram realizadas para aceitação do teste, sendo utilizada a melhor destas para análise. Todos os pacientes foram submetidos a algum teste pós-broncodilatador (salbutamol 400mcg administrado através de nebulímetro com espaçador), de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.[92] Os valores de referência utilizados para a espirometria são os estabelecidos por Pereira e colaboradores.[93]

Não houve padronização da janela temporal entre as medidas espirométricas, de forma que grande heterogeneidade se notou no intervalo entre os testes, tanto entre pacientes diferentes, quanto entre diferentes momentos do seguimento de um mesmo paciente. Para efeitos de análise estatística da CVF em diferentes pontos no tempo, padronizamos a escolha daquela medida realizada temporalmente mais próxima dos marcos semestrais dos primeiros cinco anos de seguimento, definindo o tempo zero como a primeira espirometria ou a primeira avaliação na Pneumologia, o que acontecesse primeiro. Toleramos para essa padronização resultados com até dois meses de separação dos marcos semestrais, mas ainda assim notamos dados faltantes em 20% dos casos, igualmente distribuídas entre os diferentes grupos diagnósticos. Lidamos com essa falta de dados com uma estratégia estatística amplamente aceita na literatura,[94,95] que é assumir a última observação disponível como a atual (*last observation carried forward*, da literatura em inglês), substituindo as lacunas faltantes com o último valor disponível.

Assim, pacientes que em algum momento do seu seguimento guardassem intervalo entre duas medidas de CVF superior a 6 meses, os valores da última medida disponível eram repetidos. Da mesma maneira, medidas múltiplas dentro de um mesmo intervalo de 6 meses foram descartadas dessa análise. Assumimos tal estratégia de imputação de dados como aceitável porque entendemos que as medidas faltantes estão randomicamente distribuídas pelos grupos do estudo. Ademais, é prática comum no serviço assistencial onde o estudo foi conduzido providenciar uma medida na mesma consulta quando da suspeita de progressão da doença intersticial.

Para a avaliação evolutiva, também categorizamos a diferença absoluta das medidas da %predCVF em cada marco temporal, considerando o corte de 10% para definir piora, melhora ou estabilidade, como amplamente aceito na literatura.[96]

3. Marcadores de autoimunidade

Todo e qualquer marcador específico de autoimunidade reconhecidos pelos critérios de PIAA foram anotados. A detecção do FAN e demais marcadores foram realizados em ao menos um de dois laboratórios da instituição, o da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP e o Laboratório de Investigação em Reumatologia da FMUSP (LIM-17), conforme rotina clínica habitual, nunca para a mesma amostra. Ambos os laboratórios utilizam técnicas padronizadas e internacionalmente validadas para a pesquisa de autoanticorpos.[55] Foram registradas todas as dosagens de um mesmo paciente em qualquer momento de seu cuidado, e na análise dos dados foram utilizados os resultados realizados com menor janela de tempo em relação à primeira avaliação no hospital. Quando houvesse duas dosagens em curta janela temporal em laboratórios diferentes, convencionamos dar prioridade para o resultado obtido no laboratório do LIM-17, em seguida os do Laboratório Central, e por fim, os exames realizados externamente. Para efeitos de análise estatística, foram incluídos apenas aqueles com resultados disponíveis, excluindo da análise casos em que determinado marcador nunca tivesse sido dosado. Da mesma maneira, tolerávamos para registro de positividade resultados posteriores de marcadores não dosados na primeira oportunidade.

4. Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

Foram incluídos apenas pacientes submetidos a ao menos uma TCAR realizada no Setor de Radiologia do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP) ou no Setor de

Tomografia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad-HCFMUSP). Os exames foram realizados utilizando-se um dos seguintes tomógrafos da marca Toshiba Medical: *Aquilion multislice* 64 canais (Campinas, Brasil), *Aquilion ONE* 320 canais (Otawara-shi, Japan) e *Aquilion ONE* 640 canais (Otawara-shi, Japan), conforme rotina dos setores. As imagens foram obtidas com os pacientes em decúbito dorsal e ventral, assim como imagens dinâmicas expiratórias em decúbito dorsal para rastrear aprisionamento aéreo, quando apropriadas.

Realizamos uma análise semiquantitativa por ao menos dois examinadores diferentes: um pneumologista e um radiologista torácico, ambos com mais de 5 anos de experiência em doenças pulmonares intersticiais. Em havendo discordância, um terceiro examinador com larga experiência na área foi responsável por eliminá-la. As variáveis de interesse a serem registradas são:

- padrão morfológico predominante (entre as possibilidades: PIU, PIU possível, PINE, PO, PINE+PO, PIL, PID, ou não classificável);
- presença de faveolamento (categórico, sim ou não);
- presença de mosaico ou aprisionamento aéreo (categórico, sim ou não);
- presença de dilatação esofágica (categórico, sim ou não), conforme os seguintes critérios:[97]
    - medida linear transversa superior a 15mm da maior dilatação do esôfago identificada em sua porção torácica;
- avaliação sistemática de possível acometimento multicompartimental:
    - derrame ou espessamento pleural e/ou pericárdico;
    - atenuação em mosaico na ausência de enfisema extenso;
    - diâmetro da artéria pulmonar

5. Comorbidades e outros exames complementares

- Hipertensão Pulmonar (HP): por alteração no Ecocardiograma (ECOTT), no primeiro e/ou em qualquer dos exames realizados durante o seguimento, segundo os seguintes critérios:
    - PSAP maior ou igual a 35mmHg no ECOTT, preferencialmente em mais de uma medida;
    - sinais indiretos de hipertensão pulmonar descritos pelo examinador no laudo do ECOTT;
    - nos casos submetidos a cateterismo de câmaras cardíacas direitas, aqueles com pressão de artéria pulmonar média (PAPm) em repouso acima de 25mmHg;[98]
    - diagnóstico dado pela equipe médica assistente em um grau de certeza que permitiu serem implementadas estratégias terapêuticas apropriadas a ela relacionadas, sem a necessidade de testes diagnósticos adicionais.

- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): para esse diagnóstico foi exigido um grau de certeza que permitiu o(s) médico(s) assistente(s) uma classificação minimamente confiável, de forma que fossem implementadas estratégias terapêuticas apropriadas a ela relacionadas, sem a necessidade de testes diagnósticos adicionais. Dessa forma, admitiu-se o diagnóstico puramente clínico sem a necessidade de propedêutica complementar.

- Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) grave: naqueles pacientes com polissonografia que apresentavam índice de apneia/hipopneia acima de 30 eventos por hora.

- As demais comorbidades (Insuficiência Cardíaca, Acidente Vascular Cerebral, Diabetes Melitus, Depressão Maior, Dislipidemia, Doença Arterial Coronariana, Hipertensão Arterial Sistêmica) foram registradas se descritas em alguma das consultas médicas disponíveis nos prontuários revisados, independente da especialidade.

Análise estatística

1. Procedimentos estatísticos:
    - Análise descritiva das variáveis de interesse acima apresentadas e comparação direta entre os grupos (PIAA, DPI e DTC) com teste de diferença tendo o grupo PIAA como referência. Testes paramétricos para variáveis contínuas com distribuição normal (ANOVA), e testes não paramétricos para as categóricas (Qui-quadrado) ou contínuas com distribuição não normal (Kruskal-wallis).
    - Análise das medidas semestrais de %predCVF no decorrer do seguimento através do teste de Análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, envolvendo as medidas semestrais padronizadas. Nos pacientes com óbito anterior aos cinco anos de oportunidade de seguimento, assumimos o valor zero para a CVF, dentro da estratégia pior cenário possível (do inglês, "*worst case scenario*"), previamente utilizada em ensaios clínicos terapêuticos para FPI.[95,99]
    - Análise de sobrevivência estratificada por grupo diagnóstico pelo método não paramétrico de Kaplan-Meier para estimativa da função de sobrevivência:
        - Teste log-rank para comparação das curvas de sobrevivência entre os diferentes estratos;
        - Regressão de Cox uni e multivariada, estratificada por grupo diagnóstico;
        - Inicialmente foram inseridas no modelo as variáveis que na análise univariada apresentaram significância estatística ($p<0,05$). Para identificar o modelo final, foi utilizado o método de *Stepwise forward* para seleção de variáveis. Este método não inclui no modelo final as variáveis sem significância estatística. Sendo assim, as variáveis que entraram no modelo foram aquelas que avaliadas conjuntamente apresentaram significância estatística ($p<0.05$) ou um valor de $p<0,10$. As demais variáveis não entraram no modelo.;
    - Análise de sobrevivência apenas para o grupo PIAA, pelos mesmos métodos descritos acima, mas estratificada pelas diferentes combinações de domínios que permitiram sua classificação, elegendo o domínio clínico como referência;

2. Dados faltantes (*Missing data*)

Para análise estatística, lidamos com dados faltantes de duas maneiras, já descritas acima mas pela sua relevância na interpretação dos resultados ressaltamos:

- Autoanticorpos, capilaroscopia, ECOTT: estratégias do tipo caso-completo, em que são analisados apenas os dados disponíveis, excluindo da análise quando não dosados ou não realizados;
- Medidas funcionais (espirometria):
    - na análise da CVF em diferentes medidas de tempo padronizamos marcos semestrais, com a estratégia de repetir ultima observação disponível para preencher lacunas de marcos sem medidas.
    - casos de óbito foram interpretados como pior cenário possível, ou seja, valor zero.

3. Tamanho da amostra

A hipótese nula de que pacientes com PIAA caracteriza fenótipo clínico distinto daqueles com PII e DTC pretendia no projeto inicial ser testada a partir da *Análise Discriminante*, técnica estatística de análise multivariada análoga à regressão logística múltipla, usada para distinção entre dois ou mais grupos baseando-se num conjunto de características que preveriam participação nesses grupos.[100,101] Seu propósito é determinar a maneira mais parcimoniosa de distinguir entre dois ou mais grupos baseando-se nos atributos dos casos que os compõem.[101] Pretende-se, assim, utilizar as variáveis independentes para distinguir grupos ou categorias da variável dependente.[102]

Para o presente estudo, definimos como variável dependente o grupo diagnóstico do paciente, em três níveis ou categorias, conforme descrito acima. As dez variáveis independentes que *antecipávamos* relevantes para compor o modelo para estimativa da Função Discriminante foram idade, gênero, carga tabágica, padrão tomográfico (padrão PINE como referência), título do FAN, positividade para o Anti-Ro, grau de acometimento funcional ao diagnóstico (%predCVF na primeira avaliação), tempo de exposição a prednisona, manifestações extratorácicas de doença do tecido conjuntivo (domínio clínico de PIAA), e tempo de seguimento em meses. Baseamos essa seleção em

informações da literatura, contudo a participação dessas variáveis no modelo dependeriam de seu poder de associação nas análises univariadas.

O tamanho da amostra necessária para garantir a utilização apropriada da Análise Discriminante deve ser estimada baseando-se em duas suposições básicas:[102,103]

- A proporção de eventos por variável independente analisada deverá ser minimamente de 5 para 1, e idealmente de 20 para 1.[104]
- O número de casos no menor dos grupos definido pela variável dependente (grupo diagnóstico, no presente estudo) seja maior que o número de variáveis independentes.

Dessa forma, como para o estudo proposto foram antecipadas dez variáveis independentes, o número mínimo de pacientes por grupo será os mesmos dez. No que se refere à amostra total de sujeitos de pesquisa para cumprir a proporção de eventos por variável independente, antecipamos que as variáveis contínuas serão eventos disponíveis para todos os pacientes incluídos, não sendo limitação para o cálculo amostral. Das variáveis categóricas, assumimos o título do FAN e a presença de Anti-Ro as de menor prevalência, e antecipamos conservadoramente (baseados em estudo transversal nosso em pacientes com PIAA)[47] FAN positivo em torno de 50% da amostra total e Anti-Ro positivo em 15% de forma que seriam necessários ao menos *133 casos* para atingir um mínimo de 20 eventos da variável Anti-Ro. Porque antecipávamos uma maior disponibilidade de casos de DTC, programamos inclusão numa proporção 1:1:2 de casos de PIAA, PII e DTC, respectivamente.

Porém, no decorrer dos trabalhos um replanejamento estatístico foi recomendado, elegendo a análise de sobrevivência como desfecho primário para o estudo. Isso não interferiu no poder estatístico da população amostrada, já que tal estratégia de cálculo amostral (regra de frequência mínima de eventos por variável) pode ser aplicada para as análises de regressão de Cox para estimar fatores associados a sobrevivência.[104]

Aspectos éticos na condução do estudo

O presente estudo foi submetido para avaliação e aprovação pelo comitê de bioética em pesquisa da instituição, estando registrado sobre o número 11391 na

Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram respeitados os princípios de confidencialidade, beneficência, não-maleficência e autonomia, conforme recomendações da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial para princípios éticos em pesquisas envolvendo seres humanos, versão de 1989, e da resolução No 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, assim como suas atualizações.

A participação dos sujeitos de pesquisa esteve condicionada a consentimento livre e esclarecido, em que, tendo sido selecionado pelos critérios e métodos acima descritos, o paciente era consultado sobre autorização para utilização dos dados de seu prontuário médico produzido durante seu cuidado na instituição, inclusive a possibilidade de contato telefônico futuro para busca ativa de informações ao final do estudo. Reforçamos a possibilidade de suspensão futura do consentimento, assim como a independência entre seu cuidado clínico e a participação como sujeito de pesquisa.

Entretanto, à época do desenho e submissão do projeto ao escrutínio ético, não antecipamos que, por peculiaridades inerentes à evolução natural das doenças em estudo, uma proporção razoável de pacientes evoluísse para o óbito antes da aplicação do termo de consentimento, o que aconteceu em aproximadamente 30% dos pacientes selecionados para inclusão. Optamos por contato telefônico com o representante legal, a partir de informações no registro de prontuários da instituição, permanecendo uma parcela ainda muito relevante de sujeitos de pesquisa não contatados. Assim, submetemos aos comitês de bioética cabíveis uma proposta de incluir em prontuário físico um termo de confidencialidade da parte dos pesquisadores envolvidos, garantindo que os dados retirados do prontuários foram utilizados exclusivamente para a produção científica, sem desrespeitar os princípios profissionais e éticos concernentes ao sigilo médico e confidencialidade.

O presente projeto também foi validado externamente em diferentes contextos, submetido a escrutínio de diferentes pesquisadores da instituição. Inicialmente, foi apresentado em reunião oficial do Programa de pós-graduação em Pneumologia da Divisão de Pneumologia do InCor-HCFMUSP, na presença de outros pós-graduandos e orientadores do programa, tendo sido aceito para seguimento. Posteriormente, com o estudo em andamento, foi apresentado em duas disciplinas da pós-graduação da FMUSP com fins estritamente didáticos:

- Disciplina MCP5862-1 *Metodologia Científica I*, do Programa de pós-graduação em Pneumologia, com ênfase nos aspectos metodológicos e estatísticos do projeto.
- Disciplina MPT5797-1 *Bioética, Saúde e Justiça*, do Programa de pós-graduação em Bioética e Medicina Legal, com ênfase nos conflitos éticos relacionados ao projeto.

Em nenhuma dessas situações houve desrespeito ao princípio de confidencialidade dos sujeitos de pesquisa.

Por fim, de forma a garantir o respeito ao princípio ético de beneficência, em que se objetiva produzir informações científicas minimamente relevantes que permitam sua replicação na forma de benefício à sociedade, respeitamos as boas práticas de pesquisa clínica através das recomendações da iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), para produção e divulgação de dados científicos através de estudos epidemiológicos observacionais.[105]

5. RESULTADOS

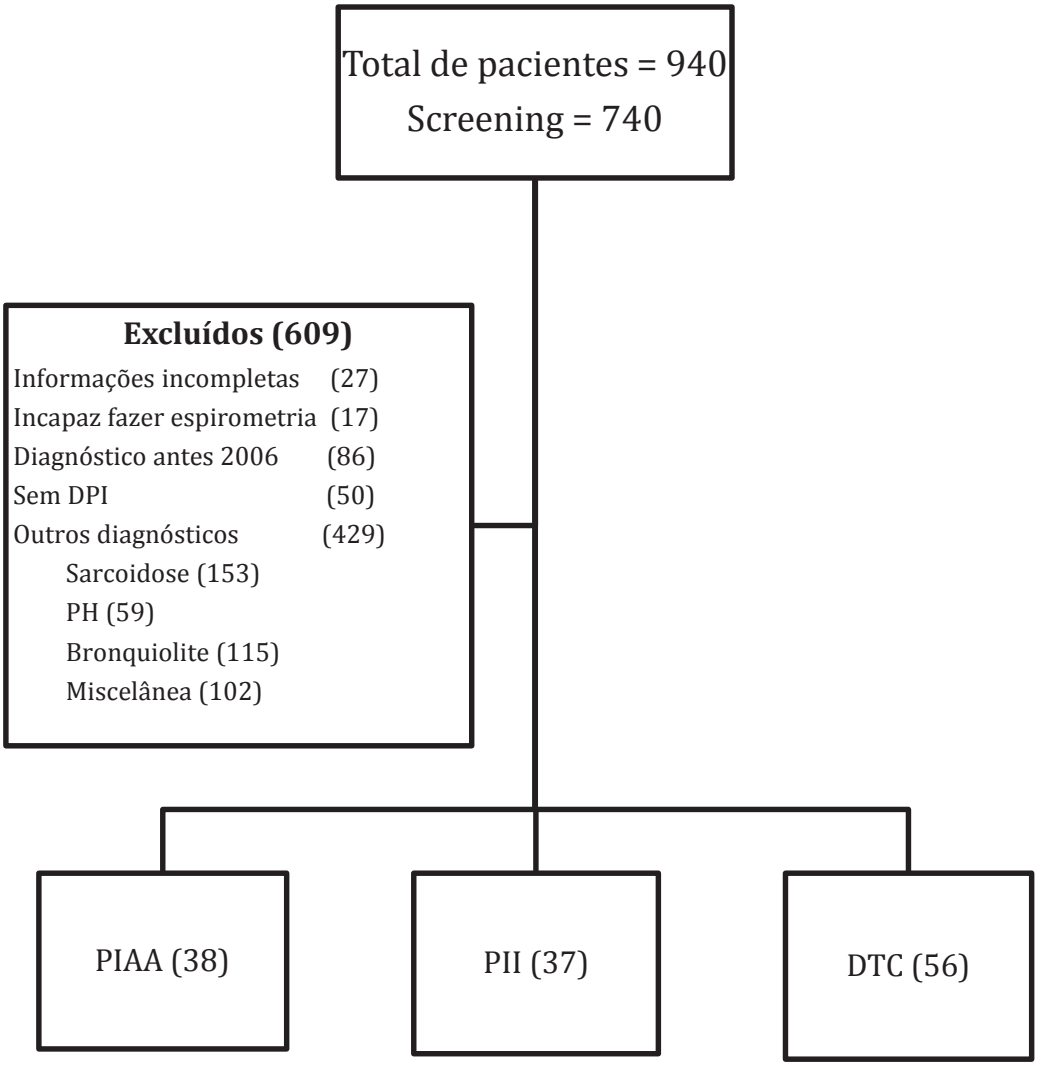
Participantes e constituição da amostra

Partimos de uma lista com 940 pacientes atendidos no ano de 2012, sendo que 52 deles já compunham uma amostra de conveniência de PIAA, e avaliamos randomicamente 740 daqueles em busca de casos que preenchessem os critérios de inclusão para o presente estudo, até que alcançamos uma amostra de 131 pacientes, numa proporção 1:1:1,5 de casos nos grupos PIAA, PII e DTC, respectivamente, conforme disposto no fluxograma apresentado na figura 3. A principal causa de exclusão (70%, n=429) foi diagnóstico de uma doença intersticial que não as de interesse, ficando a data de diagnóstico anterior ao ano de 2006 responsável pela exclusão de outros 86 pacientes. Apenas 27 (3,6%) pacientes avaliados foram excluídos por informações incompletas.

Da amostra de conveniência de PIAA, houve reclassificação diagnóstica em 15 casos: 9 pacientes fecharam critério para uma DTC estabelecida (três SSj, três miopatias inflamatórias, duas ES e uma AR), e outros 6 para o grupo PII (quatro DPI-NC e duas PINEi). Desses reclassificados, foram mantidos apenas 5 do grupo DTC (três SSj, um ES e uma Síndrome Antissintetase) e 2 do grupo PII (um DPI-NC, um PINEi), sendo a principal causa de exclusão o diagnóstico anterior ao ano de 2006. De fato, dos 52 casos iniciais apenas 29 foram incluídos na análise, 22 como PIAA, 5 como DTC e 2 como PII. Outros 16 pacientes foram incluídos no grupo PIAA através do screening dos pacientes listados randomicamente.

Na tabela 6 apresentamos os domínios do grupo PIAA e os diagnósticos que compunham os grupos PII e DTC, assim como suas frequências. O principal diagnóstico do grupo idiopático foi a FPI, isolada ou associada ao enfisema, seguido das formas não classificáveis. No grupo das doenças do tecido conjuntivo notamos uma maior prevalência da ES e das miopatias inflamatórias, que juntas compunham 55%.

Figura 3. Fluxograma de inclusão, causas de exclusão



NOTAS: DPI: Doença pulmonar intersticial. DTC: doença do tecido conjuntivo. PH: Pneumonite de Hipersensibilidade. PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes. PII: pneumonia intersticial idiopática.

Tabela 6. Diagnósticos e domínios dos grupos diagnósticos, com suas médias da porcentagens do predito da Capacidade vital forçada.

Grupos	Frequência	%predCVF inicial média (±DP)
Grupo PIAA (Domínios)		
Clínico + Sorológico	4 (10%)	73% (± 12)
Clínico + Sorológico + Morfológico	15 (40%)	67% (± 21)
Sorológico + Morfológico	19 (50%)	76% (± 21)
Grupo PII		
FPI	10 (27%)	82% (± 17)
FPI + Enfisema	3 (8%)	81% (± 7)
DPI-NC	8 (21%)	69% (± 14)
PINEi	5 (13%)	74% (± 23)
COP	3 (8%)	98% (± 2)
Familiar	3 (8%)	72% (± 19)
PIDi	3 (8%)	85% (± 6)
Bronquiolocêntrica por Aspiração	2 (5%)	67% (± 8)
Grupo DTC		
ES	17 (30%)	76% (± 26)
MII	14 (25%)	58% (± 15)
AR	7 (12%)	71% (± 16)
SSj	6 (11%)	75% (± 21)
DMTC	5 (9%)	68% (± 26)
Overlap ES + SAS	4 (7%)	69% (± 15)
LES	2 (3%)	86% (± 14)
Overlap LES + SSj	1 (2%)	-

NOTAS: PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes. PII: Pneumonia Intersticial Idiopática. FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática. DPI-NC: doença pulmonar intersticial não classificável. PINEi: Pneumonia Intersticial Não Específica Idiopática. POC: Pneumonia em Organização Criptogênica. PID: Pneumonia Intersticial Descamativa Idiopática. PIL: Pneumonia Intersticial Linfoide. DTC: doença do tecido conjuntivo. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico. ES: Esclerose Sistêmica. MII: Miopatias inflamatórias idiopáticas AR: Artrite Reumatoide. SSj: Síndrome de Sjögren. DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo. %predCVF: porcentagem do predito da capacidade vital forçada.

O grupo pneumonia intersticial com aspectos autoimunes

Identificamos 38 pacientes com PIAA, caracterizando uma população majoritariamente feminina, numa proporção de 2 mulheres para cada homem, jovem (especialmente quinta e sexta décadas de vida), com padrão tomográfico essencialmente não-PIU, especialmente PINE e PO (tabelas 7 e 8). Todos os pacientes apresentavam ao menos um critério do domínio sorológico, 34 deles ao menos um do domínio morfológico, e apenas 19 pacientes apresentavam um critério clínico. Na combinação de domínios que permite a classificação em PIAA, a metade o fez pela associação dos domínios sorológico e morfológico, portanto sem nenhuma manifestação extratorácica de DTC (tabela 6). Apenas um caso não demandou tratamento, sendo a maioria (82%) tratada com a associação prednisona e azatioprina em alguma fase do acompanhamento clínico (tabela 9). Outros imunossupressores foram utilizados nos casos de progressão ao esquema anterior, mas importante notar que 15% dos pacientes demandaram apenas uso isolado de prednisona oral. O tempo médio de prescrição da prednisona para os pacientes do grupo PIAA correspondeu a 61% do tempo total de seguimento, embora com amplo desvio padrão (tabela 9).

Funcionalmente, mostravam-se em média levemente restritivos na espirometria inicial, com estabilidade funcional precoce pela mediana da %predCVF (tabelas 6 e 9). De fato, na avaliação categórica da variação absoluta da CVF, apenas 13% apresentaram queda superior a 10% nos primeiros 12 meses de seguimento e outros 26% evoluíram com melhora superior a 10% da CVF no mesmo período. Entretanto, ao final de 5 anos de evolução a maioria (74%) apresentou piora da função pulmonar, ainda que 16% persistissem com melhor medida funcional comparada à do diagnóstico.

Após um seguimento médio de 64 (± 29) meses, aproximadamente 30% dos casos de PIAA morreu, a maioria (8 casos) por causas respiratórias (outros 2 por neoplasia maligna extrapulmonar e 1 por infecção pulmonar). Informações sobre o desfecho não foram obtidas em 9 (24%) dos casos de PIAA (tabela 9).

Tabela 7. Principais características demográficas, clínicas, funcionais e tomográficas da população, dividida pelos grupos.

Características gerais na avaliação inicial

VARIÁVEIS	PIAA (n=38)	DTC (n=56)	PII (n=37)	p#
GÊNERO				
Masculino	13 (34%)	10 (18%)	24 (65%) *,&	**< 0,001**
Feminino	25 (66%)	46 (82%)	13 (35%)	
IDADE DIAGNÓSTICO (anos)				
Média (±DP)	56,5 (12,2)	50,1(13,2)	65,2 (9,1) *,&	**0,001**
IDADE DIAGNÓSTICO				
< 40 anos	5 (13%)	17 (30%)	0 *,&	
40 – 49 anos	5 (13%)	9 (16%)	0	**0,001**
50 – 59 anos	13 (34%)	19 (34%)	11 (30%)	
60 – 69 anos	9 (24%)	5 (9%)	15 (40%)	
> 70 anos	6 (16%)	6 (11%)	11 (30%)	
TABAGISMO				
Sim	16 (42%)	25 (45%)	29 (78%) *,&	**0,001**
Não	22 (58%)	31 (55%)	8 (22%)	
EXPOSIÇÃO				
Sim	22 (58%)	35 (62%)	17 (46%)&	0,343
Não	16 (42%)	21 (38%)	20 (54%)	
SINAIS SISTÊMICOS[1]				
Sim	22 (58%)	51 (91%)*	1 (3%) *,&	**< 0,001**
Não	16 (42%)	5 (9%)	36 (97%)	
%predCVF INICIAL				
Mediana (±IQR)	72 (57-90)	68,5 (52,5-79,5)	83 (63-93) &	**0,026**
DILATAÇÃO DE ESÔFAGO (TCAR)[2]				
Sim	19 (50%)	36 (64%)	16 (43%)&	0,091
Não	19 (50%)	20 (36%)	21 (57%)	
HIPERTENSÃO PULMONAR[3]				
Sim	11 (29%)	22 (40%)	16 (43%)	0,351
Não	27 (71%)	34 (60%)	21 (57%)	
DRGE[4]				
Sim	33 (87%)	46 (82%)	25 (68%)*	0,058
Não	5 (13%)	10 (18%)	12 (32%)	
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA[4]				
Sim	2 (5,3%)	2 (3,6%)	7 (19%)*,&	**< 0,001**
Não	36 (94,7%)	56 (96,4%)	30 (81%)	

continua na próxima página...

Tabela 7. (cont.) Principais características demográficas, clínicas, funcionais e tomográficas da população, dividida pelos grupos.

Características gerais na avaliação inicial (cont.)

VARIÁVEIS	PIAA (n=38)	DTC (n=56)	PII (n=37)	p#
AUTOAC POSITIVO				
Sim	38 (100%)	55 (98%)	7 (19%)*,&	**< 0,001**
Não	0 (0)	1 (2%)	30 (81%)	
FAN POSITIVO				
Sim	31 (82%)	45 (80%)	3 (8%) *,&	**< 0,001**
Não	7 (18%)	11 (20%)	34 (92%)	
FAN TÍTULO				
Mediana (IQR)	320 (160-1280)	320 (160-1280)	0*,& (0 - 160)	**< 0,001**
FATOR REUMATÓIDE				
Sim	9 (24%)	21 (62%)	3 (8%) &	**0,005**
Não	29 (76%)	35 (38%)	34 (92%)	
ANTI RO				
Sim	11 (29%)	19 (34%)	1 (3%) *,&	**0,001**
Não	27 (71%)	37 (66%)	36 (97%)	

NOTAS: (#) valor-p para comparação entre os três. (*) p < 0,05 em comparação direta com o grupo PIAA. (&) p < 0,05 em comparação com o grupo DTC. PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes. DTC: doença do tecido conjuntivo. PII: Pneumonias Intersticiais Idiopáticas. DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico. %predCVF: porcentagem do predito da capacidade vital forçada. FAN: fator antinúcleo (1) Manifestações extratorácicas típicas de doenças reumáticas autoimunes, conforme o domínio clínico dos critérios de PIIA. (2) Presença de dilatação esofágica na TCAR, conforme critérios descritos na seção Métodos. (3) Por alterações ecocardiográficas, ou por cateterismo de câmaras cardíacas direitas, quando disponível. (4) Diagnóstico definido pela equipe médica assistente, suficiente para implementar medida terapêutica específica.

Tabela 8. Frequências dos padrões morfológicos de doença pulmonar intersticial identificados na tomografia computadorizada de tórax

Padrões tomográficos

VARIÁVEIS	PIAA (n=38)	DTC (n=56)	PII (n=37)	p#
PADRÃO TOMOGRÁFICO				
PINE	26 (68,5)	29 (51,8)	8 (21,6)	**< 0,001**
PIU	0 (0)	3 (5,4)	10 (27)	
PIU possível	1 (2,6)	1 (1,8)	6 (16,2)	
PINE + PO	4 (10,5)	6 (10,7)	0 (0)	
PO	3 (7,9)	5 (8,9)	3 (8,1)	
Bronquiolocêntrica	1 (2,6)	3 (5,4)	1 (2,7)	
PIL	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	
PIA	1 (2,6)	1 (1,8)	0 (0)	
Não Classificável	2 (5,3)	4 (7,1)	8 (21,6)	
Descamativa	0 (0)	3 (5,4)	1 (2,7)	
PINE				
Sim	30 (78,9)	34 (60,7)	8 (21,6)	**< 0,001**
Não	8 (21,1)	22 (39,3)	29 (78,4)	
PIU definitivo				
Sim	0 (0)	3 (5,4)	10 (27)	**< 0,001**
Não	38 (100%)	53 (94,6)	27 (73)	
PIU possível				
Sim	1 (2,6)	1 (1,8)	6 (16,2)	0,083
Não	37 (97,4)	55 (98,2)	31 (83,8)	
PIU + PIU possível				
Sim	1 (2,6)	4 (7,1)	16 (43,2)	**< 0,001**
Não	37 (97,4)	52 (92,9)	21 (56,8)	

NOTAS: (#) valor-p para comparação entre os três grupos. PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes. DTC: doença do tecido conjuntivo. PII: Pneumonias Intersticiais Idiopáticas. PINE: pneumonia intersticial não específica. PIU: pneumonia intersticial usual. PO: pneumonia em organização. PIL: pneumonia intersticial linfocitária. PIA: pneumonia intersticial aguda.

Tabela 9. Principais características evolutivas durante o seguimento, por grupos.

Variáveis evolutivas

VARIÁVEIS	PIAA (n=38)	DTC (n=56)	PII (n=37)	p[#]
%predCVF INICIAL				
Mediana (IQR)	72 (57-90)	68,5 (52,5-79,5)	83 (63-93) [&]	**0,026**
%predCVF 12 MESES				
Mediana (IQR)	75 (61-92)	72 (59-85)	85 (68-96)	0,08
%predCVF 5 ANOS				
Mediana (IQR)	69,5 (50-85)	63 (53,5-84)	65,5 (51-87)	0,92
ΔCVF 5 ANOS[1]				
Mediana (IQR)	-21% (-74 – -4)	-7%[*] (-32 – +10)	-49%[&] (-80 – -17)	**< 0,001**
%predCVF 12 MESES[2]				
Pior n (%)	5 (13)	8 (14)	5 (13.5)	0,60
Estável	23 (61)	33 (59)	27 (73)	
Melhor	10 (26)	15 (27)	5 (13.5)	
%predCVF 5 ANOS[2]				
Pior n (%)	28 (74)	26 (46) [*]	32 (86.5) [*,&]	**0,001**
Estável	4 (10)	15 (27)	5 (13.5)	
Melhor	6 (16)	15 (27)	0	
TRATAMENTO				
Nenhum	1 (3%)	2 (4%)	17 (46%) [*,&]	**< 0,001**
Prednisona isolada	6 (15%)	14 (25%)	11 (30%)	
Prednisona + azatioprina[3]	31 (82%)	40 (71%)	9 (24%)	
PREDNISONA				
Sim	37 (97%)	49 (87%)	19 (51%) [*,&]	**< 0,001**
Não	1(3%)	7 (13%)	18 (49%)	
EXPOSIÇÃO PREDNISONA[4]				
Mediana (IQR)	0,64 (0,26 - 1)	0,79 (0,33 - 1)	0,04 (0 – 0,43)[*,&]	**< 0,001**
IMUNOSSUPRESSOR				
Sim	34 (90%)	52 (93%)	12 (32%)[*,&]	**< 0,001**
Não	4 (10%)	4 (7%)	25 (68%)	
STATUS[5]				
Óbito	11 (38%)	9 (18%)[*]	15 (58%) [&]	**0,044**
Vivo	18 (62%)	42 (82%)	11 (42%)	
CAUSA ÓBITO[6]				
Insuficiência respiratória	7 (64%)	4 (44%)	9 (60%)	0,46
Infecção pulmonar	1 (9%)	3 (33%)	3 (20%)	
Exacerbação DPI	1 (9%)	0	1 (7%)	
Neoplasia	2 (18%)	1 (11%)	1 (7%)	
Outra	0	1 (11%)[7]	1 (7%)[7]	
PERDA DE SEGUIMENTO	9 (24%)	5 (9%)	11 (30%)	**0,03**

NOTAS (TABELA 9): (#) valor-p para comparação entre os três. (*) p < 0,05 em comparação direta com o grupo PIAA. (&) p < 0,05 em comparação com o grupo DTC. PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes. DTC: doença do tecido conjuntivo. PII: Pneumonias Intersticiais Idiopáticas. %predCVF: porcentagem do predito da capacidade vital forçada. (1) Variação absoluta (Δ) entre a %predCVF inicial e a medida após 5 anos de seguimento. No caso de óbito antes dos 5 anos de seguimento, o valor imputado era zero. (2) Categorização da evolução da %predCVF, pela variação absoluta. Piora se refere a redução superior a 10%; melhora ao aumento superior a 10%; restante caracteriza estabilidade. Pacientes falecidos antes dos 5 anos de seguimento foram considerados tendo piorado sua função pulmonar (estratégia "*worst case scenario*" para dados faltantes). (3) Pacientes que em algum momento do seu seguimento usaram a associação prednisona + azatioprina, embora o uso de outro imunossupressor possa ter sido utilizado em associação ou em substituição. (4) Proporção do tempo total de seguimento em uso de prednisona. (5) Excluídos dessas análises os pacientes em que se perdeu seguimento, e não estavam disponíveis as informações de desfecho. (6) "Causa respiratória" representam os casos em que "Insuficiência respiratória aguda" foi a melhor informação encontrada para a causa mortis, sem detalhamento como nos casos de Infecção pulmonar, Exacerbação da doença pulmonar intersticial ou Cor Pulmonale descompensado, nos casos restantes. (7) Síndrome consumptiva não esclarecida. (8) Cor Pulmonale descompensado.

A comparação entre os três grupos de interesse

Comparando diretamente os três grupos, dentre as variáveis que os distinguem estão as demográficas (idade, gênero e tabagismo), as marcadoras de autoimunidade sistêmica (autoanticorpo positivo e sinais clínicos extratorácicos de doenças do tecido conjuntivo), e a proporção de óbitos. Na tabela 7 apresentamos suas características gerais, em que se ressalta não distinção entre PIAA e DTC em idade ao diagnóstico, na proporção de mulheres, no predomínio de padrão não-PIU na TCAR, e na alta prevalência de autoanticorpos. Entretanto, são nessas mesmas variáveis que ambos se distinguem significativamente do grupo PII, e com grande força estatística.

Vale ressaltar a notável semelhança entre os grupos PIAA e DTC nas características de autoimunidade sistêmica: prevalência de autoanticorpos positivos (especialmente anti-Ro); mediana de título de FAN; frequência de título do FAN ≥ 640 (45% e 48%, respectivamente); e a alta prevalência de sinais extratorácicos de doenças do tecido conjuntivo (tabela 7). Contudo, há uma característica que os distinguem: a frequência de óbitos (maior mortalidade do grupo PIAA). Em contrapartida, o grupo PIAA, em grande parte distinto do PII, dele não se distingue justamente na proporção de óbitos.

A distribuição em estratos etários da variável "idade ao diagnóstico" expõe uma maior proporção de pacientes mais jovens que 40 anos no grupo DTC, assim como uma menor daqueles após os 70 anos de idade. De fato, enquanto nenhum dos pacientes do grupo PII foram diagnosticados antes dos 50 anos, em quase a metade dos DTC e em um quarto dos pacientes com PIAA, o diagnóstico aconteceu até essa idade.

Foi proposto algum tratamento farmacológico à grande maioria dos pacientes nos grupos PIAA e DTC (tabela 9), em oposição a 46% do grupo PII em que tal estratégia

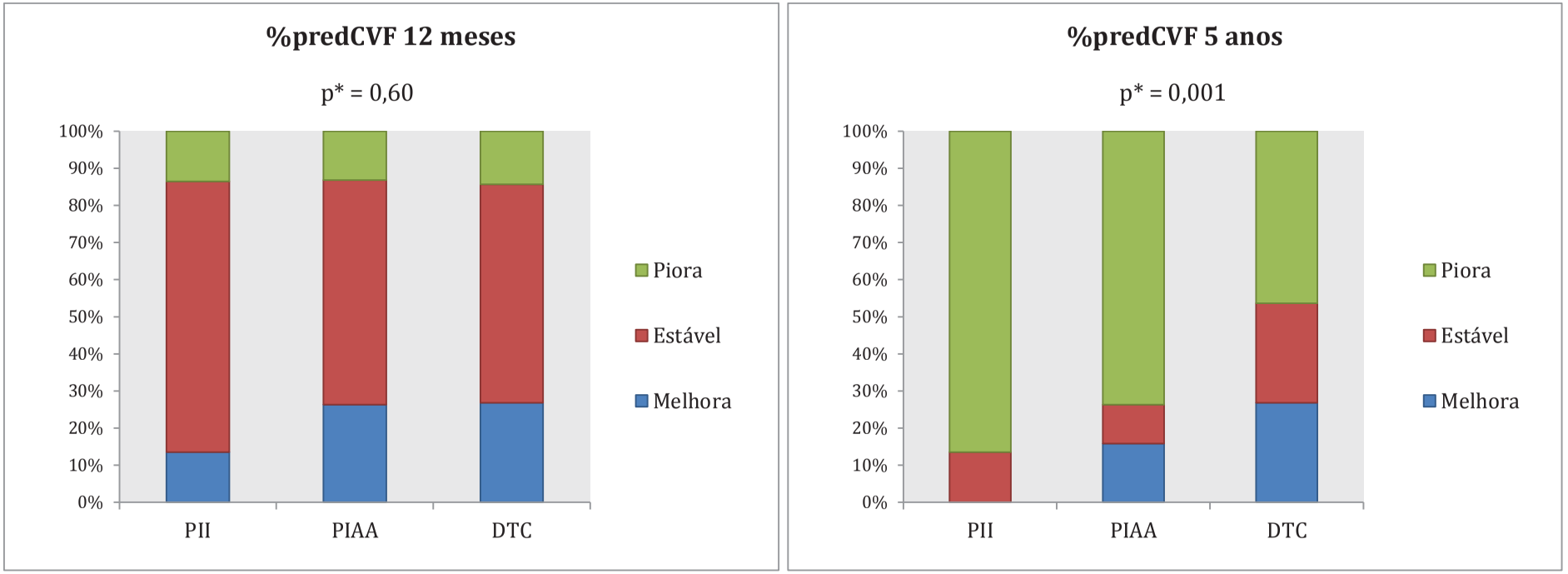
não se fez necessária. Dos 20 casos idiopáticos submetidos a tratamento, 19 usaram prednisona em algum momento, 12 deles em associação com algum imunossupressor. Porém, a proporção do tempo exposto à prednisona foi significativamente menor nesse grupo (mediana de 4% do tempo de seguimento, variando de zero a 43%) em comparação aos grupos PIAA e DTC (mediana de exposição de 64% e 79%, respectivamente), não diferentes entre si também nesse quesito necessidade de prednisona (tabela 9).

As principais comorbidades apresentadas pelos pacientes que compuseram a coorte foi a DRGE (104 pacientes), Hipertensão Arterial (57 pacientes), Diabetes Melitus (29 pacientes) e Dislipidemia (22 pacientes). As suas distribuições entre os grupos não foram diferentes. Doença Arterial Coronariana foi muito mais prevalente no grupo PII (tabela 9), assim como uma tendência significante de maior prevalência da DRGE nos grupos PIAA e DTC. A Hipertensão Arterial Pulmonar (HP) foi identificada em 49 pacientes (37%), com prevalências semelhantes nos três grupos (tabela 9).

Avaliação pulmonar funcional

Numa análise geral da função pulmonar, os pacientes incluídos eram apenas levemente restritivos na espirometria inicial (tabelas 6 e 9). A mediana da %predCVF era maior no grupo PII e menor no grupo DTC, com significância estatística, a qual se perde nas medianas de 12 meses e 5 anos de seguimento. Funcionalmente distintos ao diagnóstico, o grupo PII apresenta uma menor proporção (13%) de ganho funcional em 12 meses quando comparados aos grupos PIAA (26%) e DTC (27%). Na verdade, no marco temporal de 12 meses, o comportamento mais prevalente nos três grupos foi a estabilidade funcional (tabela 9, figura 4). Contudo, aos 5 anos de seguimento, a maioria (86,5%) dos pacientes do grupo PII pioraram a %predCVF, numa mediana de - 49% de variação absoluta em relação à medida inicial, em contraste com as medianas - 7% e - 21% nos grupos DTC e PIAA ($p<0,0001$; tabela 9). A metade dos pacientes do grupo DTC permaneceu estável ou melhorou em 5 anos, 74% dos PIAA pioraram nesse mesmo marco temporal, e nenhum paciente do grupo PII melhorou (figura 4). Tais diferenças foram estatisticamente relevantes. Outra vez mais o comportamento do grupo PIAA foi intermediário entre os grupos DTC e PII.

Figura 4. Distribuição percentual por grupo da variação categórica da porcentagem do predito da Capacidade Vital Forçada (%predCVF) em 12 meses (A) e cinco anos (B). *Melhora* ou *piora* caracterizam variação absoluta, em relação ao basal, maior ou igual a 10% do predito. Para pacientes que tivessem morrido naquele marco temporal, foi imputado o valor zero para cálculo da variação absoluta. Embora predominasse a estabilidade precoce, ao final de cinco anos de seguimento a maior parte dos pacientes do grupo PII e PIAA haviam piorado funcionalmente. Contudo, 15% do grupo PIAA melhorou, o que aconteceu em 26% dos pacientes do grupo DTC. Nenhum paciente no grupo PII melhorou em 5 anos. (*) valor-p para a comparação das frequências entre os três grupos.



Vinte e seis por cento dos pacientes do grupo PIAA apresentaram melhora funcional ao final de 12 meses, sendo que ao final de 5 anos de seguimento essa proporção era de 16%. Estratificação do grupo PIAA entre aqueles com e sem melhora ao final de 5 anos não encontrou diferenças significantes nas principais características avaliadas. A melhora tendeu a ser mais prevalente naqueles com idade ao diagnostico abaixo dos 50 anos.

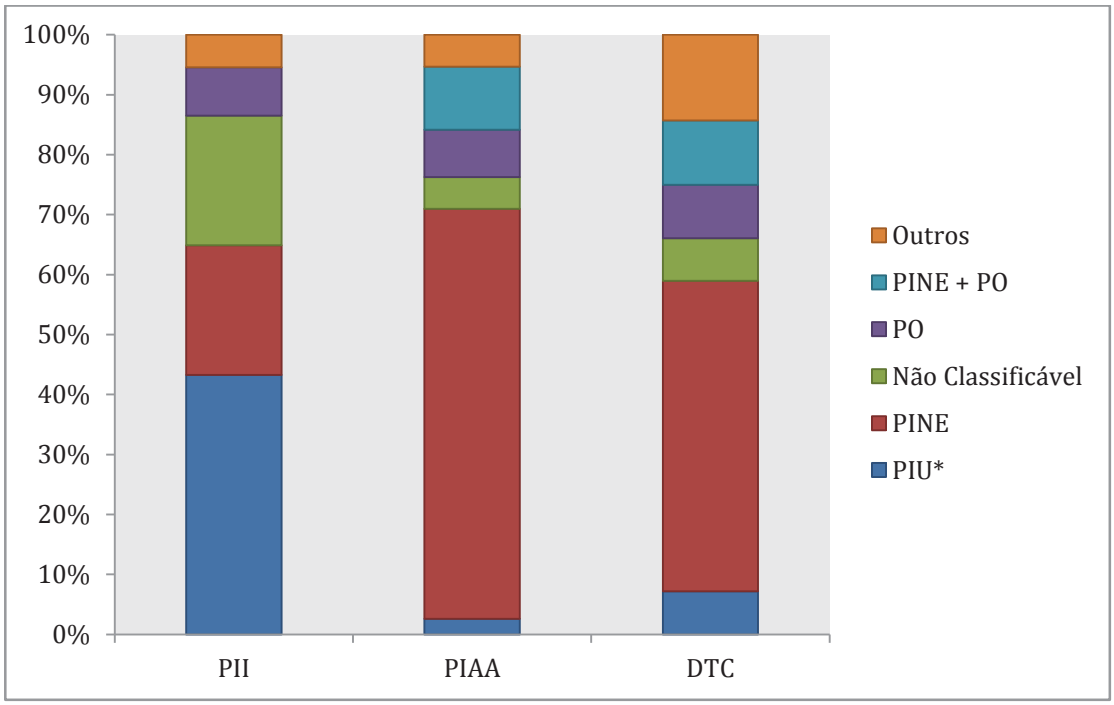
Cumpre ressaltar que no grupo DTC aquelas com pior acometimento funcional inicial foram as miopatias inflamatórias (%predCVF média de 58%), com expressiva diferença em relação às outras doenças, ao grupo PIAA e às diferentes formas idiopáticas (tabela 6).

As medidas de volumes pulmonares e difusão de monóxido de carbono estavam disponíveis em muito poucas oportunidades, impossibilitando qualquer análise descritiva ou comparativa. Os resultados aqui apresentados para a porcentagem do predito da CVF não se repetiram na análise da medida absoluta em litros, embora demonstrada uma tendência à significância na comparação entre os grupos da medida inicial (p=0.068).

O padrão morfológico na tomografia computadorizada de tórax

Os padrões tomográficos identificados e suas prevalências nos grupos de interesse são apresentados na tabela 8 e figura 5. Na amostra geral, o padrão PINE foi o mais prevalente, em 63 pacientes, seguido pela PIU em outros 21. Os padrões PO, isolado ou em associação à PINE, e o Não Classificável apresentaram prevalências intermediárias, restando uma miscelânea de padrões em ocorrências muito baixas. Identificamos uma muito baixa prevalência de padrão PIU no grupo PIAA, em contraste com 27% dos pacientes no grupo PII (ou 33% se combinarmos PIU definitivo e PIU possível). A associação PINE + PO foi identificada apenas nos grupos DTC e PIAA, em 10% dos casos. Na comparação entre os três grupos, a distribuição geral de padrões foi significativamente distinta, assim como a proporção dos padrões PINE e PIU.

Figura 5. Prevalência dos diferentes padrões morfológicos identificados na tomografia computadorizada de tórax, por grupo.



NOTAS: PIAA: Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes. DTC: doença do tecido conjuntivo. PII: Pneumonias Intersticiais Idiopáticas. PINE: pneumonia intersticial não específica. PIU: pneumonia intersticial usual. PO: pneumonia em organização. (*) PIU definitivo + PIU possível

Análises de sobrevivência

A análise pelo método de Kaplan-Meier mostrou uma diferença significativa (p=0,004) entre os grupos, em que a função de sobrevivência dos pacientes PIAA era intermediária entre os pacientes PII e DTC (figura 6). Na comparação direta das taxas de sobrevivência, o grupo PIAA não era diferente do grupo PII (p=0,18) mas apresentava uma tendência significante em relação ao grupo DTC (p=0,059). Os grupos PII e DTC tinham sobrevivência significativamente distinta entre si (p=0,002). Na análise univariada, positividade de autoanticorpos marcava efeito protetor, mas idade ao diagnóstico, gênero masculino, doença arterial coronariana e HP estiveram associados com risco aumentado de mortalidade (tabela 10). O grupo PII tinha um razão de risco (*hazard ratio*) de óbito seis vezes maior que o grupo DTC, enquanto o grupo IPAF não se diferenciou de nenhum deles.

Figura 6. Curvas de sobrevivências pelo método de Kaplan-Meier, estratificada por grupo.

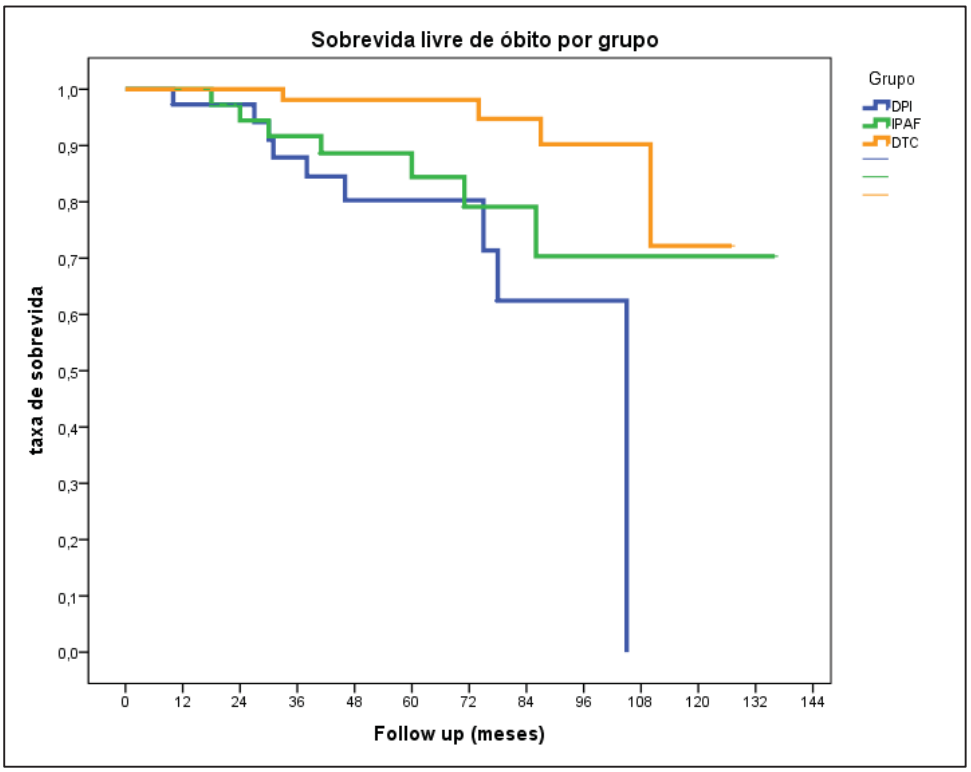


Tabela 10. Análise univariada de sobrevivência de Cox

	HR (óbito)	IC 95%
Grupo		
PIAA vs DTC	3,28	0,96 – 11,24
PII vs PIAA	2,01	0,72 – 5,61
PII vs DTC	**6,60**	**1,95 – 22,33**
Masculino	**2,52**	**1,04 – 6,12**
Idade ao diagnóstico	**1,07**	**1,03 – 1,11**
Padrão tomográfico		
PINE	0,82	0,34 – 2,00
PO	0,27	0,04 – 2,05
PIU	1,77	0,58 – 5,42
Sinais sistêmicos	0,47	0,19 – 1,14
Exposição ambiental	0,42	0,17 – 1,06
Hipertensão Pulmonar	**4,91**	**1,88 – 12,80**
Doença Arterial Coronariana	**3,60**	**1,19 – 10,89**
Autoanticorpo positivo	**0,23**	**0,09 – 0,59**
FAN positivo	**0,40**	**0,16 – 0,98**

Entretanto, na análise multivariada de Cox, apenas HP e grupo diagnóstico permaneceram independentemente associados à sobrevivência, corrigidos para idade ao diagnóstico, gênero, doença coronariana, positividade de autoanticorpos, sinais sistêmicos de autoimunidade e exposição ambiental (tabela 11). Pacientes do grupo PIAA tem em torno de cinco vezes mais chances de óbito do que pacientes do grupo DTC, e a presença de hipertensão pulmonar aumenta em 4,79 vezes as chances de óbito. Na avaliação isolada do grupo PIAA, apenas idade ao diagnóstico (p=0,03) e a presença de HP (p=0,01) são fatores de risco independentes de pior sobrevivência.

Das variáveis utilizadas no modelo multivariado, a que apresentou menor prevalência na amostra total foi a presença de DAC, em 11 pacientes. Assim, conforme a estratégia de cálculo amostral utilizado no planejamento estatístico, respeitamos o número mínimo de 5 eventos por variável independente no modelo, mostrando que nossa amostra tem poder estatístico suficiente para rejeitar a hipótese nula de que os três grupos não são diferentes entre si em sobrevivência pela análise multivariada de Cox.

A principal causa de óbito nos três grupos foi insuficiência respiratória aguda, seguida de infecção pulmonar, sem diferença estatística entre eles (tabela 9). Não foi possível localizar informação sobre o desfecho de 25 pacientes, sendo 9 pacientes do grupo PIAA (24%), 5 pacientes do grupo DTC (9%) e 11 pacientes do grupo PII (30%), com diferença estatística (tabela 9).

Tabela 11. Análise multivariada de sobrevivência de Cox

	HR (óbito)	95% CI
Grupo		
PIAA vs DTC	**5,45**	**1,43 – 20,81**
PII vs PIAA	0,28	0,04 – 1,86
PII vs DTC	1,51	0,26 – 8,91
Hipertensão Pulmonar	**4,79**	**1,78 – 12,84**
Doença Arterial Coronariana	2,90	0,89 – 9,51
Autoanticorpo positivo	0,19	0,03 – 1,10

Tabela 12. Análise multivariada de sobrevivência de Cox, apenas para o grupo PIAA

Grupo PIAA	HR (óbito)	95% CI
Idade ao diagnóstico	**1,10**	**1,00 – 1,20**
Hipertensão Pulmonar	**8,51**	**1,52 – 47,63**

6. DISCUSSÃO

Através de uma coorte de pacientes com doenças pulmonares intersticiais, caracterizamos a história natural dos casos de Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes, especialmente sua evolução funcional e sobrevivência, na vigência de tratamento imunossupressor essencialmente homogêneo. Conseguimos contornar alguns desafios importantes de estudos com esse desenho, ao garantirmos uma seleção randômica de casos, uma muito baixa exclusão inicial por ausência de informações retrospectivas (dados de primeira avaliação foram essencialmente retrospectivos), e por fim uma aceitável proporção de dados faltantes para o desfecho principal, inferior a 20% da amostra total,[106,107] sem contudo perder poder estatístico para análise de sobrevivência.

Nossos resultados mostram que pacientes com PIAA apresentam características clinicas e demográficas mais frequentemente identificadas em pacientes com DTC, combinadas às piores sobrevivência e evolução funcional, classicamente associadas às formas idiopáticas. De fato, DTC e PIAA se distinguem do grupo PII nos mesmos aspectos (distribuição de gênero, idade ao diagnóstico, sinais sistêmicos de autoimunidade, positividade de autoanticorpos e uso de prednisona). Entretanto, PIAA tem menor prevalência de sinais sistêmicos e piores sobrevivência e evolução funcional que o grupo DTC. Sobretudo, a função de sobrevivência é a principal variável que distingue DTC e PII mas não distingue PIAA e PII. Dessa forma, a PIAA parece se tratar de um grupo intermediário entre seus comparativos, com aspectos clínicos, sorológicos e morfológicos da DTC e desfavorável história natural das PII.

Evolução funcional em pneumonia intersticial com aspectos autoimunes

Dados sobre a evolução funcional de pacientes com PIAA são escassos na literatura, especialmente avaliações prospectivas e de longo prazo. Nossos resultados demonstram uma estabilidade funcional precoce aos 12 meses de seguimento, com progressão tardia ao final dos 5 anos semelhante nos grupos PIAA e PII (figura 5). As prevalências de estabilidade, melhora ou piora nos 12 meses iniciais não se diferenciavam entre os grupos, mas passam a diferir ao final de 5 anos, quando em torno de 50% dos pacientes com DTC permaneceram estáveis ou melhoraram. Assim, a evolução funcional de pacientes com PIAA se aproximou mais do polo idiopático das DPI.

Esse comportamento de estabilidade precoce foi sugerido por outro estudo, prospectivo, conduzido por Collins *et al*. em uma população norte-americana, tendo sido incluídos 15 pacientes com PIAA.[108] Levemente restritivos ao diagnóstico, com %predCVF media muito semelhante à que encontramos (68%, versus 72% no nosso estudo), ao final de 12 meses a variação absoluta média dessa mesma variável foi -0,7% (IC95%: -4,6% a 3,3%). Também compararam PIAA com DTC (variação média +0,2%) e com FPI (variação média -3,0%), e não encontraram significância estatística na comparação entre os grupos. Não houve discriminação do tratamento farmacológico desses pacientes.

Em avaliação retrospectiva do subgrupo de pacientes com critérios sorológicos para PIAA, ou seja, excluídos aqueles com autoanticorpos negativos, Ito *et al*. identificaram melhora em 46% dos pacientes ao final de 12 meses.[50] Nenhum deles tinham padrão PIU, 64% apresentavam padrão PINE, e 80% foram tratados com prednisona isolada ou em associação a imunossupressor. Estabilidade funcional, medida pela %predCVF, também foi o resultado encontrado em estudo transversal de pacientes com critérios de PIAA conduzido por Chartrand *et al*.,[109] através de previsão por modelos de regressão linear, num contexto de tratamento imunossupressor em mais de 80% dos casos, especialmente com a associação micofenolato e prednisona.

Em nossa coorte de PIAA, tratamento farmacológico com prednisona foi indicado em 37 dos 38 pacientes, e em 82% deles foi indicada a associação azatioprina e prednisona em algum período do seguimento. E ao final de 12 meses, 26% deles tiveram melhora funcional. Ainda não é possível concluir sobre os efeitos terapêuticos da imunossupressão em pacientes com PIAA, mas a alta prevalência dessa estratégia terapêutica, nas diferentes casuísticas, sugere a presença de um componente inflamatório relevante nesses pacientes; ou ao menos a conclusão empírica de se tratar de doença com acometimento autoimune. Fato é que estabilidade funcional tem sido a regra nesses estudos, no contexto de esquema terapêutico bastante homogêneo.[83,109,110] No nosso estudo, a mediana da %predCVF era 69,5 ao final de 5 anos de seguimento, mas 74% dos pacientes apresentaram deterioração funcional, numa mediana de variação absoluta negativa de 21%. Esses dados precisam ser interpretados com cautela devido à nossa estratégia de imputação de dados faltantes, em que pacientes em óbito eram considerados como tendo valor zero, o que aconteceu em 30% da amostra de PIAA. Porém, deixar de considerar 30% da amostra na análise funcional em 5 anos nos

pareceu pior do que combinar um desfecho negativo (óbito) com piora funcional, estratégia já utilizada previamente.[99]

O uso da medida da CVF para avaliação de progressão de doença em DPI é estimulada e reconhecida pelos diferentes consensos de especialistas.[1,8] Não sem conflitos, contudo.[111,112] Os ensaios clínicos farmacológicos para FPI na última década, frente ao desafio de identificar o melhor desfecho que caracterizasse evolução natural da doença e adequada resposta terapêutica, trouxeram luz ao debate sobre o uso desse parâmetro funcional no cuidado de pacientes com DPI.[113,114] Assim, um variação absoluta de dez por cento para a porcentagem do predito da CVF (%predCVF) é reconhecida pela comunidade científica como um bom corte para a definição de progressão funcional, não apenas para FPI, mas também para as outras DPI fibrosantes.[111]

Estudos em pacientes com DTC e acometimento pulmonar intersticial fibrosante demonstram grande heterogeneidade no comportamento funcional evolutivo.[14,35] A análise conjunta das diferentes DTC associadas a DPI, contudo, confirma o comportamento que mostramos em nossa casuística, de que os pacientes são levemente restritivos ao diagnóstico e permanecem estáveis por longo período.[111] Estudo retrospectivo em 288 pacientes chineses com DPI secundária a DTC *latu senso*, mostrou redução significativa da %predCVF ao final de 12 meses em apenas 14% deles, semelhante ao nosso resultado.[115] Além disso, ao final de um seguimento médio de 8 anos, melhora funcional foi identificada em 55% dos pacientes, estabilidade em outros 14%, e piora em 7%, configurando um comportamento essencialmente benigno do acometimento pulmonar intersticial. Análises estratificadas dessa população não envolveu comparação das diferentes DTC incluídas. Contudo, a evolução funcional parece variar nas diferentes representantes do grupo DTC, a depender de predomínio fibrosante ou inflamatório do acometimento pulmonar. Em pacientes com DPI associada à AR, um estudo retrospectivo mostrou que nos primeiros seis meses a variação absoluta da %predCVF foi positiva e baixa (mediana +1%), o que se mantinha ao final de muitos anos de seguimento.[116] Ao final de 5 anos, progressão funcional para abaixo de 50% do predito da CVF foi identificada em apenas 21% dos pacientes. Na ES, também com comportamento fibrosante e progressivo como a AR, análise retrospectiva encontrou uma mediana de queda da %predCVF em 12 meses de -4,2%, e tão mais frequente a progressão quanto menor o tempo de doença, e quanto maior o componente fibrosante na TCAR.[117] Ou seja, os com maior chance de progressão

funcional são os com padrão PIU ou PINE fibrótica, ou aqueles nos primeiros anos de início da doença. Em um grande estudo longitudinal dessa vez envolvendo 695 pacientes com ES dita "inicial" (ou seja, "*early Systemic Sclerosis*", com manifestações clínicas frustras), esses resultados foram reafirmados.[118] A mediana do tempo para que 50% dos pacientes apresentasse queda da CVF para abaixo de 80% do predito foi 5 anos depois do surgimento do fenômeno de Raynaud. Valores da CVF abaixo de 50% do predito foram identificados em apenas 2% no primeiro ano, e em 12% 10 anos após o surgimento do Raynaud.

Com as miopatias inflamatórias, que transitam mais pelo polo inflamatório de acometimento pulmonar, a regra é a estabilidade ou melhora. Estudo retrospectivo com 117 pacientes estimou a prevalência de progressão funcional em 16% dos casos, após mediana de seguimento de 34 meses.[119] Remissão completa do acometimento intersticial pulmonar foi encontrada em 32% dos pacientes enquanto predominou estabilidade em cerca de metade dos casos. Entretanto, no nosso grupo DTC a mediana da %predCVF ao diagnóstico era significativamente inferior aos outros grupos (Tabelas 6 e 7). Dentre as diferentes DTC incluídas, as miopatias inflamatórias apresentavam a pior mediana (58% predCVF), tendo constituído um quarto dos pacientes daquele grupo. O acometimento muscular torácico provavelmente está por trás desse resultado, conforme já foi amplamente documentado na literatura.[67,73,111,119–122]

O comportamento funcional nas formas idiopáticas não é menos heterogêneo, mas predomina a deterioração progressiva, mais ou menos lenta a depender de variáveis como padrão morfológico, classificação clínica, características demográficas ou tratamento farmacológico oferecido. Independente de sua classificação clínica, Latsi *et al*. avaliaram a correlação entre medidas funcionais em pacientes com os padrões PINE e PIU, demonstrando uma melhor curva de sobrevivência no primeiro, e forte correlação negativa da %predCVF inicial com mortalidade precoce, e forte correlação positiva da variação absoluta ao final de 12 meses com mortalidade geral, para ambos os padrões morfológicos.[123] A Fibrose Pulmonar Idiopática caracteriza um grupo de pacientes com deterioração clinica e funcional inexorável. Há muito se reconhecem três padrões funcionais evolutivos: a estabilidade prolongada, mais rara; a progressão lenta, mais prevalente; e a progressão rápida, em até 6 meses do diagnóstico, frequentemente irreversível.[124] Estudo prospectivo de medidas funcionais seriadas em pacientes com FPI e PINEi mostrou que ao final de 6 meses 26% e 18% dos pacientes apresentavam deterioração significativa superior a 10% do predito da CVF.[125] Melhora da função

pulmonar é anedótica nas casuísticas recentes de FPI, após atualização dos critérios diagnósticos, e os ensaios clínicos farmacológicos demonstram deterioração funcional da %predCVF entre 22% e 35% dos pacientes do grupo placebo, nos primeiros 12 meses.[99,126,127]

Analisando apenas a PINEi, Park *et al*. conduziu estudo retrospectivo que encontrou para a forma fibrosante da PINE 62% de melhora e 25% de estabilidade ao final de 3 anos, com variação média de +46% do predito naqueles com melhora funcional.[128] O comportamento dos pacientes com PINE celular era ainda superior. Embora o grupo de interesse fosse a PINEi, 54% dos pacientes nesse estudo tinham FAN positivo, tendo sido descartado acometimento reumatológico por diagnóstico multiprofissional. Porém, Nunes *et al*. encontraram uma muito menor prevalência de melhora em PINEi tendo sido mais cuidadosos em garantir o caráter idiopático dos seus 51 pacientes.[129] Apenas 12 deles tinham autoanticorpo positivo, e em títulos baixos, de forma que ao final de um seguimento médio de 64 meses a melhora da %predCVF foi encontrada em apenas 11,7%, e a piora na metade da população, com uma queda anual absoluta de -3,2% (±7,2). O contraste entre os resultados desses dois estudos retrospectivos em pacientes com padrão PINE pode ser explicado por uma maior contribuição de pacientes com sinais de autoimunidade sistêmica na casuística de Park *et al*. Isso corrobora nossos resultados de que as formas idiopáticas têm maior prevalência de deterioração que aqueles com PIAA, ainda mais porque PINE foi o padrão mais prevalente nos nossos três grupos de interesse.

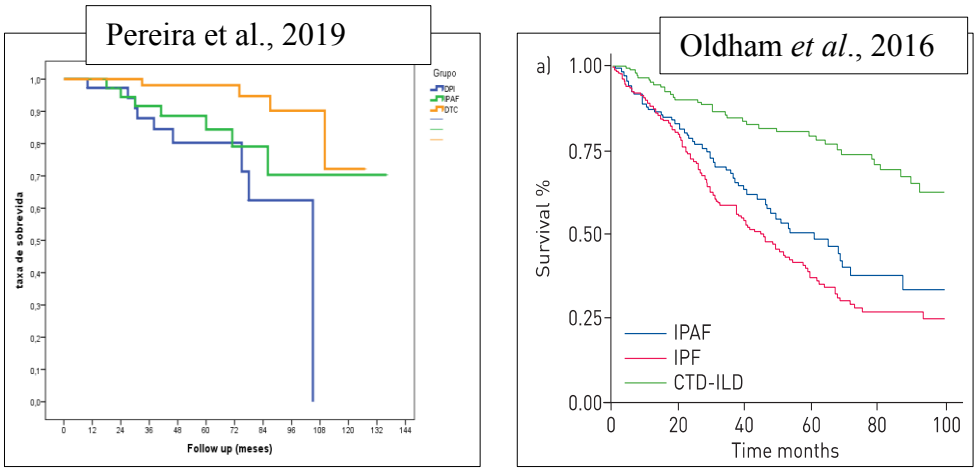
Assim, deterioração funcional parece se relacionar fortemente com padrão morfológico naquilo que ele tem de representante do componente fibrosante de acometimento pulmonar. E se em nosso grupo PIAA notamos tal comportamento, algo do polo fibrosante do espectro ele reúne.

Sobrevivência em pneumonia intersticial com aspectos autoimunes

Através de comparação direta, mostramos que há distinção significativa da função de sobrevivência entre pacientes com DTC, PIAA e PII. Entre si, PII e PIAA não se distinguem. Mas há uma tendência de melhor sobrevivência da DTC em comparação à PIAA, que vai se solidificar na análise multivariada ajustada para os principais marcadores independentes de sobrevivência nessas populações, incluindo a presença de comorbidades e de Hipertensão Pulmonar.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Oldham *et al.*, em que se partiu de um registro de DPI de um centro de referência norte-americano e aplicou-se os critérios para PIAA a todos os pacientes.[80] Numa análise geral, PIAA tinha pior resultado que o grupo DTC, porém não diferente do grupo FPI (figura 7). Porém, na análise de subgrupos, PIAA com padrão PIU demonstrou sobrevivência semelhante à FPI, e o subgrupo PIAA sem PIU semelhante à da DTC. Outro importante resultado foi mostrar que era o *domínio clínico* dos critérios de PIAA o único domínio preditor independente de melhor sobrevivência. Neste estudo foram incluídos 422 pacientes com DPI que já haviam recebido previamente, por avaliação multidisciplinar, os diagnósticos de FPI, PINEi, Pneumonia em Organização Criptogênica, Doença Pulmonar Intersticial Não-classificável (DPI-NC) ou CND (pelos critérios de Corte *et al.*[29]), sendo que 34% da amostra total preencheu os critérios de 2015 para PIAA. Mais do que testar a hipótese de que PIAA seja uma apresentação clínica distinta, esses autores pretenderam avaliar a aplicabilidade dos critérios em uma população de DPI, e comparar as DTC estabelecidas com os diferentes grupos que sua aplicação determinava.

Figura 7. Comparação das curvas de Kaplan-Meier das coortes de pacientes com Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes.



Ainda no estudo de Oldham *et al.*, [80] entre os pacientes previamente reconhecidos como FPI e que preencheram critérios para PIAA, surpreende a alta prevalência da associação dos domínios sorológico e morfológico (em quase 88% deles), e que apenas 3 casos tinham alguma manifestação clínica extratorácica típica de

DTC. Considerando que o padrão PIU, típico dos casos de FPI, não é um critério morfológico isoladamente válido para PIAA, para esses casos fez-se necessário cumprir o critério multicompartimental, muito possivelmente pelo índice de Tiffeneau baixo. Atentos a isso, os autores se propuseram a testar se, em termos prognósticos, haveria um subgrupo independente de PIAA: aquele com associação de critério clínico a um critério morfológico robusto, ou seja, pela histologia ou pela tomografia, excluindo o critério funcional. O que se observou foi uma diferença significativa de sobrevivência entre esse subgrupo (PIAA morfologia + clinico) e a FPI, independente do padrão morfológico, aproximando-se da curva de sobrevivência para as DTC (de quem não mais guardavam diferença como na análise inicial). O mesmo não se observou nas outras associações de domínios. Ou seja, ao excluírem um critério morfológico frouxo, qual seja a relação VEF1/CVF menor que 70%, que na verdade parece retratar a exposição tabágica classicamente associada às formas idiopáticas, especialmente a FPI, os autores encontram distinção de sobrevivência entre os grupos, o que sugere a fragilidade desse critério espirométrico em permitir uma caracterização homogênea de PIAA. Ademais, ao selecionar um subgrupo com sinais mais consistentes de autoimunidade sistêmica, o comportamento evolutivo dos pacientes se assemelharam mais aos das DTC estabelecidas. Dos 131 pacientes incluídos em nossa análise, apenas três tinham índice de Tiffeneau abaixo de 70%, um deles do grupo PIAA, o qual preencheu critério morfológico também por padrão PINE na TCAR.

Metodologia semelhante ao estudo de Oldham *et al*. foi aplicada em pacientes chineses, tendo sido identificados 177 pacientes com critérios para PIAA.[85] Excluídos da análise os pacientes com DTC estabelecida, os autores encontraram uma diferença de sobrevivência entre pacientes com e sem PIAA, e comparando os grupos PII não-FPI, FPI e PIAA, estes apresentavam função de sobrevivência intermediária entre aqueles, com significância estatística. Em contraste à população de Oldham *et al*., 61% dos pacientes com PIAA tinham padrão PINE na TCAR, estando PIU presente em apenas 5% deles. Outro resultado relevante, mas conflitante, vem de uma coorte japonesa de pacientes com PII fibrosante (PINE idiopática ou FPI, exclusivamente), onde também se aplicaram a um banco de dados os critérios diagnósticos de PIAA.[82] Nesse estudo foram excluídos pacientes tabagistas, no intuito de evitar viés de seleção pelo critério espirométrico do domínio morfológico. Aqui também, pacientes com PIAA apresentaram melhor sobrevivência que aqueles não-PIAA (ou seja, PINEi e FPI combinados), mesmo após ajustamento para principais confundidores (HR 0,127; 0,017

– 0,952). Também a análise de sobrevivência em PIAA apresentada por Ahmad *et al*.,[130] embora retrospectiva e com muito curto tempo de seguimento (média de 16 meses), confirma uma tendência de melhor sobrevivência do grupo PIAA em contraste à FPI (p=0,05), sem diferença quando se levou em consideração o padrão morfológico.

Ao que nos parece, os diferentes resultados em sobrevivência até aqui demonstrados devem-se em boa parte a viés de seleção da amostra estudada, por utilizarem de maneira diferente os critérios diagnósticos, permitindo prevalência heterogênea de características clínicas e de padrões morfológicos, que se prestam como fatores de confusão nas análises.[131–133] Essa hipótese de que diferentes critérios reúnem populações com características diferentes, que vão se traduzir em mortalidades diferentes, já foi demonstrada por Assayag *et al*. em estudo anterior aos critérios consensuais de 2015.[134] Aplicar a uma mesma população critérios pouco específicos para autoimunidade determinava populações com maior mortalidade, e o oposto quando utilizados critérios mais restritos e portanto "pró-imunidade".[134] As casuísticas que calharam reunir um grupo PIAA com maior acometimento autoimune[48,82,84,130] (uma delas inclusive propôs um escore PIAA, mais alto quanto mais critérios preenchessem),[130] apresentavam sobrevivência distinta da FPI. O contrário aconteceu na coorte que, por simples aplicação irrefletida de critérios diagnósticos, desconsiderando a subjetividade que traduza o conceito por trás de PIAA, reuniu pacientes pouco distintos do grupo idiopático.[80,85] Ademais, há de se considerar as peculiaridades das análises estatísticas utilizadas. A análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier testa a diferença geral entre os grupos incluídos no modelo, o que a faz totalmente dependente das características gerais das populações que o compõem. Dos resultados que mostraram diferença de sobrevivência, apenas os nossos e os de Oldham *et al*. incluíram no modelo pacientes com DTC, o que invalida a comparação com as análises de sobrevivência que não incluíram essa população.

Na tabela 13 apresentamos as principais características dos estudos já publicados, em que se percebe grande heterogeneidade das populações de PIAA, especialmente nas prevalências do padrão PIU e da combinação dos três domínios dos critérios diagnósticos. Ainda assim, a proporção de óbitos foi muito semelhante em todas elas, em torno de 20-30%. Ao primeiro olhar pode parecer que as casuísticas que encontraram diferença de sobrevivência entre os grupos foram as que tinham menor prevalência da PIU em sua população, assim como menos pacientes reunindo os três domínios de PIAA. (Ver a seção seguinte, *O paradoxo PIU na pneumonia intersticial*

com aspectos autoimunes) Contudo, o nosso grupo PIAA tem baixa prevalência de PIU, 40% preencheu critérios dos três domínios, sua seleção não se deu por simples aplicação irrefletida dos critérios mas por abordagem multidisciplinar, e ainda assim não houve diferença de sobrevivência entre os grupos PIAA e PII. Acreditamos que as circunstâncias metodológicas (componente prospectivo, comparação direta entre os grupos, diagnóstico multiprofissional) fortalecem o nosso resultado.[131,132,135,136] E especialmente porque ajustamos a função de sobrevivência pela presença de comorbidades, assim como no estudo de Oldham *et al*., que foi o único que também incluiu as DTC em suas análises (figura 7).

Tabela 13. Comparação das coortes de pacientes com Pneumonia Intersticial com Aspectos Autoimunes publicadas. Dados apresentados como porcentagem; variável idade como média e seu desvio-padrão. Ressaltamos em cores as associações entre prevalência do padrão PIU na TCAR e a sobrevivência. Adaptado de (133)

(*) Em nosso estudo, vasculopatia inexplicada não foi considerada, porque não esteve disponível medida rotineira da DLCO para realizar relação CVF/DLCO > 1,6 e os achados tomográficos de vasculopatia pulmonar na nossa casuística estiveram relacionados ao diagnóstico de HP grupo 3.

	Pereira *et al.*	Oldham *et al.*	Chartrand *et al.*	Ahmad *et al.*	Ito *et al.*	Dai *et al.*	Yoshimura *et al.*	Kelly *et al.*
Pacientes	**n = 38**	n = 144	n = 56	n = 57	n = 98	n = 117	n = 32	n = 101
Idade (anos)	**56,5±12,2**	63,2±11	54,6±10	64,4±4	67±9	67±8,6	63,4±12,6	56,9±14
Feminino	**66**	52,1	71,4	49,1	58,2	55,9	40,6	39
Tabagismo	**42**	54,9	32,1	34	38,8	19,2	56,2	32
Clínico	**58**	49,3	62,5	47,3	-	20,3	53,1	-
Sorológico	**100**	91,7	91,1	93	100	92,1	71,9	-
Morfológico	**89,4**	85,4	98,2	78,9	100	95,5	96,9	-
Acometimento inexplicado de via aérea	**10**	22,2	12,5	8,8	-	0	15,6	-
Vasculopatia inexplicada(*)	**-**	18,8	30,4	17,5	-	-	28,1	38,6
Clínico + Sorológico	**10**	14,6	2	-	0	-	3,1	4
Clínico + Morfológico	**0**	8,3	9	-	0	-	28,1	14
Sorológico + Morfológico	**50**	50,7	37,5	-	100	-	46,9	26
Três domínios	**40**	26,4	52	-	0	-	21,9	56
PIU (TCAR)	**2,6**	54,6	8,9	28	0	4,5	3,1	11,9
PINE (TCAR)	**68,5**	31,9	51,8	42,1	64,3	61,6	40,6	64,4
Corticoide	**97**	32,2	81,8	67,9	17,3	72,3	59,4	-
Óbito	**28,9**	39,6	0	12,3	27,6	19,8	-	28
Função de sobrevivência	**Diferente de DTC; não diferente de PII**	Diferente de DTC; não diferente de FPI	-	PIAA não diferente de FPI	-	PIAA diferente de PII	PIAA diferente de PII	PIAA diferente de FPI
Viés de seleção e classificação	**Diagnóstico clínico multiprofissional**	Critérios aplicados em banco de dados	Diagnóstico clínico multiprofissional	Critérios aplicados em banco de dados	Critério aplicados em banco de dados	Critérios aplicados em banco de dados	Critérios aplicados em banco de dados	Critérios aplicados em banco de dados

O paradoxo PIU na pneumonia intersticial com aspectos autoimunes

Muitas circunstâncias basearam a exclusão do padrão PIU do domínio morfológico dos critérios diagnósticos publicados em 2015, porém é o escasso componente inflamatório desse padrão que nos parece ser a explicação para sua baixa prevalência em nossos pacientes com PIAA. No padrão PIU predomina o acometimento fibrosante em detrimento de inflamação extensa, sendo assim caracterizado por substituição não uniforme do parênquima pulmonar, em que áreas de pulmão preservado alternam-se com áreas acometidas por extensa distorção arquitetural.[124] Na tomografia computadorizada de tórax (TCAR), aspectos marcantes como os identificados na histologia também se fazem notar. O que o caracteriza é o acometimento predominantemente periférico e basal, essencialmente fibrosante, na forma de opacidades reticulares e de áreas císticas confluentes e empilhadas, representando o faveolamento.[137] De fato, a presença de faveolamento é a característica tomográfica mais definitivamente associada ao padrão PIU tomográfico. Opacidades em vidro fosco, classicamente associadas a acometimento inflamatório, podem ser identificadas desde que espacialmente relacionadas às áreas de fibrose e em pequena extensão. Outros achados tomográficos também associados a inflamação pulmonar, tais como a presença de consolidações, nódulos ou micronódulos difusos, mosaico ventilatório extenso, entre outros, sugerem diagnóstico alternativo.[87]

A correlação clínico-morfológica para o padrão PIU não é muito grande. Ele pode ser encontrado em diferentes síndromes clínicas que cursem com acometimento pulmonar intersticial. De fato, já na descrição inicial de Liebow em 1969, ao menos a metade dos casos de PIU descritos eram formas secundárias de acometimento intersticial,[41] de forma que todos os grupos de DPI hoje reconhecidos podem se associar morfologicamente à PIU.[1,27] Embora não haja uma associação clínico-morfológica única para o padrão PIU, e sim uma variedade de síndromes clínicas que comportem esse padrão morfológico, a sua caracterização prognóstica transcende as apresentações clínicas. Estudos epidemiológicos em grupos de pacientes com DTC, PH crônica e FPI demonstram que a morfologia PIU, tanto histológica como tomográfica, é um marcador independente de pior sobrevivência.[40,138–140] Em inquérito envolvendo mais de 300 pacientes com PII e DTC, Park *et al*. demonstraram que o grupo DTC tem maior sobrevivência que o grupo idiopático.[37] Porém, o padrão PIU histológico quando não associado a DTC tinha pior prognóstico que o grupo PIU-DTC, assim como os

pacientes com Artrite Reumatoide (AR) com PIU tinham pior sobrevivência que aqueles com padrões morfológicos não-PIU (essencialmente, PINE). De fato, a DTC com maior prevalência de PIU, a AR, não só tem fisiopatologia bastante específica – na forma de reações de citrulinação de peptídeos que adquirem papel de epitopo, processo esse fortemente relacionado a exposições ambientais inalatórias e ao tabagismo – como se trata de doença com aparente menor acometimento multissistêmico se comparada, por exemplo, à ES ou à DMTC, onde predominam o padrão PINE.[35]

Outra explicação para a baixa frequência desse padrão nos nossos pacientes com PIAA vai ser a utilização dos critérios diagnósticos publicados em 2015. De caráter preliminar, eles cumpriram a função de homogeneizar a nomenclatura, mas deixou muitas decisões à discrição do pesquisador. As divergências conceituais entre os diferentes centros de referência em DPI pôde ser demonstrada nos resultados diferentes de suas coortes retrospectivas até aqui publicadas (Tabela 13).[131] O grupo PIAA reunido pelos pesquisadores de Denver, nos EUA,[109] caracteriza-se por um muito maior acometimento autoimune, em contraste com o apresentado pelo grupo de Chicago,[141] traduzido nas variáveis idade média ao diagnóstico, prevalência do sexo feminino e combinação dos três domínios dos critérios, o que parece ter resultado assim em prevalências distintas dos padrões PINE e PIU. O mesmo fenômeno aconteceu nas casuísticas de outros centros internacionais, e parece acontecer com os nossos pacientes. Assim, quão mais prevalente as características classicamente associadas com autoimunidade sistêmica, menor parece ser a frequência de PIU. Em nosso entendimento, isso reforça a importância de atribuir um valor menor a essa morfologia como marcador de autoimunidade no contexto das doenças pulmonares intersticiais, e concordamos em não considerá-la um critério morfológico isolado para PIAA.[131,132]

Ademais, a baixa prevalência de PIU na nossa casuística enfraquece o argumento de que os critérios diagnósticos de PIAA reuniriam pacientes com FPI e autoanticorpo falso positivo, o que justificaria a não diferença de sobrevivência que encontramos. Esse argumento já foi considerado na literatura. Um estudo norte-americano avaliou o papel da positividade de autoanticorpos numa população de pacientes com FPI, em comparação com voluntários saudáveis entre 50-80 anos de idade.[27] O grupo FPI com autoanticorpo positivo era mais jovem e tinha maior prevalência de mulheres que o grupo FPI autoanticorpo negativo, porém sem diferença em acometimento funcional espirométrico nem em sobrevivência. E a proporção de autoanticorpos positivo no grupo FPI não foi diferente do grupo de indivíduos saudáveis. Em outros estudos que

avaliaram a prevalência de autoanticorpos em pacientes com FPI o que se observa é positividade do FAN em títulos baixos e com padrões de imunofluorescência fracamente associados com real autoimunidade sistêmica. Ainda, estudo que avaliou a positividade de autoanticorpos *altamente específicos* para DTC em uma população de FPI identificou em 25% deles padrão nucleolar do FAN, dos quais a metade apresentavam anticorpos anti-Th/To, antígeno fortemente associado à Esclerose Sistêmica (ES), mostrando quão fibrosante o acometimento dessa DTC pode ser.[142] Portanto, nunca é demais enfatizar a importância da avaliação multidisciplinar na tentativa de alcançar um diagnóstico definitivo de FPI, assim como da dosagem rotineira de autoanticorpos na investigação etiológica de pacientes com DPI.

Assim, porque buscávamos incluir pacientes com autoimunidade sistêmica no contexto de acometimento pulmonar predominante, nos parece razoável a maior prevalência do padrão PINE no nosso grupo PIAA. Estudos epidemiológicos em pacientes com PINE na histologia demonstraram se tratar de um grupo mais jovem, com maior predomínio de mulheres, maior prevalência de autoanticorpos, menor incidência de tabagismo, e com muito melhor sobrevivência.[143] Frente a isso, influenciados pela visão clássica das DPI que supunha uma direta relação entre morfologia e apresentação clinica, acreditava-se que a PINE poderia ser a manifestação morfológica de DTC.[17,18] Entretanto, atualmente não restam dúvidas de que o padrão PINE não é exclusivo de nenhuma síndrome clínica e, embora frequentemente associada a formas secundárias, há raras situações em que, após extensa investigação com abordagem multidisciplinar, se faz necessário reconhecer por exclusão uma forma idiopática de PINE.

Desde a publicação em 2008 dos resultados da avaliação sistemática de pacientes com PINE por especialistas em DPI, há consenso que PINE idiopática (PINEi) é uma entidade separada, com características clínicas, radiológicas e histológicas diferentes de outras PII.[22] A distinção entre as formas secundária e idiopática de PINE já foi objeto de bastante estudo. Em um levantamento que partiu de biópsias pulmonares cirúrgicas não foi possível identificar inequívoca distinção tomográfica ou histológica entre os pacientes, e foram as características clínico-epidemiológicas as responsáveis pela exclusão de uma forma secundária.[144] Um outro grupo de pesquisadores,[129] também partindo de amostras cirúrgicas mas aplicando critérios histológicos mais recentes, também não encontrou distinção morfológica, quer tomográfica ou histológica, entre as diferentes formas clínicas de PINE. Nessa população estudada a principal distinção foi a sobrevivência, estatisticamente superior no grupo de pacientes com evidências de

autoimunidade sistêmica e pior para aqueles com PH, restando à PINE idiopática uma sobrevivência intermediária. Aqui novamente, o que diferenciou as formas idiopáticas das secundárias foram a história de exposição ambiental, as manifestações sistêmicas de DTC, e/ou a positividade de autoanticorpos. Ademais, dos 127 pacientes analisados, 32 apresentavam formas frustras de autoimunidade (o que aqui classificamos como PIAA), distintos do grupo DTC apenas pela menor prevalência de manifestações clínicas extratorácicas, guardando sobrevivência semelhante. Dessa forma, parece mesmo haver uma forma idiopática distinta de PINE, com prevalência menor que aquelas secundárias a doenças sistêmicas, e que o prognóstico dessas diferentes apresentações será influenciado pela causa subjacente.

Diante disso, e à luz dos dados disponíveis na literatura, nos parece razoável assumir que pacientes com acometimento pulmonar predominante associado a sinais frustros de autoimunidade sistêmica, por ora denominados PIAA, podem sim apresentar morfologia PIU. O fato de que esse padrão, essencialmente fibrosante e escassamente inflamatório, se associe apenas fracamente a acometimento autoimune sistêmico não impede que essa seja a manifestação pulmonar intersticial. Sobretudo, considerando que o componente fibrosante de um processo inflamatório é fase final de um insulto patológico, e ainda que diferentes etiologias de DPI compartilhem entre si os mesmos poucos padrões morfológicos de lesão pulmonar, concluímos que a histomorfologia patológica se trata de resposta monótona final do tecido pulmonar, possivelmente dissociada do insulto original. Assim, mesmo que se preste à definição prognóstica, ou mesmo que em poucos casos alcance muito boa relação com uma síndrome clínica (i.e., FPI), para a classificação das DPI seu lugar precisa ser coadjuvante.

A hipertensão pulmonar como fator de risco independente de mortalidade

Não há estudos da relevância de HP em pacientes com PIAA, dados que se fariam cruciais para avaliar se as circunstâncias fisiopatológicas nesses pacientes os aproximam do polo fibrosante (HP grupo 3) ou autoimune (HP grupo 1). Evidências sugerem que vasculopatia pulmonar arterial pode acontecer por mecanismos autoimunes, independentes do acometimento parenquimatoso pulmonar, especialmente na ES (trata-se inclusive de um critério diagnóstico menor para essa DTC) e no LES.[35,145–147] Nas mais diferentes casuísticas, tanto nas formas idiopáticas, quanto as relacionadas a DTC, a presença de HP está associada com pior mortalidade.[148,149]

Encontramos uma prevalência de HP em 37% da nossa amostra total, com menor proporção em PIAA e maior na DTC e na PII, sem diferença estatística (tabela 7). Tal diagnóstico esteve diretamente relacionado com sobrevivência, seja na comparação entre os três grupos, seja na análise isolada do grupo PIAA (Tabelas 10 e 11). Em nosso estudo, vasculopatia pulmonar inexplicada como critério do domínio morfológico não foi considerada, pois não esteve disponível medida rotineira da DLCO para realizar relação CVF/DLCO > 1,6. Na busca de acometimento multicompartimental na análise tomográfica, sinais de vasculopatia pulmonar foram encontradas em 5 pacientes do grupo PIAA e em 8 pacientes no grupo PII, mas o diagnóstico de Hipertensão Pulmonar Grupo 3 explicava tais achados em 10 desses 13 pacientes.

Nas diferentes coortes retrospectivas de PIAA não há menção direta à prevalência do diagnóstico de HP, mas se atentarmos aos critérios do domínio morfológico, "vasculopatia pulmonar inexplicada" foi encontrada em 17% a 39% dos pacientes (tabela 13). Na casuística de Oldham *et al*., achados tomográficos (dilatação da artéria pulmonar acima de 33mm) e histológicos (fibrose da camada íntima, hipertrofia da camada média, hiperplasia muscular) de vasculopatia pulmonar estiveram independentemente associados a pior sobrevivência.[150,151]

Por ora, parece seguro dizer que HP acomete os pacientes com PIAA assim como o faz nas outras DPI, o que explica sua forte relação com sobrevivência nos nossos pacientes. Contudo, um componente autoimune inequívoco, ocasionando um quadro de hipertensão arterial pulmonar do grupo 1 tal como a ES e outras DTC, ainda não pode ser assegurado.

Limitações e qualidades do estudo

A principal limitação do nosso estudo é o seu desenho observacional, especialmente o seu componente retrospectivo (dados da primeira avaliação médica), sem padronização temporal das medidas das variáveis espirométricas, ainda que tenha havido avaliação prospectiva dos desfechos sobrevivência e evolução funcional. Um dos principais vieses epidemiológicos desse tipo de desenho, e com relevante repercussão na pergunta científica que nos propusemos a responder, é o erro de classificação da exposição. Contornamos esse possível fator de confusão garantindo o padrão-ouro diagnóstico vigente, o diagnóstico por avaliação multidisciplinar, assim

como a avaliação reumatológica rigorosa e a reaplicação dos novos critérios publicados em 2015. Um outro limitante frequente desse desenho epidemiológico é a disponibilidade e confiabilidade dos dados retrospectivos. Fomos bem sucedidos em obter um banco de dados com muito pouco dado faltante, para a quase totalidade das variáveis de interesse mas especialmente para a variável CVF que marcou o desfecho evolução funcional; contudo, tivemos uma perda de seguimento considerável para a variável status vital, da ordem de 20% da amostra inicial, ainda que dentro dos limites considerados aceitáveis pela literatura epidemiológica.[106,107] Ainda que considerando a distribuição não randômica dessas perdas, já que a prevalência era significativamente diferente entre os diferentes grupos, maior na PIAA e PII que nas DTC (tabela 9).

Ainda no tocante a erros de classificação, impõe-se ressaltar que não foi possível a dosagem rotineira de um painel estendido de anticorpos anti-tRNA sintetases. Embora já sejam descritos muitos outros, apenas o anti-Jo1 está disponível para dosagem rotineira na nossa população.[53] Entretanto, a apresentação clínica da Síndrome Antissintetase (SAS) reúne manifestações tais que fazem dessa doença facilmente reconhecida.[131,152] De fato, em um estudo de série de casos, Fischer *et al*.[73] realizou o painel estendido de anticorpos anti-tRNA sintetases em pacientes com apresentação clínica e tomográfica sugestiva de SAS, mas com FAN e Anti-Jo1 negativos, e encontraram um resultado positivo em 24% desses pacientes, até então entendidos como formas idiopáticas de DPI. Porém, seu custo e disponibilidade restringem sua utilização, devendo os pesquisadores, e os profissionais envolvidos no cuidado de pacientes com DPI, manter alto nível de atenção para manifestações clínicas (lesões cutâneas como descamação lateral das mãos, lesões máculo-papulares violáceas na face dorsal das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, febre, artrite, fraqueza muscular, etc.) e/ou tomográficas (associação dos padrões PINE e PO, ou mesmo eles individualmente) que aumentem a probabilidade de se tratar de uma miopatia inflamatória, ainda que isso não contorne completamente possíveis erros de classificação diagnóstica relacionados aos casos de manifestações amiopáticas, que poderiam estar contemplados nos critérios de PIAA.[67,152,153]

As medidas de volumes pulmonares e DLCO foram muito raramente realizadas na nossa população, conforme já antecipávamos na idealização desse projeto, pois se deve a uma limitação de acesso no cotidiano da nossa instituição. Dessa forma, elegemos como marcador funcional a CVF, que habitualmente direciona o cuidado clínico dos pacientes incluídos. A capacidade vital forçada é altamente reprodutível e,

na ausência de restrição extrapulmonar associada a derrame pleural ou fraqueza muscular, mudanças na CVF são bastante específicas à doença intersticial.[92] Além disso, várias evidências da literatura validaram o papel relevante dessa variável como medida de comprometimento funcional e de sobrevivência.[154] Entretanto, uma avaliação mais detalhada contribuiria sobremaneira para analisar a menor mediana de CVF no grupo DTC (componente de fraqueza muscular) e corrigir uma possível diferença de sobrevivência nos casos complicados por hipertensão pulmonar. Tais limitações precisam ser cuidadosamente consideradas na interpretação dos nossos resultados.

Por fim, não realizamos análise histológica direcionada dos pacientes incluídos. No contexto em que biopsias pulmonares agregam riscos frequentemente proibitivos, associado a uma razoável correlação tomografia-patologia, a disponibilidade de amostra histológica de pacientes com diferentes DPI vem reduzindo consideravelmente nos últimos anos, e nossa casuística parece já contemplar essa mudança do paradigma assistencial. De fato, entendemos que a TCAR concentra a principal fonte diagnóstica para o padrão morfológico na abordagem contemporânea multidisciplinar, porque a correlação entre TCAR e histologia é tida como muito boa para o padrão PIU e aceitável para os outros padrões, desde que avaliadas por especialistas com larga experiência em radiologia torácica e, especialmente, em doenças pulmonares intersticiais.[12,87,138,143] Tanto que excluímos os pacientes que não disponibilizassem ao menos um desses exames próximo a sua avaliação inicial. Boa parte dos estudos anteriores em pacientes com PIAA partiram da amostragem histológica para encontrar variáveis clínico-funcionais e então compará-las. Entretanto, com a recente restrição de indicação de biopsia pulmonar cirúrgica para o diagnóstico de DPI, entendemos que tal desenho de estudo falha em capturar o dia-a-dia do cuidado desses pacientes. Assim, nos propusemos partir da classificação clínica das DPI, de forma congruente com a visão contemporânea de que a morfologia tem um papel fundamental porém menos relevante que a abordagem multiprofissional desses pacientes. Devemos reconhecer, contudo, que isso pode justificar nossa prevalência de DPI-NC, mesmo que em acordo com a literatura corrente.

Acreditamos que a principal qualidade do nosso estudo está na avaliação prospectiva dos desfechos sobrevivência e evolução funcional, principalmente na forma de comparação direta entre os três grupos de interesse que compõem o espectro contínuo de acometimento pulmonar prioritário e autoimunidade sistêmica. Também,

porque respeitou as particularidades do cuidado cotidiano dos pacientes com DPI, sem interferências artificiais, garantindo maior validade externa dos nossos resultados. Ainda mais que essa observação exclusiva dos pacientes resultou em muito boa qualidade de dados coletados, sem quantidade proibitiva de dados incompletos ou perda de seguimento.

Abordagem dos vieses clássicos de um estudo epidemiológico

Para o estudo epidemiológico que desenhamos, combinando seguimento retrospectivo e prospectivo dos pacientes, antecipamos três vieses: o de seleção, o de sobrevivência, e o de classificação. Em sendo nosso desfecho primário a sobrevivência, muito esforço foi empenhado para considerar e contornar os desafios por ele oferecido. Comparar doenças com sobrevivências médias tão díspares exigiu um desenho de estudo combinando dados retrospectivos e prospectivos. Assim, foi possível estimar comportamento dos diferentes grupos de interesse num follow-up prospectivo de 5 anos. Porém, a inclusão posterior à exposição (ou seja, o diagnóstico da doença pulmonar intersticial), poderia ter privilegiado a representatividade de pacientes com maior sobrevivência, e facilitado a exclusão daqueles que morressem em tempo curto. Restringir a inclusão de pacientes que tivessem recebido o diagnóstico antes do tempo máximo de seguimento prospectivo esperado foi a maneira que encontramos para corrigir *a priori* esse viés.

A representatividade da nossa amostra também foi desafiada pelo viés de seleção. Conduzimos um estudo em centro único, terciário, e referência para casos mais graves ou complexos, que frequentemente chegam em fases avançadas de suas doenças. Para isso, além da data do diagnóstico, registramos a data de início dos sintomas respiratórios, na tentativa de corrigir *a priori* uma diferença de inclusão (pacientes com DTC, com sinais sistêmicos mais floridos, tenderiam a procurar atendimento médico antes; e principalmente pela peculiaridade da DTC, mais propensos a serem encaminhados para serviços terciários). De fato, nosso ambulatório tinha uma prevalência muito superior de DPI associada a DTC, tanto que nossa amostra desses pacientes foi 50% maior que a dos outros grupos. A disposição da lista de pacientes atendidos em sequencia randômica tentou corrigir esse viés.

Vieses de classificação no grupo PIAA foram antecipados em duas circunstâncias. O primeiro se trata daqueles que preenchessem os critérios para PIAA

mas evoluíssem a uma DTC estabelecida durante o seguimento, seja por surgimento de manifestações clínicas ou por investigação complementar inexistentes à época da inclusão no estudo. O componente retrospectivo da nossa investigação permitiria flagrar aqueles casos que inicialmente preencheriam critérios para PIAA mas que se tratavam de manifestações iniciais de uma DTC, uma vez que a literatura reconhece um tempo médio de 2 anos para tal evolução nos casos de Conectivopatia Não Diferenciada.

A segunda circunstância foi a mudança dos critérios diagnósticos em 2015, que redefiniu os sinais clínicos e restringiu os critérios morfológicos. Isso nos exigiu reaplicá-los a todos os pacientes incluídos no estudo em andamento, resultando em reclassificações entre os grupos PII e PIAA. Nenhum dos pacientes precisou ser excluído das análises, muito porque mais do que aplicar critérios diagnósticos rígidos, nossa seleção de pacientes envolveu a abordagem multidisciplinar sistemática, permeada pelo conceito de PIAA como um grupo que combine manifestações pulmonares predominantes com evidências frustras de autoimunidade sistêmica. Contudo, essa mudança poderia ter interferido na seleção da amostra no *screening* do início do estudo, porém pacientes que na inclusão não preenchessem critérios para PIAA eram automaticamente alocados para o grupo PII, se não houvesse melhor diagnóstico etiológico alternativo.

No grupo DTC, o viés de classificação esteve relacionados aos casos de Síndrome Antissintetase (SAS). Eles se caracterizam por acometimento cutâneo, muscular e intersticial pulmonar, sendo esse presente na grande maioria dos casos (prevalência de 70% nas diferentes séries).[67,152] Contudo, não é infrequente uma acometimento essencialmente pulmonar, com pouca ou nenhuma repercussão sistêmica, seja. Na verdade, mesmo os anticorpos anti-tRNA sintetases estão frequentemente negativos, e a busca ativa de estigmas frustros de acometimento muscular ou articular deve estar associada à um painel estendido de anticorpos antissintetases nos casos de alta suspeição clínica.[73] A positividade do Anti-Ro, a descamação lateral dos dedos ou da face posterior das interfalangeanas das mãos, FAN com padrão nuclear homogêneo, ou a associação PINE com PO na tomografia são características frequentes da síndrome, o que deve sinalizar a possibilidade de uma SAS.[73,152] De fato, durante todo o estudo estivemos atentos a esse conjunto de apresentações clínicas, mantendo alto nível de suspeição de uma SAS ou outra miopatias inflamatória, principalmente porque dispúnhamos da dosagem do painel estendido de anticorpos antissintetases apenas em

casos selecionados, como aconteceu em três casos de reclassificação diagnóstica do grupo PIAA para o grupo DTC.

Pneumonia intersticial com aspectos autoimunes é um subgrupo distinto de doença pulmonar intersticial?

Critérios diagnósticos *versus* conceito

Sim, PIAA é um subgrupo distinto de doença pulmonar intersticial. Ao que parece, essa questão só persiste devido a uma polarização entre objetividade, representada por aplicação irrefletida de critérios diagnósticos, e subjetividade, pela consideração individual e multiprofissional de cada caso.[131,132] Dentro dessa dialética, os dados científicos por ora produzidos estão carregados de vieses que dificultam agrupá-los numa conclusão definitiva. Contudo, o conceito por trás de PIAA é empiricamente demonstrado. Tomemos como exemplo paciente do sexo masculino, 38 anos de idade, com fenômeno de Raynaud flagrado no exame físico, padrão PINE na TCAR, CVF 78% do predito, FAN padrão nuclear homogêneo, título 1:1280, anti-Ro positivo.[155] E ainda um outro, masculino, 38 anos de idade, sem sinais extratorácicos, PINE na TCAR, FAN nuclear homogêneo título 1:320. O conceito de PIAA, representando o paciente que combine acometimento pulmonar intersticial predominante com sinais frustros de autoimunidade sistêmica, está melhor relacionado ao primeiro caso que ao segundo, mas este também estaria contemplado num grupo PIAA dos estudos aqui discutidos.

Para além das evidências epistemológicas e empíricas, as diferentes casuísticas mostram que existem heterogeneidades nos grupos PIAA, e subgrupos ali representados não satisfariam completamente os requisitos dos extremos do espectro de doença pulmonar intersticial e autoimunidade sistêmica. Recai mais sobre a metodologia heterogênea do que sobre o conceito de PIAA a dificuldade em fazer sentido científico dos resultados encontrados. De fato, recai ainda mais sobre a fragilidade dos critérios diagnósticos de PIAA ao permitir liberdade excessiva no julgamento do que é acometimento pulmonar multicompartimental no domínio morfológico. Entretanto, acreditamos que foi acertada a tentativa de traduzir nos critérios de 2015 o conceito de PIAA, no sentido de garantir o acometimento pulmonar predominante e a exclusão de

outras etiologias prováveis de DPI, para em seguida priorizar os verdadeiros marcadores de autoimunidade sistêmica nos domínios clínico, sorológico e morfológico.

Propomos abandonar a noção de que PIAA retrata o paciente com autoanticorpo positivo que não fecha critérios para uma DTC estabelecida. É essa percepção que leva a uma aplicação irrefletida de uma lista de critérios. O que faz o grupo PIAA ser independente é o fato dele combinar as principais características de grupos opostos de DPI: o acometimento pulmonar predominante típico das formas idiopáticas, e a evidência de autoimunidade sistêmica das DTC. Não é apenas o fato de não se enquadrarem nos critérios diagnósticos reumatológicos vigentes, eles não são de fato representantes das diferentes apresentações clínicas das DTC. Pode soar uma questão puramente semântica, mas as diferentes abordagens conceituais e epistemológicas é que permitiram grande subjetividade na seleção das amostras populacionais, influenciando as metodologias de pesquisa e, por conseguinte, os resultados até aqui apresentados.[131,135,136]

PIAA é um estágio pré-clínico de uma DTC?

Da análise cuidadosa dos pacientes com inequívoca evidência de autoimunidade sistêmica que compunham as diferentes casuísticas de PIAA, muitos suspeitam se tratar de formas incompletas de ES, especialmente pelo predomínio do acometimento fibrosante e pelas frequências de fenômeno de Raynaud e positividade do Anti-Ro.[83,109,130,141] Yamakawa *et al*. compararam dois grupos: no primeiro pacientes com ES associada a DPI; no outro pacientes com DPI e autoanticorpos relacionados à ES, sem preencher seus critérios.[156] Seus resultados demonstraram que esses grupos são diferentes. Naqueles apenas com autoanticorpo positivo há maior prevalência de PIU na TCAR, menor prevalência de mulheres, são mais idosos ao diagnóstico, e têm piores evolução funcional e função de sobrevivência, mesmo após analise multivariada. E, mais importante, após uma mediana de seguimento de 3,6 anos, nenhum dos pacientes com autoanticorpo positivo veio a se estabelecer como ES definitiva.

A situação com as miopatias inflamatórias, contudo, pode ser diferente das ES. Especialmente no que se refere às SAS. Alguns autores criticam os critérios vigentes de PIAA pois, para além de um subgrupo de ES precoce, poderiam incluir casos de manifestações incompletas de SAS.[131,136,153] As frequências de Anti-Ro positivo e da associação dos padrões PINE + PO na TCAR, tanto na nossa casuística quanto em

outras, parece fundamentar essas suspeitas. Mejía *et al*. partiram de um grupo de 68 pacientes com DPI e positividade para anti-tRNA sintetases.[120] Metade dos pacientes preenchia critérios para uma miopatia inflamatória definitiva, e a outra para PIAA. Em tudo o mais semelhantes, inclusive evolução funcional e função de sobrevivência, eles se diferenciavam apenas pela presença de acometimento muscular e menor frequência do padrão PO isolado na TCAR naqueles com miopatia inflamatória. De fato, Fischer *et al*. realizou painel estendido de anticorpos antissintetase em pacientes com DPI e sinais clínicos sugestivos, mas com FAN e Anti-Jo1 negativos.[73] Uma parcela razoável (24%) deles eram positivos para outros anticorpos menos frequentes, ressaltando a importância dessa dosagem, mas ainda mais do reconhecimento dos sinais sugestivos de SAS.

É justa a suspeita de que os critérios de PIAA possam contemplar formas incompletas de uma DTC conhecida, especialmente a Síndrome Antissintetase, porém muitos estudos sugerem que pacientes com DPI e autoanticorpo específico positivo apresentam características clínicas e evolutivas distintas daqueles com a DTC estabelecida. Contudo, muito mais importante que criticar a limitação dos critérios diagnósticos para PIAA publicados em 2015, o que queremos demonstrar é que há sim um grupo de pacientes que combinam acometimento pulmonar intersticial predominante com evidências frustras de autoimunidade sistêmica.[135] Como identificá-los merece debate continuado e revisão dos critérios, principalmente a questão dos anticorpos antissintetase, mas questionar a validade do conceito PIAA não nos parece mais possível.

Conclusões

1. Demonstramos pela distinção da função de sobrevivência e da evolução funcional que o grupo PIAA é *um subgrupo independente* de DPI, com um posição intermediária entre DTC e PII num espectro que opõe acometimento pulmonar e autoimunidade sistêmica.
2. Se pelas características demográficas e clínicas o grupo PIAA se assemelha a uma DTC estabelecida (predomínio feminino, maior prevalência de autoanticorpos e de sinais sistêmicos de doenças do tecido conjuntivo), no comportamento de sobrevivência e da evolução funcional se assemelha ao PII. Assim, ela combina os aspectos clínicos e morfológicos das doenças autoimunes com a pior sobrevivência e evolução funcional das formas idiopáticas.
3. Em nosso grupo PIAA predomina a associação dos domínios morfológico e sorológico, seguido da associação dos três domínios (sorológico, morfológico e clínico). Não conseguimos identificar distinção em sobrevida e evolução funcional nas diferentes combinações dos domínios.

7. REFERÊNCIAS

1. Baldi BG, Pereira CA de C, Rubin AS, Santana AN da C, Costa AN, Carvalho CRR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. J Bras Pneumol Publicaçãõ Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2012 Jun;38(3):282–91.

2. Weibel ER. It takes more than cells to make a good lung. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 15;187(4):342–6.

3. Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. Histopathology. 2002 Nov;41(5):381–91.

4. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. Clin Chest Med. 2012 Mar;33(1):123–49.

5. 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 Jan 15;165(2):277–304.

6. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):810–6.

7. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2015 Dec;41(6):560–1.

8. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TEJ, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Sep 15;188(6):733–48.

9. Flaherty KR, King TEJ, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med. 2004 Oct 15;170(8):904–10.

10. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. Lancet Respir Med. 2016 Jul;4(7):557–65.

11. 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 Aug;103(8):1152–8.

12. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Lond Engl. 2017 May 13;389(10082):1941–52.

13. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. Respirol Carlton Vic. 2016 Feb;21(2):259–68.

14. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):689–98.

15. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. J Thorac Imaging. 2009 Nov;24(4):299–309.

16. Dias OM, Pereira DAS, Baldi BG, Costa AN, Athanazio RA, Kairalla RA, et al. Adalimumab-induced acute interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis. J Bras Pneumol Publicaçẽo Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2014 Feb;40(1):77–81.

17. 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 Oct 1;176(7):691–7.

18. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. Chest. 2010 Aug;138(2):251–6.

19. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? Eur Respir J. 2006 Nov;28(5):893–6.

20. 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? Respir Int Rev Thorac Dis. 1995;62(5):248–51.

21. 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 Oct;46(4):976–87.

22. Travis WD, Hunninghake G, King TE, 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 Jun 15;177(12):1338–47.

23. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol. 1994 Feb;18(2):136–47.

24. 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 Apr;188(2):143–9.

25. 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 Oct;104(10):1527–34.

26. Song JW, Do K-H, Kim M-Y, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. Chest. 2009 Jul;136(1):23–30.

27. 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 Feb;107(2):249–55.

28. Assayag D, Kim EJ, Elicker BM, Jones KD, Golden JA, King TEJ, et al. Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: a comparison of proposed criteria. Respir Med. 2015 Oct;109(10):1326–31.

29. 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 Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. 2012 Mar;39(3):661–8.

30. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. Chest. 2011 Nov;140(5):1292–9.

31. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2205–19.

32. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009 May 7;360(19):1989–2003.

33. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011 Dec 1;365(22):2110–21.

34. Pereira DAS, Kawassaki A de M, Baldi BG. Interpretação da positividade de autoanticorpos na doença pulmonar intersticial e colagenose pulmão dominante. J Bras Pneumol. 2013;39(6):728–41.

35. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms and management. Nat Rev Rheumatol. 2014 Dec;10(12):728–39.

36. Jee SA, Adelstein S, Bleasel J, Keir JG, Nguyen M, Sahhar J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). J Clin Med. 2017;6(5).

37. Park JH, Kim DS, Park I-N, 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 Apr 1;175(7):705–11.

38. Flaherty KR. Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia: Idiopathic versus Collagen Vascular Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Feb 20;167(10):1410–5.

39. Kambouchner M, Levy P, Nicholson AG, Schubel K, Magois E, Feuillet S, et al. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. Histopathology. 2014 Oct;65(4):549–60.

40. Katzenstein A-LA, Mukhopadhyay S, Myers JL. Erratum to “Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases” [Hum Pathol 39 (2008) 1275-1294]. Hum Pathol. 2008 Nov;39(11):1562–81.

41. Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. J Clin Pathol. 2013 Oct;66(10):896–903.

42. Raghu G, Anstrom KJ, King TEJ, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1968–77.

43. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2655–66.

44. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 15;176(10):1026–34.

45. 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 Sep;4(9):708–19.

46. 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 May;40(5):640–6.

47. Pereira DAS, Dias OM, Almeida GE, Araujo MS, Kawano-Dourado LB, Baldi BG, et al. Colagenose pulmão dominante em pacientes com doença pulmonar intersticial: prevalência, estabilidade funcional e manifestações extratorácicas comuns. J Bras Pneumol. 2015;41(2):151–60.

48. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. Respir Med. 2016 Oct;119:150–4.

49. Kondoh Y, Johkoh T, Fukuoka J, Arakawa H, Tanaka T, Watanabe N, et al. Broader criteria of undifferentiated connective tissue disease in idiopathic interstitial pneumonias. Respir Med. 2015 Mar;109(3):389–96.

50. 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 Aug 14;17(1):111.

51. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. Respir Med. 2017 Feb;123:56–62.

52. Ferri C, Manfredi A, Sebastiani M, Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease: Our interdisciplinary rheumatology-pneumology experience, and review of the literature. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):61–70.

53. Mahler M, Meroni P-L, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. J Immunol Res. 2014;2014:315179.

54. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):17–23.

55. Francescantonio PLC, Cruvinel W de M, Dellavance A, Andrade LEC, Taliberti BH, von Mühlen CA, et al. IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. Rev Bras Reumatol. 2014;54:44–50.

56. Fritzler MJ. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. Autoimmun Rev. 2008 Sep;7(8):616–20.

57. Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. Lancet. 2004 May 8;363(9420):1544–6.

58. Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity--autoantibodies versus autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2010 Mar;9(5):A259-266.

59. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2011 Jan;63(1):191–200.

60. Fernandez SAV, Lobo AZC, Oliveira ZNP de, Fukumori LMI, Périgo AM, Rivitti EA. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood dornors. Rev Hosp Clínicas. 2003;58:315–9.

61. Francescantonio PLC, Andrade LEC, Cruvinel W de M, Araújo FI e, Dellavance A, Gabriel Júnior A, et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2: perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. J Bras Patol E Med Lab. 2009;45:185–99.

62. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. Autoimmun Rev. 2015 Jun;14(6):555–63.

63. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003 Oct 16;349(16):1526–33.

64. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):380–6.

65. Jonsson R, Theander E, Sjostrom B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1854–5.

66. Bizzaro N. Autoantibodies as predictors of disease: the clinical and experimental evidence. Autoimmun Rev. 2007 Jun;6(6):325–33.

67. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2011 Feb;37(1):100–9.

68. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. Clin Dev Immunol. 2012;2012:606195.

69. Mahler M, Fritzler MJ. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 2010 Jan;1183:267–87.

70. Lee AYS. A review of the role and clinical utility of anti-Ro52/TRIM21 in systemic autoimmunity. Rheumatol Int. 2017 Aug;37(8):1323–33.

71. Boitiaux J-F, Debray M-P, Nicaise-Roland P, Adle-Biassette H, Danel C, Clerici C, et al. Idiopathic interstitial lung disease with anti-SSA antibody. Rheumatology. 2011 Dec;50(12):2245–50.

72. Bauer PR, Kalra S, Osborn TG, St Sauver J, Hanson AC, Schroeder DR, et al. Influence of autoimmune biomarkers on interstitial lung diseases: A tertiary referral center based case-control study. Respir Med. 2015 Mar;109(3):397–405.

73. 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 Nov;103(11):1719–24.

74. 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.

75. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012 Feb;26(1):73–7.

76. Williams HJ, Alarcon GS, Neuner R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. V. An inception cohort 5 years later: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated connective tissue diseases. J Rheumatol. 1998 Feb;25(2):261–8.

77. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. J Rheumatol. 2002 Nov;29(11):2345–9.

78. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz 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 Jun;21(3):313–20.

79. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, Vancheri A, Pavone M, Rosso R, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. Eur Respir Rev. 2018 Jun 30;27(148):170139.

80. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2016 Jun;47(6):1767–75.

81. Collins BF, Spiekerman CF, Shaw MA, Ho LA, Hayes J, Spada CA, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia Associated With Autoantibodies: A Large Case Series Followed Over 1 Year. Chest. 2017 Jul;152(1):103–12.

82. Yoshimura K, Kono M, Enomoto Y, Nishimoto K, Oyama Y, Yasui H, et al. Distinctive characteristics and prognostic significance of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia. Respir Med. 2018 Apr 1;137:167–75.

83. 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 Aug 14;17(1):111.

84. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. Respirology. 2018 Jun 1;23(6):600–5.

85. Dai J, Wang L, Yan X, Li H, Zhou K, He J, et al. Clinical features, risk factors, and outcomes of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features: a population-based study. Clin Rheumatol. 2018 Aug 1;37(8):2125–32.

86. Pereira DAS, 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). In: B49 PROGRESS IN CONNECTIVE TISSUE DISEASE RELATED TO INTERSTITIAL LUNG DISEASE [Internet]. American Thoracic Society; 2013 [cited 2013 Jun 5]. p. A2928–A2928. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A2928

87. 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 Mar 15;183(6):788–824.

88. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975 Feb 13;292(7):344–7.

89. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580–8.

90. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002 Jun;61(6):554–8.

91. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med. 1972 Feb;52(2):148–59.

92. Pereira CA, Neder JA. Diretrizes para teste de função pulmonar. J Bras Pneumol Publicaçẽo Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 28(Supl. 3):S1–82.

93. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. J Bras Pneumol. 2007;33:397–406.

94. Haukoos JS, Newgard CD. Advanced statistics: missing data in clinical research--part 1: an introduction and conceptual framework. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med. 2007 Jul;14(7):662–8.

95. Donders ART, van der Heijden GJMG, Stijnen T, Moons KGM. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. J Clin Epidemiol. 2006 Oct;59(10):1087–91.

96. Behr J. A Small Change in FVC But a Big Change for IPF. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Dec 15;184(12):1329–30.

97. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respir Med. 2009 Jun;103(6):854–60.

98. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):903–75.

99. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 18;370(22):2083–92.

100. Paone G, Leone A, Batzella S, Conti V, Belli F, De Marchis L, et al. Use of discriminant analysis in assessing pulmonary function worsening in patients with sarcoidosis by a panel of inflammatory biomarkers. Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al. 2013 Mar;62(3):325–32.

101. G. David Garson. Discriminant Function Analysis. Statistical Associates Publishers; 2012. (Blue Book Series).

102. Jim Schwab. Discriminant Analysis – Basic Relationships [Internet]. Powepoint presented at; [cited 2013 Sep 30]; Universtiy of Texas at Austin. Available from: http://www.utexas.edu/courses/schwab/sw388r7/SolvingProblems/DiscriminantAnalysis_BasicRelationships.ppt

103. S. James Press, Sandra Wilson. Choosing Between Logistic Regression and Discriminant Analysis. J Am Stat Assoc. 1978 Dec;73(364):699–705.

104. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. Am J Epidemiol. 2007 Mar 15;165(6):710–8.

105. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saúde Pública. 2010;44:559–65.

106. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Epidemiology [Internet]. 2007;18(6). Available from: https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2007/11000/Strengthening_the_Reporting_of_Observational.28.aspx

107. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to Follow-Up in Cohort Studies: How Much is Too Much? Eur J Epidemiol. 2004 Aug 1;19(8):751–60.

108. Collins B, Raghu G. Interstitial pneumonia with autoimmune features: the new consensus-based definition for this cohort of patients should be broadened. Eur Respir J. 2016 Apr 1;47(4):1293.

109. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. Respir Med. 2016 Oct 1;119:150–4.

110. McCoy SS, Mukadam Z, Meyer KC, Kanne JP, Meyer CA, Martin MD, et al. Mycophenolate therapy in interstitial pneumonia with autoimmune features: a cohort study. Ther Clin Risk Manag. 2018 Nov 1;14:2171–81.

111. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res. 2019 Mar 14;20(1):57–57.

112. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir J. 2018 May 1;51(5):1800692.

113. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Dec 15;184(12):1382–9.

114. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinically Meaningful Primary Endpoints in Phase 3 Clinical Trials. Am J Respir Crit Care Med. 2012 May 15;185(10):1044–8.

115. Hu Y, Wang L-S, Wei Y-R, Du S-S, Du Y-K, He X, et al. Clinical Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in 1,044 Chinese Patients. Chest. 2016 Jan 1;149(1):201–8.

116. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2017 Mar 1;69(3):542–9.

117. Khanna D, Tseng C-H, Farmani N, Steen V, Furst DE, Clements PJ, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. Arthritis Rheum. 2011 Oct 1;63(10):3078–85.

118. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. PLOS ONE. 2016 Oct 5;11(10):e0163894.

119. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. Arthritis Rheum. 2011 Nov 1;63(11):3439–47.

120. Mejía M, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Rivero H, Mateos-Toledo H, Castorena-García P, et al. Interstitial lung disease and myositis-specific and associated autoantibodies: Clinical manifestations, survival and the performance of the new ATS/ERS criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). Respir Med. 2017 Feb 1;123:79–86.

121. Santana PV, Prina E, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. J Bras Pneumol. 2016;42:88–94.

122. Vieira Santana P, Prina E, Pletsch R, Ferreira J, Caleffi Pereira M, Apanavicius A, et al. Diaphragmatic dysfunction in interstitial lung disease: An ultrasonography study. Eur Respir J. 2014 Sep 1;44(Suppl 58):P3539.

123. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Sep 1;168(5):531–7.

124. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Aug 31;198(5):e44–68.

125. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010 Apr 1;35(4):830.

126. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. The Lancet. 2011 May 21;377(9779):1760–9.

127. Brown KK, Flaherty KR, Cottin V, Raghu G, Inoue Y, Azuma A, et al. Lung function outcomes in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2019 Jan 1;146:42–8.

128. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do K-H, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Eur Respir J. 2009 Jan 1;33(1):68.

129. Nunes H, Schubel K, Piver D, Magois E, Feuillet S, Uzunhan Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. Eur Respir J. 2015 Mar;45(3):746–55.

130. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. Respir Med. 2017 Feb 1;123:56–62.

131. Oldham JM, Danoff SK. COUNTERPOINT: Does Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features Represent a Distinct Class of Patients With Idiopathic Interstitial Pneumonia? No. CHEST. 2019 Feb 1;155(2):260–3.

132. Lee JS, Fischer A. POINT: Does Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features Represent a Distinct Class of Patients With Idiopathic Interstitial Pneumonia? Yes. CHEST. 2019 Feb 1;155(2):258–60.

133. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2019 Feb 6]; Available from: https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-565CME

134. Assayag D, Kim EJ, Elicker BM, Jones KD, Golden JA, King TE Jr, et al. Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: A comparison of proposed criteria. Respir Med. 2015 Oct 1;109(10):1326–31.

135. Lee JS, Fischer A. Rebuttal From Drs Lee and Fischer. CHEST. 2019 Feb 1;155(2):263–4.

136. Oldham JM, Danoff SK. Rebuttal From Drs Oldham and Danoff. CHEST. 2019 Feb 1;155(2):264–5.

137. Martin MD, Chung JH, Kanne JP. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Thorac Imaging. 2016 May;31(3):127–39.

138. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J. 2002 Feb;19(2):275–83.

139. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. Thorax. 2003 Feb;58(2):143–8.

140. Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, Frankel SK, Huie TJ, et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. Chest. 2014 Sep;146(3):775–85.

141. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2016 Apr 21;ERJ-01565-2015.

142. 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 Aug;33(8):1600–5.

143. Kinder BW. Nonspecific interstitial pneumonia. Clin Chest Med. 2012 Mar;33(1):111–21.

144. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Yamadori I, Bandoh S, Tokuda M, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an “autoimmune interstitial pneumonia”. Respir Med. 2005 Feb;99(2):234–40.

145. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. BMJ. 2016 Feb 24;352:h6819.

146. Karampitsakos T, Tzouvelekis A, Chrysikos S, Bouros D, Tsangaris I, Fares WH. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Jun 1;50:38–46.

147. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. Chest. 2018 Jan 1;153(1):143–51.

148. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. PLOS ONE. 2015 Dec 2;10(12):e0141911.

149. Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, Sakamoto K, Kondoh Y, Watanabe N, et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2016 Apr 19;16(1):55.

150. 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. Am J Roentgenol. 2017 Nov 15;210(2):307–13.

151. Adegunsoye A, Oldham JM, Valenzi E, Lee C, Witt LJ, Chen L, et al. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features: Value of Histopathology. Arch Pathol Lab Med. 2017 May 3;141(7):960–9.

152. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial Lung Disease Associated With the Idiopathic Inflammatory Myopathies: What Progress Has Been Made in the Past 35 Years? CHEST. 2010 Dec 1;138(6):1464–74.

153. Jee AS, Bleasel JF, Adelstein S, Keir GJ, Corte TJ. A call for uniformity in implementing the IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features) criteria. Eur Respir J. 2016 Dec 1;48(6):1811.

154. du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Oct 15;186(8):712–5.

155. Pereira DAS, Baldi BG, Kawassaki AM, Kawano-Dourado L, Dias OM, Freitas CSG, et al. Interstitial Lung Disease As A Marker Of Systemic Autoimmunity: Repeated Autoantibody Measure Can Uncover An Occult Connective Tissue Disease. In: A43 CASE REPORTS: INTERSTITIAL LUNG DISEASE [Internet]. American Thoracic Society; 2014 [cited 2019 Apr 1]. p. A1547–A1547. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1_MeetingAbstracts.A1547

156. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Iwasawa T, Otoshi R, Aiko N, et al. Predictive Factors for the Long-Term Deterioration of Pulmonary Function in Interstitial Lung Disease Associated with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies. Respiration. 2018;96(3):210–21.