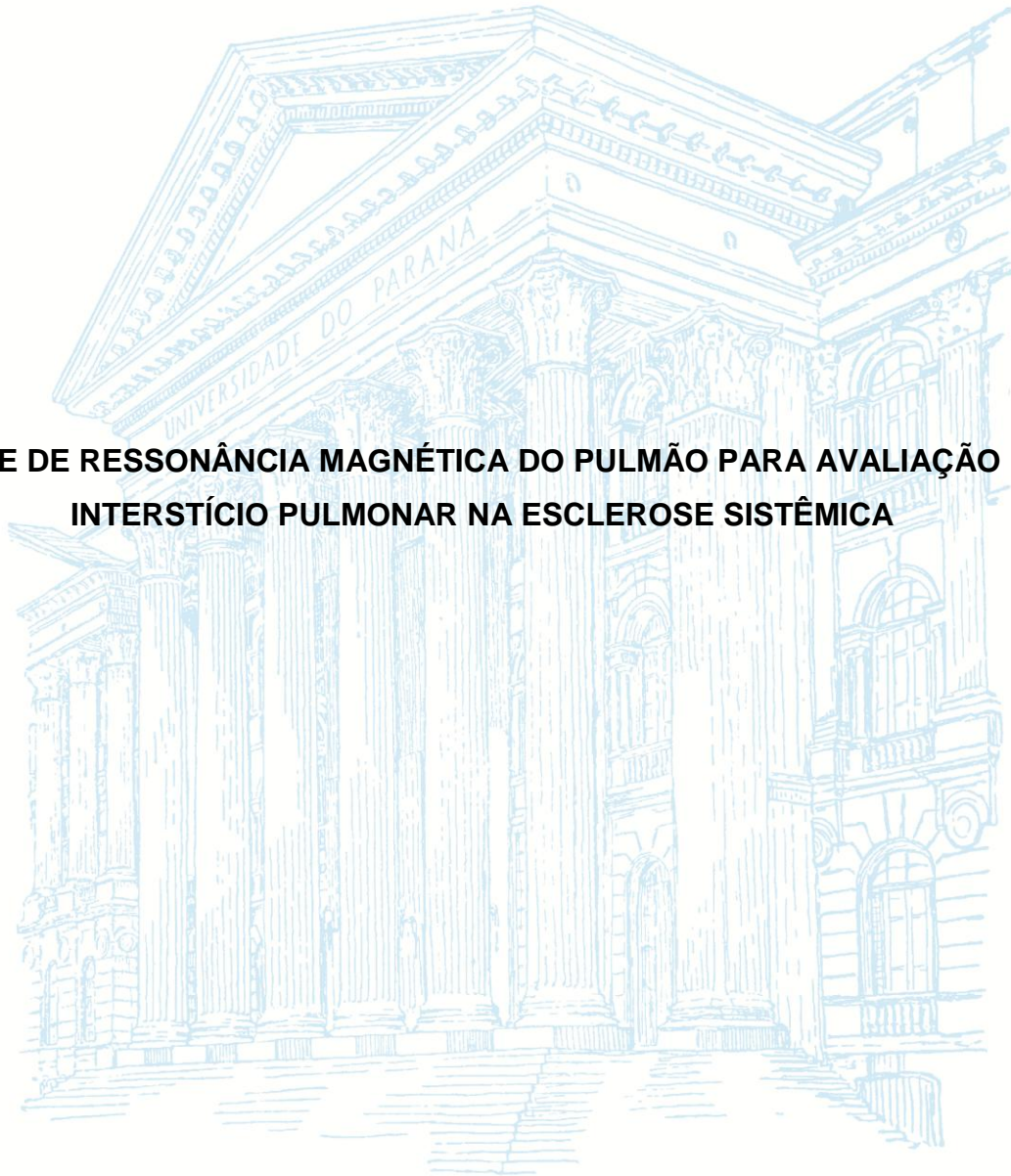


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

**EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO PULMÃO PARA AVALIAÇÃO DO
INTERSTÍCIO PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA**



CURITIBA

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

**EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO PULMÃO PARA AVALIAÇÃO
DO INTERSTÍCIO PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA**

CURITIBA

2017

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

**EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO PULMÃO PARA AVALIAÇÃO
DO INTERSTÍCIO PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato

CURITIBA


2017



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA INTERNA

No dia oito de Dezembro de dois mil e dezessete às 08:30 horas, na sala - Auditório do Departamento de Clínica Médica, 11º andar do Prédio Central do CHC/ UFPR, foram instalados os trabalhos de arguição da doutoranda **CAROLINA DE SOUZA MÜLLER** para a Defesa Pública de sua tese intitulada **EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO PULMÃO PARA AVALIAÇÃO DO INTERSTÍCIO PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: DANTE LUIZ ESCUISSATO (UFPR), ADRIANA FONTES ZIMMERMANN (UFSC), VALDERILIO FEIJÓ AZEVEDO (UFPR), SILVIA REGINA VALDERRAMAS (UFPR), EDUARDO DOS SANTOS PAIVA (UFPR). Dando início à sessão, a presidência passou a palavra a discente, para que a mesma expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. A aluna respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais. A Banca Examinadora, então, reuniu-se e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela APROVAÇÃO da aluna. A doutoranda foi convidada a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. A aprovação no rito de defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais do programa. A outorga do título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, DANTE LUIZ ESCUISSATO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 08 de Dezembro de 2017.



DANTE LUIZ ESCUISSATO
Presidente da Banca Examinadora



ADRIANA FONTES ZIMMERMANN
Avaliador Externo



VALDERILIO FEIJÓ AZEVEDO
Avaliador Interno



SILVIA REGINA VALDERRAMAS
Avaliador Interno



EDUARDO DOS SANTOS PAIVA
Avaliador Externo



TERMO DE APROVAÇÃO

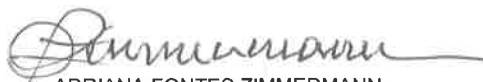
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **CAROLINA DE SOUZA MÜLLER** intitulada: **EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO PULMÃO PARA AVALIAÇÃO DO INTERSTÍCIO PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 08 de Dezembro de 2017.



DANTE LUIZ ESCUIÇATO
Presidente da Banca Examinadora



ADRIANA FONTES ZIMMERMANN
Avaliador Externo



VALDERILIO FEIJÓ AZEVEDO
Avaliador Interno



SILVIA REGINA VALDERRAMAS
Avaliador Interno



EDUARDO DOS SANTOS PAIVA
Avaliador Externo

Dedico este trabalho ao meu avô
Cody Albuquerque Lopes de Souza,
médico em toda sua essência, e que, sem
eu me dar conta, me influenciou por toda
uma vida (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que participaram deste trabalho e aos pacientes do ambulatório de esclerose sistêmica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, minha mais profunda gratidão.

Aos funcionários do ambulatório da Reumatologia, no SAM 6, incansáveis e sempre presentes, atendendo às mais difíceis demandas. Um agradecimento especial à Célia Regina Amadeu e ao Jobison Taborda Ribas, inesquecíveis pela sua competência e prontidão.

À Maria José Mocelin, membro do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR, pela sua paciência, competência e dedicação à causa da pesquisa. Obrigada!

Ao Prof. Dr. Hélio Afonso Teive, chefe do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR ao início deste projeto, e à Prof. Dra. Iara José de Taborda Messias-Reason, chefe do Programa na conclusão do projeto.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, no início do projeto, Valéria Knapp e Lúcia Lemiszka, pela sua dedicação e apoio incondicionais.

Aos professores que participaram de minha formação e a quem eu tanto devo, alguns de forma muito especial: José Hermênio Cavalcante Lima Filho, Dra. Rosana Herminia Scola, Dr. Hércio Bertolozzi Soares, Dr. Flavio Queiroz-Telles, Dr. Rodney Luiz Frare e Silva, Dr. Mauricio Larocca, Dr. Cesar Luiz Boguszewski, Dra. Heda Maria dos Santos Amarante, Dr. Miguel Ibraim Abboud Hanna Sobrinho, Dr. Maurício de Carvalho, Dr. João Alceu Tilton e, com saudades, Dr. Acir Rachid.

Aos meus colegas de residência em Reumatologia, nos anos de entrada na especialidade, doutores Carlos Frederico Parchen, Sinara da Silva Freitas, Ana Carolina Baumle Cubila, Karla Alessandra Ferrari, Fabio Henrique Urbaneski e Vivian Botelho Cuginotti, obrigada por estarem próximos naqueles anos de desafios, mas também de grandes alegrias e conquistas!

Aos residentes da Reumatologia, com quem tenho o privilégio de conviver e dividir o conhecimento, sendo esta para mim uma das principais fontes de aprendizado e estímulo.

Aos Professores e médicos da Reumatologia que participaram da minha formação e em quem nos espelhamos para a vida, Dr. Luiz Cláudio da Silva, Dr. Andreas Funke, Dr. David Cezar Titton, Dr. Sebastião Cezar Radominski, Dr. Valderílio Feijó Azevedo e Dr. Acir Rachid Filho. Obrigada por cada gesto de incentivo, vocês são especiais e para sempre meus mestres.

Ao Dr. Eduardo dos Santos Paiva, em especial, a quem me faltam palavras para agradecer. Obrigada por sua acolhida, sua clareza de ideias e raciocínio cristalino e por sempre, sempre e sempre, compartilhar e estimular o conhecimento. Obrigada pelo auxílio inestimável neste projeto.

Ao Dr. Sergio Candido Kowalski, a quem tive a honra de conhecer e agora conviver mais proximamente. Obrigada pelo seu incentivo sempre!

Aos colegas das Sociedades Paranaense e Brasileira de Reumatologia, de que eu tanto me orgulho de participar. É uma honra fazer parte desta grande família.

Ao Dr. Marco Matucci Cerinic, Professor de Reumatologia da Universidade de Florença, na Itália, e o grande idealizador do projeto do EUSTAR (EULAR SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH), pelo seu total incentivo, afeto e persistência na causa esclerodérmica. Tê-lo conhecido no ano de 2007 me fez estar neste momento hoje.

Ao meu estimado orientador, Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato, idealizador deste estudo, a quem muito admiro pelo seu brilhantismo científico aliado à serenidade e tranquilidade que sempre me transmitiu. Obrigada pelas suas palavras de incentivo e por nunca ter desistido deste projeto!

Ao Dr. Danny Warszawiak, que desde o início deste trabalho auxiliou incansavelmente para sua realização. Sou muitíssimo grata.

À Clínica DAPI – Liga das Senhoras Católicas de Curitiba, que viabilizou a realização dos exames de ressonância magnética pulmonar deste trabalho sem qualquer ônus, meu sincero agradecimento.

À Alice Argenta, secretária do consultório, que é única e incrivelmente talentosa, obrigada pela sua paciência e apoio sempre.

Aos meus pais Clovis e Emilia que sempre me deram todo o apoio e carinho.

À minha querida irmã Martina, a quem desejo o melhor de tudo nesta vida.

E, finalmente, à minha família amada, meu marido Fabrício e minha filha Olívia. A eles devo tudo, minha serenidade e meu equilíbrio, sem eles este trabalho não faria sentido. Obrigada por existirem! Amo vocês.

RESUMO

A doença intersticial pulmonar (DIP) e a hipertensão arterial pulmonar (HAP) são complicações prevalentes na esclerose sistêmica (ES) e constituem atualmente as principais causas de morte relacionadas à doença. O reconhecimento preciso e precoce dessas condições é, portanto, de fundamental importância. O objetivo deste trabalho foi analisar o desempenho da ressonância magnética (RM) pulmonar frente à tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) (exame padrão-ouro) na avaliação da DIP na ES. Foram avaliados 24 pacientes com ES em acompanhamento no serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e 14 voluntários saudáveis. A amostra do estudo era predominantemente feminina, com idade média de $49,6 \pm 12$ anos, com ES cutânea limitada e tempo médio de doença de $6,9 \pm 7,1$ anos. Em relação à TCAR na avaliação da DIP, a RM apresentou desempenho adequado, com sensibilidade de 100%, especificidade de 60%, acurácia de 91,7%, valor preditivo positivo de 90,5% e valor preditivo negativo de 100%. Novos estudos envolvendo um maior número de pacientes e de centros especializados serão importantes para ampliar a análise dos dados.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica. Ressonância magnética. Tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) are prevalent complications of systemic sclerosis (SS) and are currently the leading causes of death related to the disease. The accurate and early recognition of these conditions is therefore of utmost importance. The objective of this study was to analyze the performance of pulmonary magnetic resonance imaging (MRI) versus chest high resolution computed tomography (HRCT) (gold standard examination) in the evaluation of ILD in SS. The study was carried out in 24 SS patients being followed at the Rheumatology Department of the Hospital de Clínicas of Universidade Federal do Paraná (UFPR) and 14 healthy volunteers. The assessed population was predominantly female, with a mean age of $49,6 \pm 12$ years, with limited cutaneous SS, and mean disease duration of $6,9 \pm 7,1$ years. Compared to chest HRCT in the assessment of ILD, pulmonary MRI showed adequate performance, attaining 100% of sensitivity, specificity of 60%, accuracy of 91,7%, positive predictive value of 90,5% and negative predictive value of 100%. New studies with a larger sample size and specialized centers will be important to broaden the data analysis.

Keywords: Systemic sclerosis. Magnetic resonance. Computed tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO DA DIP NA ES PROPOSTO PARA PRÁTICA CLÍNICA.....	33
FIGURA 2A – TCAR DE PACIENTE I DO ESTUDO	43
FIGURA 2B – RM PULMONAR DE PACIENTE I DO ESTUDO.....	43
FIGURA 3A – TCAR DE PACIENTE II DO ESTUDO.....	43
FIGURA 3B – RM PULMONAR DE PACIENTE II DO ESTUDO.....	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ENVOLVIMENTO PULMONAR NAS DIFERENTES COLAGENOSES.....	34
TABELA 2 - DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES DO ESTUDO.....	40
TABELA 3 - DADOS DE AUTOANTICORPOS DOS PACIENTES DO ESTUDO.....	41
TABELA 4 - DADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES DOS PACIENTES DO ESTUDO.....	41
TABELA 5 - DADOS DOS INDIVÍDUOS SADIOS DO ESTUDO.....	42
TABELA 6 - DESEMPENHO DA RM PULMONAR EM COMPARAÇÃO À TCAR NA AVALIAÇÃO DA DIP NOS PACIENTES COM ES.....	44

LISTA DE SIGLAS

- ACA – Anticorpo anti-centrômero
- ACR – Colégio Americano de Reumatologia, do inglês *American College of Rheumatology*
- Anti-U1-RNP – Anticorpo anti-U1-ribonucleoproteína
- CK – Creatinofosfoquinase
- COP – Pneumonia criptogênica em organização, do inglês *cryptogenic organizing pneumonia*
- CVF – Capacidade vital forçada
- DAD – Dano alveolar difuso
- DIP – Doença intersticial pulmonar
- DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono, do inglês *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*
- DM – Dermatomiosite
- DMTC – Doença mista do tecido conjuntivo
- DP – Densidade de prótons de hidrogênio
- DTPA – Dietileno triamina penta acetato
- ES – Esclerose sistêmica
- EScd – Esclerose sistêmica cutânea difusa
- EScl – Esclerose sistêmica cutânea limitada
- EUSTAR – *EULAR SCLERODERMA TRIALS AND RESERCH*
- FAN – Fator antinuclear
- FPI – Fibrose pulmonar idiopática
- FR – Fator reumatoide
- FRy – Fenômeno de Raynaud
- iECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina
- HAD – Hemorragia alveolar difusa
- HAP – Hipertensão arterial pulmonar
- ³-He – Hélio -3
- HP – Hipertensão pulmonar
- IL-6 – Interleucina-6
- LES – Lúpus eritematoso sistêmico

MALT – Tecido linfoide associado à mucosa, do inglês *mucosa-associated lymphoid tissue*

mRSS – Escore cutâneo modificado de Rodnan, do inglês *modified Rodnan skin score*

O₂ – Oxigênio

PDGFr – Receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas, do inglês *platelet-derived growth factor receptor*

PFP – Provas de função pulmonar

PI – Pneumonias intersticiais

PII – Pneumonias intersticiais idiopáticas

PIL – Pneumonia intersticial linfocítica

PINE – Pneumonia intersticial não específica

PINEi – Pneumonia intersticial não específica idiopática

PM – Polimiosite

PIU – Pneumonia intersticial usual

PO – Pneumonia em organização

RM – Ressonância magnética

SAS – Síndrome anti-sintetase

SS – Síndrome de Sjögren

TCAR – Tomografia de tórax de alta resolução

TC 6min – Teste de caminhada de 6 minutos

VEF1 – Volume expiratório forçado em 1 segundo

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

¹²⁹-Xe – Xenônio-129

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR.....	17
3.1.1 Pneumonia Intersticial Usual.....	17
3.1.2 Pneumonia Intersticial Não Específica.....	19
3.2 DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NAS COLAGENOSSES.....	20
3.2.1 Doença intersticial pulmonar na polimiosite e dermatomiosite.....	20
3.2.2 Doença intersticial pulmonar na síndrome de Sjögren.....	21
3.2.3 Doença intersticial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico.....	22
3.2.4 Doença intersticial pulmonar na doença mista do tecido conjuntivo...	23
3.3 ESCLEROSE SISTÊMICA.....	23
3.3.1 Epidemiologia, subtipos e classificação.....	23
3.3.2 Autoanticorpos.....	24
3.3.3 Manifestações clínicas.....	25
3.3.4 Doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica.....	27
3.3.4.1 Prevalência e epidemiologia.....	27
3.3.4.2 Patogênese.....	28
3.3.4.3 Manifestações clínicas e investigação.....	29
3.3.4.4 Tomografia de tórax de alta resolução.....	30
3.3.4.5 Biomarcadores.....	33
3.4 DETECÇÃO DE DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	34
4 PACIENTES (PARTICIPANTES) E MÉTODOS	36
4.1 PACIENTES.....	36
4.2 AMOSTRA DE INDIVÍDUOS SADIOS PARA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	36
4.3 PROTOCOLO DE ESTUDO.....	37
4.3.1 Rotina Ambulatorial.....	37
4.3.2 Exame de Ressonância Magnética Pulmonar.....	37
4.3.3 Análise Estatística.....	38
5 RESULTADOS	39
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES: DADOS CLÍNICOS, DE AUTOANTICORPOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES.....	39

5.2 ACHADOS AOS EXAMES DE TCAR E RM PULMONAR.....	42
5.2.1 Desempenho da RM pulmonar nos pacientes com ES.....	44
5.2.2 Desempenho da RM pulmonar nos pacientes com ES e na amostra de indivíduos sadios.....	44
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXO I TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
ANEXO II EUSTAR ACTIVITY SCORE.....	61
ANEXO III AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	63
ANEXO IV DADOS CLÍNICOS, DE AUTOANTICORPOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES DOS PACIENTES DO ESTUDO.....	66
ANEXO V DADOS DE TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PULMONAR DOS PACIENTES DO ESTUDO E AMOSTRA DE INDIVÍDUOS SADIOS.....	69
ANEXO VI ARTIGO PUBLICADO.....	71

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune de causa desconhecida e de distribuição mundial que afeta, predominantemente, as mulheres na terceira ou quarta décadas da vida, caracterizada por fibrose da pele e de órgãos internos, vasculopatia e desregulação imune (WALKER et al, 2007). É uma doença de elevada morbidade e mortalidade, que tem atualmente no acometimento pulmonar sua principal causa de óbito, através da doença intersticial pulmonar (DIP) e/ou da hipertensão arterial pulmonar (HAP) (SAMPAIO-BARROS et al, 2012; ELHAI et al, 2017). A prevalência da DIP na ES é bastante alta, com valores relatados de até 100% em séries de autópsias e de 90% em exames de tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) (MORALES CARDENAS, et al, 2016).

Na ES a DIP mais comumente se apresenta como pneumonia intersticial não específica (PINE), caracterizada pela presença de opacidades em vidro-fosco e fibrose intersticial e alveolar. O acometimento é principalmente das bases pulmonares com distribuição periférica e posterior, havendo relativa preservação do espaço subpleural. A prevalência de pneumonia intersticial usual (PIU) na ES é menor, com achado característico de faveolamento e distribuição heterogênea no parênquima pulmonar (CAPOBIANCO et al, 2012; KIM et al, 2002).

Para avaliação de quais pacientes com DIP são candidatos ao tratamento imunossupressor, ou seja, que apresentam doença pulmonar em atividade, dispõe-se de exames complementares que compreendem desde a solicitação do FAN e autoanticorpos da ES até exames mais específicos de provas de função pulmonar (PFP), TCAR e ecocardiograma para avaliação de HAP associada (WALLACE et al, 2016).

Diferentemente da TCAR, o exame de ressonância magnética (RM) pulmonar é isento de radiação ionizante, além do fato do uso de gadolínio não ser requisito para sua realização. Como há evidência de retenção do gadolínio mesmo em indivíduos saudáveis, com depósito em vários tecidos (HUCKLE JE et al, 2016), a possibilidade de sua não utilização na investigação da DIP nos pacientes com ES deve ser ressaltada. Na RM, há três características teciduais identificáveis de acordo com a organização dos prótons de hidrogênio no tecido

e sua resposta ao campo magnético e ao estímulo com radiofrequência: o tempo de relaxamento T1, o tempo de relaxamento T2 e a densidade de prótons de hidrogênio (DP) (POOLEY, 2005; SANTOS et al, 2011). Na RM pulmonar, a baixa densidade de prótons, gerando baixa intensidade de sinal, e as múltiplas interfaces ar-tecido (artefato de suscetibilidade), além dos artefatos de movimento (respiratório, cardíaco e vascular), podem comprometer a qualidade das imagens (SANTOS et al, 2011; HOCHBERGER et al, 2012).

A RM pulmonar é um exame de mais alto custo e não amplamente disponível. Representa, no entanto, uma ferramenta de investigação extremamente útil em doenças que acometem estruturas diversas, como a parede torácica, a pleura, o coração e o mediastino. Em várias situações mostra-se como um exame equivalente ou superior à TCAR, como na avaliação de tumores primários da parede torácica, massas paraespinhais e extensão tumoral local (HOCHBERGER et al, 2012; SANTOS et al, 2011). No campo da ES e nas demais colagenoses, muito poucos trabalhos fazem referência à utilização da RM pulmonar para avaliação da DIP. Os trabalhos existentes, que avaliam pacientes com colagenoses em geral, descrevem aperfeiçoamentos na técnica de RM pulmonar capazes de aumentar o ganho de sinal e a resolução espacial nas imagens do parênquima pulmonar, como o uso de oxigênio e gases nobres hiperpolarizados, principalmente hélio e xenônio (OHNO et al, 2013; OHNO et al, 2014). Nos pacientes com ES, o exame de RM é mais utilizado para análise do acometimento cardíaco, disponibilizando informações quanto ao acometimento inflamatório e fibrótico do miocárdio (HACHULLA et al, 2009).

A base teórica para a realização da RM pulmonar na avaliação da DIP na ES está no aumento da quantidade de células inflamatórias nos pulmões, gerando um aumento da quantidade de prótons de hidrogênio e um aumento do sinal nas imagens em T2. Como a ES é o protótipo das colagenoses que cursam com DIP, nos propusemos neste trabalho a analisar o desempenho da RM pulmonar na avaliação da DIP nos pacientes com ES, comparando-o com o do exame de TCAR, que é o exame mais utilizado (padrão-ouro) para este fim.

2 OBJETIVOS

- Analisar o desempenho da RM pulmonar frente à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR

As pneumonias intersticiais (PI) compõem um grupo de lesões inflamatórias e infiltrativas pulmonares que podem ser classificadas em diferentes entidades, de acordo com suas características clínicas e histopatológicas. Na classificação atual, as pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) são agrupadas nas categorias de PI crônica fibrosante [pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia intersticial não específica (PINE)], PI relacionada ao tabagismo e PI aguda/subaguda, sendo cada uma associada a achados clínicos, radiológicos e histopatológicos distintos. Ressalta-se a importância da abordagem multidisciplinar composta de pneumologistas, radiologistas, reumatologistas e patologistas para o correto diagnóstico das PI. Apesar do esforço conjunto, mantém-se a categoria das PII inclassificáveis, a que se atribui basicamente a inadequação ou discordância de dados clínicos, de imagem ou histopatológicos (TRAVIS et al, 2013; TABAJ et al, 2015).

3.1.1 Pneumonia Intersticial Usual

A PIU é o tipo mais comum de PI e acomete pessoas de mais idade. As alterações radiológicas, identificáveis ao exame de TCAR, são mais acentuadas na periferia das bases pulmonares com progressão cefálica à medida que a doença progride. De acordo com achados histopatológicos, a fibrose inicia-se na periferia dos lóbulos pulmonares onde ocorre o remodelamento microscópico inicial que levará ao faveolamento. O faveolamento é um dos aspectos mais característicos da PIU e condição *sine qua non* para seu diagnóstico histológico, resultante do colapso de múltiplos alvéolos fibróticos e da dilatação dos ductos e lúmens alveolares, originando espaços aéreos agrupados de até dez milímetros de diâmetro que podem chegar a até dois e meio centímetros, com paredes bem definidas e espessadas. Histologicamente pode-se também constatar a heterogeneidade característica do acometimento pulmonar na PIU, com áreas de pulmão normal

intercaladas por áreas sólidas de fibrose, a que se denomina heterogeneidade temporal, heterogeneidade espacial, ou padrão em *patchwork*. Diminutos focos de fibroblastos imaturos (focos fibroblásticos) constituem um requisito para o diagnóstico histopatológico de PIU, embora não representem um achado específico. As áreas de fibrose na PIU, peculiarmente com abundante quantidade de musculatura lisa, ocasionam as bronquiectasias e bronquiolectasias de tração visíveis na TCAR destes pacientes. Opacidades reticulares intralobulares podem ser identificadas, correspondendo à dilatação das vias aéreas terminais e fibrose perilobular. Comumente, a fibrose não acomete as regiões centrolobulares dos pulmões, de forma que os feixes broncovasculares não costumam ser afetados. Quando a fibrose preferencialmente acomete mais centralmente as vias aéreas, diagnósticos diferenciais ou comorbidades devem ser considerados. O mesmo ocorre no caso de áreas de atenuação em vidro-fosco ou de consolidação em vias aéreas, que são achados menos frequentes e atípicos (TABAJ et al, 2015; MINK et al, 2012).

A biopsia pulmonar é reservada aos casos onde a TCAR não é característica de PIU ou em situações onde fatores clínicos possam gerar dúvidas, como a baixa idade do paciente. A biopsia transbrônquica não está indicada por não permitir acesso à periferia pulmonar, privilegiando o diagnóstico de doenças com acometimento perilinfático e de vias aéreas centrais. Na investigação das PI crônicas fibrosantes, como na PIU, a biopsia cirúrgica pulmonar é o procedimento de escolha (TABAJ et al, 2015).

A PIU/FPI tem prognóstico reservado, sendo considerada uma condição refratária ao tratamento com corticosteroides e imunossupressores e com limitada chance de reversão, com sobrevida média desde o diagnóstico de 5 anos. A maioria dos pacientes apresenta um declínio progressivo da função respiratória ao longo dos anos, apesar de exacerbações agudas dos sintomas poderem ocorrer; um curso estável ou um declínio rápido da função respiratória são menos comuns. A progressão da doença pode ser demonstrada pela piora nos sintomas clínicos, piora nas PFP, progressão da fibrose na TCAR, falência respiratória aguda ou morte (MINK et al, 2012; RAGHU et al, 2011). Recentemente novas drogas foram aprovadas para o tratamento da FPI, como a pirfenidona, um antifibrótico via oral, e a nintedaniba, uma pequena molécula

com ação inibidora de tirosina quinase. Quando comparadas ao placebo, estas medicações mostraram reduzir a progressão da doença, em associação com efeitos colaterais aceitáveis (RICHELDI, et al, 2014; KING et al, 2014).

3.1.2 Pneumonia Intersticial Não Específica

A PINE apresenta achados radiológicos à TCAR e achados histopatológicos à biopsia pulmonar que auxiliam na sua diferenciação com a PIU. Katzeinstein e Fiorelli, que descreveram o padrão histopatológico da PINE em 1994, introduziram o conceito da homogeneidade temporal e espacial da fibrose intersticial na PINE que contrasta diretamente com a heterogeneidade presente na PIU. Na PINE é possível encontrar com maior frequência áreas de vidro-fosco e uma pequena quantidade de fibroblastos se a fibrose estiver presente. Estes achados contrastam com os da PIU, onde o vidro-fosco é mínimo ou ausente e a quantidade de focos fibroblásticos é expressiva. Como vidro-fosco, entendem-se tênues opacificações do parênquima pulmonar onde há preservação dos traçados brônquicos e vasculares. Linhas intralobulares e com menor frequência, linhas interlobulares, podem estar contidas no interior das áreas de atenuação em vidro-fosco, conferindo um aspecto de delicada rede a esta região (MINK et al, 2012). Particularmente nos pacientes com fibrose à biopsia pulmonar, encontra-se espessamento dos feixes broncovasculares, resultando à TCAR no achado de bronquiectasia e bronquiolectasias de tração junto às áreas de atenuação em vidro-fosco (MINK et al, 2012). O faveolamento, que é uma condição necessária para o diagnóstico histológico da PIU, pode estar presente na PINE, mas ocorre muito raramente, em apenas 5% dos casos, e nessas situações associa-se a um pior prognóstico.

A PINE é classificada em dois padrões predominantes, o celular e o fibrosante, sendo este último o mais prevalente, ficando menos de 20% dos casos categorizados como de padrão celular (BELLOLI et al, 2016).

Na PINE o prognóstico é mais favorável que na PIU, com uma sobrevida média estimada de 70% em 5 anos (MINK et al, 2012). Considera-se não haver diferença significativa no prognóstico da PINE idiopática (PINEi) ou associada às colagenoses, diferentemente, entretanto, do padrão celular ou fibrosante,

que determinam taxas de sobrevida distintas. Em um estudo onde foram avaliados 101 pacientes com PII, através de biópsia pulmonar e comparação das taxas de sobrevida, encontrou-se que: dentre os 29 pacientes com PINEi, 7 apresentavam padrão celular e taxa de sobrevida superior àquela dos 22 pacientes com padrão fibrosante (100% versus 90% para 5 anos e 100% versus 35% para 10 anos, respectivamente). Apesar de o padrão de PINE fibrosante estar associado a uma pior evolução se comparado ao padrão celular, esta apresentação possui uma melhor taxa de sobrevida em 5 e 10 anos se comparado à FPI/PIU, de 90% versus 43% e 35% versus 15%, respectivamente (TRAVIS et al, 2000).

Diferentemente da PIU, a PINE apresenta boa resposta aos agentes imunossupressores. A corticoterapia associada à azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato mofetil são comumente empregados no tratamento da doença.

3.2 DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NAS COLAGENOSSES

As colagenoses são doenças sistêmicas caracterizadas por desregulação imune e acometimento dos órgãos internos, sendo os pulmões comumente afetados. O acometimento pulmonar pode ser assintomático ou, ao contrário, apresentar-se como a primeira manifestação da doença, levando ao seu diagnóstico. As diferentes colagenoses apresentam padrões distintos de acometimento pulmonar. O padrão de fibrose intersticial mais comum associado às colagenoses é o da PINE, embora PIU, pneumonia em organização (PO) e pneumonia intersticial linfocítica (PIL) também possam ser encontrados. Além do acometimento intersticial, pode haver comprometimento de vias aéreas, com bronquiectasias, bronquiolite obliterativa e bronquiolite folicular, além de acometimento pleural e hipertensão pulmonar (HP) (TSUCHIYA et al, 2015).

3.2.1 Doença intersticial pulmonar na polimiosite e dermatomiosite

A polimiosite (PM) é uma miopatia inflamatória autoimune caracterizada por fraqueza da musculatura proximal dos membros e elevação das enzimas musculares creatinofosfoquinase (CK) e aldolase. Quando associada a um *rash*

cutâneo característico, é denominada dermatomiosite (DM). Na PM/DM a DIP é encontrada em até 75% das TCAR, com predomínio dos padrões de PINE e sobreposição com PO, sendo menos comum a PIU (SOLOMON, FISCHER, 2015). O envolvimento pulmonar na PM/DM pode preceder o acometimento muscular ou cutâneo em 33% dos casos, da mesma forma que a gravidade e extensão da doença muscular e da pele não interferem no desenvolvimento da DIP (LAMBLIN et al, 2001). A síndrome anti-sintetase (SAS), um subtipo da PM/DM, se apresenta com DIP, miosite, artrite, “mãos de mecânico” e fenômeno de Raynaud (FRy), além do anticorpo confirmatório anti-sintetase (anti-aminoacil RNA transportador). São vários os anticorpos anti-sintetase existentes, sendo o anti-Jo-1 o mais prevalente. Na vigência da instalação aguda e fulminante de DIP, com áreas extensas de PINE, PO sobreposta e evidência histológica de dano alveolar difuso (DAD), a SAS deve ser considerada. SAS com manifestações clínicas incompletas podem ocorrer, como no caso de pacientes com DIP e ausência de miosite ou artrite, da mesma forma que níveis séricos normais de CK ou aldolase não excluem o diagnóstico (TSUCHIYA et al, 2015; SOLOMON, FISCHER, 2015).

3.2.2 Doença intersticial pulmonar na síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren primária (SS) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela presença de autoanticorpos circulantes [fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), anti-La, anti-Ro], infiltração linfocítica com lesão das glândulas exócrinas levando aos sintomas característicos de ceratoconjuntivite seca e xerostomia e a possíveis outras lesões de órgãos-alvo (SOLOMON, FISCHER, 2015). Na SS o envolvimento pulmonar é comum, podendo manifestar-se em até 75% dos pacientes de forma subclínica, através de doença de vias aéreas ou DIP (SOLOMON, FISCHER, 2015). As manifestações clínicas da doença pulmonar na SS não costumam ser exuberantes, da mesma forma que é infrequente o paciente apresentar somente um único tipo de lesão pulmonar. Como a SS se situa entre as doenças autoimunes e linfoproliferativas, a DIP na SS pode apresentar-se de forma diversa, como PIL, pseudolinfomas, linfomas malignos e fibrose pulmonar (LAMBLIN et al, 2001).

A PIL é a complicação torácica mais comum na SS, sendo considerada uma linfoproliferação benigna nos pulmões, embora configure um estado pré-maligno em alguns pacientes. Outras complicações envolvem anormalidades de vias aéreas como bronquiectasias e bronquiolite folicular. Esta última representa a doença de via aérea mais frequente na SS e pode acompanhar casos de PIL. Os pacientes com SS estão sob maior risco para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin, como linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa), linfomas de zona marginal nodal e linfoma difuso de grandes células B (TSUCHIYA et al, 2015; LAMBLIN et al, 2001).

3.2.3 Doença intersticial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica autoimune mais comum nas mulheres em idade reprodutiva e em afroamericanos, caracterizada pela presença de autoanticorpos, uma grande variedade de manifestações clínicas e pelo risco de lesão imunomediada de praticamente todos os sistemas orgânicos (SOLOMON, FISCHER, 2015). Diferentemente das outras colagenoses, a presença de DIP clinicamente significativa no LES é incomum, com uma prevalência estimada de 3% (CAPOBIANCO et al, 2012).

A pneumonite é uma complicação do LES, podendo ocorrer em até 14% dos pacientes e corresponder à manifestação inicial da doença em metade desses. Costuma se apresentar de forma abrupta, com dispneia/taquipneia, tosse, febre e hipoxemia, com infiltrados pulmonares esparsos ou difusos de predomínio basal, levando à falência respiratória aguda. O padrão histológico associado à pneumonite lúpica é o de DAD (SOLOMON, FISCHER, 2015). Outra complicação no LES é a hemorragia alveolar difusa (HAD), com dispneia, febre e tosse com escarro com raias de sangue ou francamente hemoptoico, com áreas de consolidação bilaterais, opacidades em vidro-fosco e espessamento septal. A mortalidade relacionada ao diagnóstico de HAD chega a 50%. Outras manifestações torácicas no LES incluem a embolia pulmonar, síndrome do pulmão encolhido, bronquiectasias e HP (CAPOBIANCO et al, 2012).

3.2.4 Doença intersticial pulmonar na doença mista do tecido conjuntivo

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) apresenta manifestações envolvendo vários sistemas orgânicos e se caracteriza pela presença de valores elevados do anticorpo anti-U1ribonucleoproteína (antiU1-RNP). O envolvimento torácico ocorre comumente na DMTC, principalmente na forma de DIP e hipertensão arterial pulmonar (HAP). A DIP é a manifestação pulmonar mais prevalente na DMTC, presente em 21% até 66% dos casos, tendo como padrão principal a PINE, seguida pela PIU e PIL (CAPOBIANCO et al, 2012). Alguns autores sugerem que a DIP na DMTC seja decorrente do grave refluxo gastroesofágico. Por outro lado, a HAP ocorre em 10% a 45% dos casos de DMTC, envolvendo um prognóstico reservado e constituindo uma das principais causas de morte. Espessamento ou derrame pleural pode ser visto em menos de 10% dos pacientes. (CAPOBIANCO et al, 2012).

3.3 ESCLEROSE SISTÊMICA

3.3.1 Epidemiologia, subtipos e classificação

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica, de etiologia desconhecida, e que acomete múltiplos sistemas orgânicos. Caracteriza-se por anormalidades estruturais e funcionais de pequenos vasos sanguíneos, fibrose da pele e de órgãos internos e desregulação imune. Possui distribuição mundial e afeta todas as raças. As mulheres são acometidas aproximadamente três vezes mais que os homens. A incidência aumenta com a idade, com um pico entre 35 e 65 anos e uma frequência ainda maior durante os últimos anos do ciclo reprodutivo (MULLER et al, 2011). A classificação em ES cutânea limitada (EScl) ou ES cutânea difusa (EScd), os dois principais subtipos da doença, baseia-se na extensão do acometimento cutâneo aferida pelo escore cutâneo modificado de Rodnan (mRSS), de forma que os pacientes com EScl apresentam espessamento da pele limitado às extremidades (distalmente aos cotovelos e/ou joelhos), enquanto naqueles com doença difusa o espessamento cutâneo se estende proximalmente aos cotovelos e/ou joelhos, podendo envolver o tronco; em ambas os subtipos o acometimento da face

pode estar presente. A extensão do acometimento cutâneo na ES apresenta importante valor prognóstico, sendo que, naqueles pacientes com extensa lesão cutânea, o envolvimento visceral costuma ser mais precoce e grave, determinando evolução menos favorável (WALKER et al, 2007; DENTON, KHANNA, 2017).

Os critérios de classificação da ES foram previamente estabelecidos em 1980 (American Rheumatism Association, 1980). Em 2013, visando a aumentar a sensibilidade e possibilitar o diagnóstico das formas precoces de ES e da EScl, por vezes não contempladas pelos critérios prévios, foram publicados os novos critérios de classificação de ES de 2013. Estes critérios dividem-se em itens e subitens para os quais são atribuídos diferentes valores cuja soma maior ou igual a nove classifica o paciente como portador de ES. A sensibilidade e especificidade dos novos critérios são 91% e 92%, respectivamente, comparada a 75% e 72% dos critérios antigos (VAN DEN HOOGEN et al, 2013).

3.3.2 Autoanticorpos

Na ES estão presentes anticorpos dirigidos contra diversos autoantígenos, como componentes intracelulares, fibroblastos, receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFr) e células endoteliais (WALKER, FRITZLER, 2007) . Alguns destes anticorpos são específicos da ES, como o anti-centrômero (ACA), anti-topoisomerase I, anti-RNA polimerase III, anti-Th/To e anti-U3-RNP (anti-fibrilarina). Estes anticorpos tem importante valor prognóstico na ES, correlacionando-se com as manifestações clínicas da ES mais do que o fazem os subtipos da doença (formas cutânea difusa ou limitada) (WALKER et al, 2007). Nos critérios de classificação da ES, um dos itens é a presença dos anticorpos específicos ACA, anti-topoisomerase I e anti-RNA polimerase III. O ACA está relacionado com a EScl (presente em 30 a 90% destes pacientes) e exerce um papel protetor na doença. Pacientes com ACA reagente apresentam menor envolvimento cardíaco e musculoesquelético quando comparados àqueles com anti-topoisomerase I, menor incidência de DIP e maior intervalo para a instalação da doença. No entanto, tendem a apresentar tardiamente complicações vasculares, como HAP. O anticorpo anti-

topoisomerase I está associado à EScd, fibrose pulmonar, doença mais grave e de maior mortalidade. O anticorpo anti-RNA polimerase III se associa à crise renal, EScd e maior mortalidade (WALKER et al, 2007; WALKER, FRITZLER, 2007).

3.3.3 Manifestações clínicas

Manifestações musculoesqueléticas

Dor aos movimentos dos tornozelos, punhos, joelhos e cotovelos pode ser acompanhada pela percepção de crepitação devida ao depósito de fibrina na bainha dos tendões, determinando o achado de atrito de fricção tendínea. O atrito de fricção tendínea é preditor de doença grave e está associado com maior extensão do acometimento cutâneo, maior comprometimento renal e cardíaco e maior mortalidade, sendo detectado em 30% dos pacientes com EScd (RANDONE et al, 2008). Além da fibrose, pode haver lesão inflamatória muscular, às vezes como primeira manifestação da doença e de elevada morbidade e mortalidade. A miopatia na ES é comumente acompanhada de níveis séricos elevados de CK. Pode resultar de um quadro de sobreposição com polimiosite ou dermatomiosite ou ser decorrente da própria ES. No paciente gravemente enfermo, o comprometimento musculoesquelético costuma ser grave e debilitante (RANDONE et al, 2008).

Manifestações gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais na ES estendem-se desde a cavidade oral até o reto, sendo o esôfago o órgão mais comumente comprometido. A musculatura lisa distal do esôfago constitui a porção mais afetada, com evidência à manometria de peristalse diminuída ou ausente e diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior. O paciente pode referir disfagia para sólidos e/ou líquidos, com regurgitação dos alimentos, pirose e saciedade precoce. É comum o comprometimento nutricional, com perda ponderal e desnutrição. Esofagite grave pode levar ao surgimento de lesões ulceradas que constituem foco de sangramento no tubo digestivo, crônico e

imperceptível. Podem ocorrer metaplasia esofágica e esôfago de Barrett, sendo menos frequente a evolução para adenocarcinoma. O comprometimento gástrico e do intestino delgado manifesta-se por queixas de desconforto e plenitude abdominal, saciedade precoce, flatulência, náuseas e vômitos. A dismotilidade intestinal pode ser assintomática ou ocasionar complicações como pseudo-obstrução intestinal ou supercrescimento bacteriano devido à estagnação de fluidos, com diarreia crônica e desnutrição. O envolvimento do intestino grosso manifesta-se principalmente com constipação e sensação de distensão abdominal, podendo ocorrer impactação fecal. Devido à atrofia da camada muscular, pode haver o surgimento de divertículos de boca larga no cólon. O envolvimento anorretal resulta em quadros de incontinência e prolapso retal, ou, inversamente, de constipação grave (KUMAR et al, 2017).

Manifestações renais

O rim pode também estar comprometido na ES e, antes do advento dos agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) na década de 80, a crise renal esclerodérmica era a principal causa de morte na doença (STEEN, MEDSGER, 2007). A crise renal tem incidência de 10 % na ES, é mais comum nos pacientes com EScd e, em 80 % das vezes, surge nos primeiros 4 anos de doença. Corresponde à instalação de hipertensão acelerada e/ou rápida falência renal e tem como fatores de risco: rápida progressão do acometimento cutâneo, presença de atrito de fricção tendínea e de contraturas articulares, anemia de surgimento recente, gestação, anticorpos específicos relacionados à EScd e uso prévio de corticosteroides. Apresenta-se com sinais típicos de hipertensão maligna na vigência de pressão arterial elevada. Resulta do envolvimento das pequenas artérias e arteríolas renais, com proliferação da íntima e comumente a presença de necrose fibrinoide. A hipoperfusão renal ocasiona concentrações maciças de renina, com ativação do sistema renina-angiotensina e elevação dos níveis pressóricos (MULLER et al, 2011; WOODWORTH et al, 2016).

Fenômeno de Raynaud

O FRy é uma manifestação frequente na ES e está presente na quase totalidade dos pacientes. Caracteriza-se por reatividade anormal da vasculatura ao frio e ao estresse emocional, com episódios recorrentes de vasoespasmos. Na ES, além do vasoespasmos, ocorre oclusão vascular, resultante da fibrose da íntima, ativação plaquetária, alterações da cascata de coagulação e depósito de fibrina. O FRy é identificado por uma sequência característica de mudança de coloração nas extremidades, com palidez, cianose e hiperemia. A ocorrência de úlceras digitais na ES é uma complicação comum, com uma frequência estimada de 30% a 40%, podendo haver evolução para gangrena e amputação digital (WALKER et al, 2007; WIGLEY, FLAVAHAN, 2016).

Manifestações cardíacas

O envolvimento cardíaco na ES está presente principalmente nos pacientes com EScd. O miocárdio, a vasculatura miocárdica e o pericárdio são as estruturas mais envolvidas, podendo, ou não, apresentar sintomas clínicos (WALKER et al, 2007). Em alguns pacientes ocorre o comprometimento miocárdico inflamatório associado à inflamação muscular sistêmica grave, com instalação aguda de insuficiência cardíaca e possibilidade de morte súbita. No acometimento coronariano, o vasoespasmos dos vasos coronarianos distais pode ocasionar injúria por hipóxia/reperfusão e consequente áreas delimitadas de necrose miocárdica (ALLANORE et al, 2008).

3.3.4 Doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica

3.3.4.1 Prevalência e epidemiologia

Na ES a DIP é mais comum e apresenta pior evolução se comparada às outras colagenoses, com o padrão de PINE identificado como o mais prevalente (EA et al, 2002). A ocorrência de DIP na ES depende do método diagnóstico utilizado, sendo encontrados valores de 100% em séries de autópsia, de 90% em exames de TCAR e de 40% a 75% quando se realizam as PFP, através da espirometria, medida dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) (MORALES-

CARDENAS et al, 2016). Uma análise do grupo EUSTAR, com 3.656 pacientes submetidos à radiografia simples de tórax, revelou que a DIP estava presente em 53% dos pacientes com EScd e em 35% com EScl (WALKER et al, 2007).

Desde o advento do iECA, o envolvimento pulmonar configura como a principal causa de morte na ES, em substituição à crise renal esclerodérmica (STEEN, MEDSGER, 2007). Em um estudo recente, envolvendo mais de 11.000 pacientes com ES da coorte do EUSTAR, as principais causas de morte foram DIP (16,8%), HAP (14,7%), malignidade (13,1%), cardiopatia (12,0%) e infecção (9,1%) (ELHAI et al, 2017). Um estudo brasileiro, que acompanhou 947 pacientes de 1991 a 2010 também revelou o comprometimento pulmonar como a principal causa de morte. Neste trabalho, a doença pulmonar representou 48,1% de todas as mortes devidas à ES, sendo 16,3% associadas à DIP, 16,3% associadas à HP e 15,5% à associação de DIP e HP (SAMPAIO-BARROS et al, 2012).

3.3.4.2 Patogênese

Na patogênese da DIP na ES, há a interação entre múltiplas vias e tipos celulares, havendo inicialmente o influxo de células inflamatórias para o interstício pulmonar e espaços aéreos alveolares. A inflamação ocasiona dano ao epitélio alveolar, o qual é determinante para a progressão da doença pulmonar. A partir da inflamação e do dano epitelial, ocorre ativação dos fibroblastos residentes no tecido conjuntivo e na parede alveolar, através de várias vias e mediadores, incluindo vias dependentes de TGF-beta (WELLS, 2014). Os fibroblastos ativados regulam outros processos celulares promovendo um microambiente pró-fibrótico no tecido pulmonar comprometido. Considera-se que processos infecciosos, exposições ambientais e a agentes químicos (incluindo microaspiração) possam resultar em inflamação e dano ao epitélio alveolar, desempenhando um papel importante na iniciação, amplificação e persistência do processo patogênico inicial (CHRISTMANN et al, 2010). Os fibroblastos e os miofibroblastos ativados são as células efetoras principais na patogênese da fibrose pulmonar, produzindo grandes quantidades de matriz extracelular. Além de derivarem dos fibroblastos residentes do pulmão, estas células podem ser provenientes de células progenitoras

circulantes recrutadas para os locais de lesão pulmonar ou de um processo de transdiferenciação mesenquimal-epitelial, embora a relevância deste último seja menos precisa (WELLS, 2014).

3.3.4.3 Manifestações clínicas e investigação

No paciente com ES e DIP, os sintomas respiratórios podem ser bastante inespecíficos e variáveis, sem correlação com a gravidade do acometimento pulmonar, e resultarem não apenas do acometimento intersticial pulmonar, mas de vários outros processos, isoladamente ou em combinação, como miopatia, acometimento vascular pulmonar, cardiopatia, comprometimento sistêmico do paciente, artropatia e doença restritiva pulmonar devida ao grave espessamento cutâneo (WELLS et al, 2014). A apresentação clínica da DIP costuma ser insidiosa, com tosse seca e dispneia aos esforços. O exame físico revela alterações na ausculta pulmonar, com estertores crepitantes finos em ambas as bases pulmonares, que são fortes preditores para a presença de fibrose pulmonar subjacente, embora na doença leve possam estar ausentes (WELLS et al, 2014).

A espirometria demonstra distúrbio ventilatório restritivo com volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) e capacidade vital forçada (CVF) reduzidos e a razão VEF_1/CVF normal ou levemente aumentada. A DLCO, que avalia o espaço intersticial entre a superfície alveolar e endotelial e a integridade do leito vascular pulmonar, também se encontra reduzida, não somente na DIP, mas também na HP, com estudos demonstrando uma adequada correlação entre a elevação da fração $CVF/DLCO$ e o comprometimento vascular pulmonar (CAPPELLI et al, 2015; STEEN et al, 1992). A DLCO se mostrou como excelente preditora da extensão da DIP na TCAR, além de que seu rápido declínio é indicativo de mau prognóstico (CAPPELLI et al, 2015). No acompanhamento do paciente com ES, uma redução igual ou superior a 10% e 15% dos valores de CVF e DLCO, respectivamente, é indicativa de piora clínica e demanda uma modificação de conduta, seja a introdução ou modificação de tratamento (WALLACE et al, 2016; DENTON, KHANNA, 2017). O teste de caminhada de 6 minutos (TC 6min), utilizado para avaliar a resposta de um indivíduo ao exercício, pode ser

útil em um paciente com ES e DIP quando, na ausência de dessaturação de oxigênio durante o exame, indica ausência de comprometimento intersticial pulmonar de maior gravidade. É também um exame que na sua interpretação sofre influência de variáveis extrapulmonares, de forma análoga às causas de dispneia na ES. De forma semelhante, a gasometria arterial ao repouso pode fazer parte da avaliação do paciente com DIP, embora costume ficar reservada para casos mais graves, onde revela hipóxia associada à hipercapnia, resultante do aumento da ventilação alveolar secundário aos níveis reduzidos de oxigênio (O_2). O emprego do oxímetro nos pacientes com ES, para avaliação da saturação de O_2 , pode ser comprometido pela presença do FRy (WELLS et al, 2014).

Fatores de mau prognóstico na DIP incluem ainda a raça afro-americana, idade mais avançada ao diagnóstico, hipotireoidismo, cardiopatia, creatinina e CK elevadas, acometimento cutâneo mais extenso avaliado pelo mRSS, EScd, CVF abaixo de 65% do predito e presença dos anticorpos anti-célula endotelial e anti-topoisomerase I (MORALES-CARDENAS et al, 2016). Os anticorpos anti-Th-To, anti-U3-RNP e anti-PM-Scl também se revelam preditores de acometimento pulmonar intersticial (WALLACE et al, 2016; WALKER, FRITZLER, 2007). O anticorpo -anti-topoisomerase I é altamente preditor de fibrose pulmonar na ES, havendo relatos da correlação entre elevados valores deste anticorpo e maior gravidade da fibrose pulmonar. Ao contrário deste último, o ACA apresenta correlação negativa com a DIP (WELLS et al, 2014).

3.3.4.4 Tomografia de tórax de alta resolução

Na ES a DIP caracteriza-se por alterações de distribuição difusa nos pulmões com subtipos histopatológicos distintos. O exame mais preciso para o diagnóstico de DIP na ES é a biopsia pulmonar, embora a TCAR seja um exame altamente sensível (90-100%) e específico para este fim (BUSSONE, MOUTHON, 2011). O exame normal da TCAR apresenta boa correlação com o exame normal histopatológico, de forma que em um acompanhamento de 5 anos, 85% dos pacientes com TCAR normal ao diagnóstico não apresentaram DIP associada à ES (BUSSONE, MOUTHON, 2011). A TCAR é o exame mais

utilizado na avaliação da DIP na ES, sendo considerado o exame padrão-ouro. É de rápida e simples realização, amplamente disponível e de alta resolução, permitindo uma excelente análise do parênquima pulmonar quando comparado à radiografia simples de tórax. A TCAR possibilita a detecção das alterações pulmonares e de sua extensão e evolução. Em um grande estudo de tratamento na ES, a extensão da fibrose pulmonar vista na TCAR inicial representou um importante e independente preditor de evolução da doença e da resposta ao tratamento (TASHKIN et al, 2006).

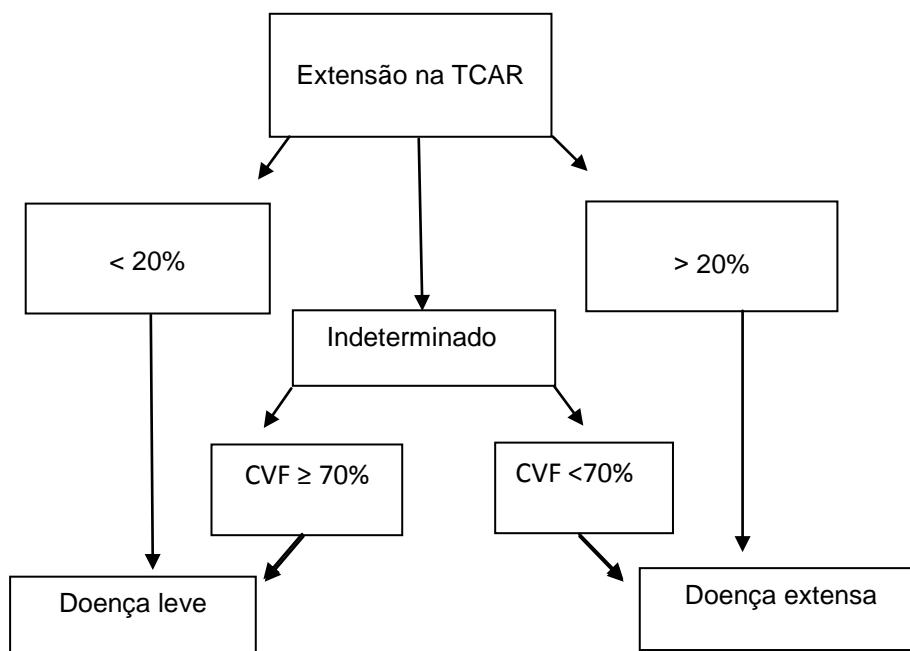
De todos os casos de DIP na ES, 50% a 77,5% constituem PINE, caracterizada por graus variáveis de fibrose e inflamação, comumente com predomínio da primeira. O padrão histológico de PIU, com faveolamento e distorção da arquitetura pulmonar, é menos prevalente na ES. A pneumonia criptogênica em organização (COP) e o DAD são raramente identificados (KIM et al, 2002). A partir da biópsia pulmonar realizada em uma extensa série de 80 pacientes com ES, Bouros et al. encontraram o padrão de PINE em 77,5% dos casos, sendo também descritos o padrão de PIU, “doença pulmonar em estágio terminal” e de bronquiolite relacionada ao tabagismo. Nestes pacientes, em contraste à PII onde a PIU e a PINE apresentam-se de forma característica e com prognósticos distintos, a mortalidade não estava relacionada ao padrão histológico, mas sim à gravidade da doença inicial e ao comprometimento sequencial da função pulmonar (BOUROS et al, 2002).

Nos pacientes com ES, quantificar proporcionalmente as áreas acometidas no pulmão por faveolamento, atenuação em vidro-fosco e reticulação não parece ser útil, exceto para aqueles poucos pacientes com áreas de vidro-fosco predominantes e ausência de bronquiectasias de tração, com maior chance de resposta ao tratamento com imunossupressores e reversão do quadro inflamatório (WELLS et al, 2014). Mais comumente, na TCAR, o achado de vidro-fosco está associado à presença de reticulação e de bronquiectasias de tração, sendo indicativo de uma fina fibrose, mostrando ser incorreto admitir como sinônimos os termos “alveolite na TCAR” e atenuação em vidro-fosco, por tratarem-se de achados distintos (WELLS et al, 2014).

Com a maior disponibilidade do exame de TCAR e sua realização mais precocemente na evolução na doença, não é incomum a dúvida quanto à indicação do tratamento em casos onde o acometimento intersticial pulmonar é

muito inicial e as PFP demonstram alterações muito discretas ou no limite inferior da normalidade. Neste sentido, de acordo com Wells e colaboradores (WELLS et al, 2014), três conceitos podem servir como orientação. O primeiro deles demonstra que o maior risco de progressão da DIP na ES ocorre nos primeiros quatro anos de doença, ou nos primeiros dois anos em um grupo pequeno de pacientes onde a DIP precede o acometimento cutâneo. Ou seja, pacientes que precocemente demonstram acometimento intersticial pulmonar leve a moderado devem ser considerados para início de tratamento. De modo contrário, a evolução para fibrose pulmonar grave é pouco provável naqueles pacientes com CVF minimamente alterada após mais de cinco anos de doença. O segundo fator importante a ser levado em consideração no prognóstico da DIP é a gravidade da doença, ou seja, pacientes com doença pulmonar grave apresentaram progressão da doença no passado, o que representa por si só, um marcador para progressão da doença no futuro. Goh e colaboradores propuseram a extensão da doença pulmonar na TCAR e a CVF como bons candidatos para definir a progressão e gravidade da DIP, em um algoritmo onde o acometimento acima de 20% do volume pulmonar avaliado pela TCAR corresponde à doença pulmonar extensa, com tendência para progressão futura e maior mortalidade. Nos casos indeterminados, onde não é possível uma estimativa da extensão da DIP pela TCAR, utiliza-se a CVF, onde o valor abaixo de 70% é indicador de uma doença extensa, de pior prognóstico (GOH et al, 2008) (figura 1). Finalmente, como terceiro e último fator a ser considerado, a observação de progressão recente da doença pulmonar, verificada em PFP seriadas, é um indicativo de progressão atual e por si só, uma indicação de tratamento (WELLS et al, 2014).

FIGURA 1 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO DA DIP NA ES, PROPOSTO PARA PRÁTICA CLÍNICA



TCAR – TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO; CVF – CAPACIDADE VITAL FORÇADA

FONTE: GOH et al, 2008

3.3.4.5 Biomarcadores

A presença de biomarcadores capazes de identificar os pacientes com maior risco de progressão da DIP na ES pode auxiliar de forma significativa na decisão quanto ao início da terapia. No entanto, as glicoproteínas Krebs Von den Lungen-6 (KL-6) e surfactante proteína-D, dentre outras, ainda apresentam utilidade questionável (WELLS et al, 2014). Em um estudo de De Lauretis e colaboradores, níveis elevados de interleucina-6 (IL-6) foram preditores de piora funcional precoce e mortalidade nos pacientes com DIP na ES, principalmente naqueles com doença moderada (DE LAURETIS et al, 2013). O rápido *clearance* do dietileno triamina pentacetato inalado marcado com tecnécio ($^{99m}\text{TcDTPA}$), indicador de aumento da permeabilidade alveolar, está associado com um mais rápido declínio da CVF independente da gravidade da doença. Pode ser útil como preditor de progressão da DIP, embora não esteja amplamente disponível e a exposição à radiação limite seu uso rotineiro (GOH et al, 2011).

A tabela 1 apresenta o envolvimento pulmonar nas diferentes colagenoses:

TABELA 1: ENVOLVIMENTO PULMONAR NAS DIFERENTES COLAGENOSSES

DOENÇA PULMONAR	LES	ES	PM/DM	SJÖGREN	DMTC
PIU	+	++	++	+	++
PINE	+	++++	++++	+	+++
DAD	++	+	+
COP	+	+	++	+
PIL	+++	+
Hemorragia	+++
Doença de vias aéreas	++

PIU – pneumonia intersticial usual; PINE – pneumonia intersticial não específica; DAD – dano alveolar difuso; COP – pneumonia criptogênica em organização; PIL – pneumonia intersticial linfocítica. A frequência de uma determinada doença pulmonar é representada pelo número de “+”. Um “+”denota que a doença é relativamente incomum, enquanto que “++++” indica uma maior frequência.

FONTE: KIM et al, 2002

3.4 DETECÇÃO DE DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM é um exame não invasivo e livre de radiação ionizante. Permite identificar, conforme a característica tecidual (organização dos prótons de hidrogênio, resposta ao campo magnético e ao estímulo com radiofrequência), os tempos de relaxamento T1, tempo de relaxamento T2 e a densidade de prótons de hidrogênio (DP). Escolhendo-se os parâmetros de cada sequência, é possível ponderar a imagem em T1, T2 e outros tipos de sequência, permitindo a diferenciação entre os tecidos normais e patológicos. Comumente, observa-se aumento do sinal T2 nos processos patológicos, resultante do maior conteúdo de água (SANTOS et al, 2011; POOLEY, 2005; HOCHBERGER et al, 2012).

Desde o ano de 2000, o exame de RM vem sendo sugerido como uma nova estratégia para avaliação das doenças pulmonares. Em 2013, Ohno e colaboradores descreveram a técnica de RM com tempo de eco ultracurto para avaliação de pacientes com DIP associada à colagenose, onde, devido ao aumento da densidade do parênquima pulmonar associado à fibrose, haveria

uma alteração da intensidade do sinal em T2. No estudo, através da RM foi possível demonstrar diferenças significativas entre os pacientes com DIP (nove com ES, sete com DMTC e dois com PM/DM) e os controles e, de modo comparável à TCAR, pôde-se detectar a perda da função pulmonar e a gravidade da DIP nos pacientes com colagenose (OHNO et al, 2013). Em outro estudo, Liu Z e colaboradores revisaram a aplicação clínica e os recentes avanços na técnica de RM com os gases nobres hiperpolarizados hélio-3 ($^3\text{-He}$) e xenônio-129 ($^{129}\text{-Xe}$), utilizados como agentes de contraste inalatórios que aumentam em 100.000 vezes o sinal da RM nos espaços aéreos pulmonares. Dessa maneira, procuraram suplantar o problema do baixo conteúdo de prótons nos pulmões e proceder à avaliação da função pulmonar a partir da obtenção de vários tipos de imagens, como a de ventilação pulmonar, difusão para avaliar a microestrutura pulmonar, imagem para detectar a cinética pulmonar, imagem sensível ao O_2 para aferir a pressão parcial de O_2 intrapulmonar e fase dissolvida de $^{129}\text{-Xe}$ para medir a troca e absorção gasosa. Os autores comentam a aplicação da RM com gases nobres hiperpolarizados nos quadros de asma, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica e neoplasia pulmonar (LIU et al, 2014). Em 2014, Ohno e colaboradores utilizaram a técnica de RM enriquecida com O_2 (RM- O_2) para avaliar a DIP em pacientes com colagenose e comparar o exame com a TCAR. Por esta técnica, as imagens são obtidas utilizando o O_2 inalado como o agente de contraste em T1, havendo a participação de controles com colagenoses sem DIP e de pacientes com colagenoses (ES, PM/DM e DMTC) e DIP. Os participantes neste trabalho foram submetidos à realização de TCAR, RM- O_2 e PFP (CVF, capacidade vital e DLCO), sendo possível demonstrar, através do exame de RM- O_2 , diferenças significativas entre os pacientes com DIP e os controles, uma adequada correlação entre as PFP e o exame de RM- O_2 e a capacidade da RM- O_2 , comparável à TCAR, em detectar a perda da função pulmonar e a gravidade da DIP nos pacientes com colagenose (OHNO et al, 2014).

4 PACIENTES (PARTICIPANTES) E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Neste estudo transversal, a partir de uma amostra não probabilística, os pacientes foram recrutados consecutivamente do ambulatório de ES do serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, no período de julho de 2013 a julho de 2015. Como critérios de inclusão os pacientes deveriam ter idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico de ES conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1980, a saber: espessamento cutâneo proximal às metacarpofalangeanas e/ou metatarsofalangeanas como critério maior, e esclerodactilia, cicatrizes estelares ou reabsorção de polpas digitais e fibrose pulmonar em bases pulmonares como critérios menores, sendo suficiente um critério maior ou dois ou mais critérios menores para a classificação de um paciente como portador de ES (American Rheumatism Association, 1980). Pacientes com diagnóstico de ES associado a outra doença do tecido conjuntivo, caracterizando a síndrome de sobreposição, foram também incluídos. Excluíram-se os pacientes com impedimento para RM pulmonar (marca-passo cardíaco ou prótese auditiva), pacientes tabagistas (história prévia ou atual) e/ou com comparecimento irregular às consultas e exames agendados.

4.2 AMOSTRA DE INDIVÍDUOS SADIOS PARA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Por se tratar de um estudo de validação, optamos pela inclusão no estudo de 14 indivíduos sadios para avaliar o desempenho do exame de RM pulmonar. Os voluntários sadios que participaram do estudo para esse fim são funcionários do centro médico especializado onde foi realizado o exame de RM pulmonar. Como critério de inclusão considerou-se idade igual ou superior a 18 anos, sendo excluídos indivíduos tabagistas (história prévia ou atual), com histórico de doença pulmonar ou reumatológica e/ou com impedimento para RM pulmonar (marca-passo cardíaco ou prótese auditiva).

4.3 PROTOCOLO DE ESTUDO

Neste estudo transversal, os pacientes com ES, ao término da consulta ambulatorial de rotina no serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, eram apresentados ao protocolo do estudo e convidados a participar. Neste momento, em caso de aceite, lhes era entregue o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo I) para leitura e assinatura. Os pacientes incluídos no estudo eram encaminhados para realização de RM pulmonar em centro médico especializado externo ao hospital e continuavam em atendimento regular no Hospital de Clínicas.

4.3.1 Rotina Ambulatorial

Os pacientes, a cada visita ao ambulatório, em intervalos de quatro a cinco meses, são submetidos a exames laboratoriais de rotina: hemograma, provas de atividade inflamatória, dosagem do complemento e CK, lipidograma, glicemia de jejum, avaliação das funções renal, hepática e tireoideana. São avaliados quanto à atividade da ES conforme os critérios de atividade do EUSTAR de 2001 (anexo II). Com periodicidade anual, são realizados TCAR, PFP, ecocardiograma e endoscopia digestiva alta. Seriografia, capilaroscopia periungueal e perfil de auto-anticorpos (FAN, ACA, anti-topoisomerase-I e anti-RNA polimerase III) são solicitados na avaliação inicial do paciente e não habitualmente repetidos.

4.3.2 Exame de Ressonância Magnética Pulmonar

O exame de RM pulmonar foi realizado nos pacientes e na amostra de indivíduos sadios em um centro especializado de imagens localizado em Curitiba, Paraná. A data de realização da RM pulmonar foi coincidente à de realização da TCAR, não ultrapassando sete dias de diferença entre os exames. Para o exame de RM pulmonar, utilizou-se o aparelho Siemens Magnetom Avanto 1,5T – Erlangen, Alemanha, com imagens ponderadas em T2 com saturação de gordura e sincronização respiratória. Foram realizados 16 cortes de 6mm (voxel 1mm x 1mm x 6mm), com Tempo de Repetição (TR) de

1000ms, Tempo de Eco (TE) de 88ms e FOV (área de visão, do inglês *field of view*) de 380mm. Neste trabalho, optou-se pela técnica de imagem ponderadas em T2 com supressão de gordura pois era a que possibilitava menos artefatos de movimentos respiratórios. A sequência STIR disponível na ocasião ocasionaria mais artefatos de suscetibilidade e de movimentos. Os exames de TCAR e de RM pulmonar foram analisados pelo mesmo pesquisador, que não estava cego em relação aos resultados do método de comparação. Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob o número 03691412.4.0000.0096.

4.3.3 Análise Estatística

Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp. Dados com distribuição normal foram apresentados como média \pm desvio-padrão e os não-normais como mediana e os valores de interquartis 25% e 75%. Para a comparação dos grupos em relação à idade, foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Em relação a variáveis categóricas, as comparações foram feitas usando-se o teste exato de Fisher. Para avaliação da qualidade da RM pulmonar na predição de alteração na TCAR, foram estimados valores de sensibilidade e especificidade. Para o cálculo dos valores preditivos positivo e negativo, foi considerada a prevalência de vidro-fosco estimada pela amostra da pesquisa, de 79,2%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. O valor de “n” (número da amostra) dos dados avaliados só foi especificado quando não correspondia à totalidade dos pacientes (anexo III).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES: DADOS CLÍNICOS, DE AUTOANTICORPOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES

Os dados apresentados foram considerados quando do momento da inclusão dos pacientes no estudo. Vinte e quatro pacientes foram incluídos no estudo, 95,8% eram mulheres, com idade média de $49,6 \pm 12$ anos e tempo de doença (desde o primeiro sintoma que não o FRy) de $6,9 \pm 7,1$ anos. A maioria apresentava EScl (62,5%) e menos de um quinto, doença em atividade. Dois pacientes apresentavam doença sobreposta com artrite reumatoide e um paciente com artrite idiopática juvenil.

O FAN e o anticorpo anti-topoisomerase-I estavam presentes, respectivamente, em 87,5% e 45,8% dos pacientes. O ACA e anti-RNA polimerase III eram menos prevalentes.

Na avaliação dos exames complementares, a DIP (presença de áreas de atenuação em vidro-fosco na TCAR) estava presente em 19 pacientes (79,2%). No entanto, somente 9 pacientes (37,5%) demonstravam fibrose pulmonar na avaliação da radiografia simples de tórax. Na avaliação das PFP, 62,5% apresentavam defeito restritivo e 83,3% DLCO alterada (<80% do predito).

Os pacientes que apresentavam DIP em atividade recebiam tratamento com base no emprego de imunossupressores, como azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetil.

Os dados clínicos, de autoanticorpos e de exames complementares dos pacientes do estudo estão demonstrados nas tabelas 2, 3 e 4.

Os dados da amostra de indivíduos saudáveis estão demonstrados na tabela 5.

TABELA 2: DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES DO ESTUDO

DADOS	PACIENTES n=24
Gênero feminino (%)	23 (95,8)
Idade em anos (\pm SD)	49,6 (12)
Raça branca (%)	19 (79)
Tempo de doença em anos (\pm SD)	6,9 (7,1)
EScl (%)	15 (62,5)
EScd (%)	6 (25,0)
Doença de sobreposição (%)	3 (12,5)
mRSS (mediana interquartis 25% e 75%)	11,0 (6,5 e 16,7)
Doença ativa (%)	4 (16,7)
FRy (%)	23 (95,8)
Úlcera digital (%)	8 (33,3)
Sinovite (%)	3 (12,5)
Contraturas articulares (%)	6 (25)
Atrito de fricção tendínea (%)	0 (0,0)
Fraqueza muscular (%)	2 (8,3)
Atrofia muscular (%)	1 (4,2)
Queixas esofágicas (%)	11 (45,8)
Queixas gástricas (%)	7 (29,2)
Queixas intestinais (%)	4 (16,7)
Hipertensão arterial sistêmica (%)	5 (20,8)
Crise renal (%)	0 (0,0)
Dispnéia (%)	7 (29,2)
Palpitações (%)	2 (8,3)
EScl: esclerose sistêmica cutânea limitada; EScd: esclerose sistêmica cutânea difusa; mRSS: escore cutâneo modificado de Rodnan; FRy: fenômeno de Raynaud.	

FONTE: a Autora.

TABELA 3: DADOS DE AUTOANTICORPOS DOS PACIENTES DO ESTUDO

AUTOANTICORPO	PACIENTES n=24
FAN (%)	21 (87,5)
ACA (%)	5 (20,8)
Anti-topoisomerase-I (%)	11 (45,8)
anti-RNA polimerase III (%)	7 (29,2)
FAN: fator antinuclear; ACA: anticorpo anti-centrômero	

FONTE: a Autora

TABELA 4: DADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES DOS PACIENTES DO ESTUDO

DADOS	PACIENTES (n=24)
Elev. prot fase aguda (%)	11 (45,8)
Proteinúria (%)	1 (4,2)
Elevação CK (%)	1 (4,2)
Bloqueios de condução (n=23) (%)	2 (8,7)
Redução FE (n = 23) (%)	1 (4,3)
Disfunção diastólica (n = 23) (%)	7 (30,4)
HP (n=23) (%)	7 (30,4)
Fibrose à radiografia de tórax (%)	9 (37,5)
Defeito restritivo (%)	15 (62,5)
DLCO<80% predito (%)	20 (83,3)
DIP (%)	19 (79,2)
CK: creatinofosfoquinase; FE: fração de ejeção; HP: hipertensão pulmonar; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; DIP: doença intersticial pulmonar.	

FONTE: a Autora.

TABELA 5: DADOS DOS INDIVÍDUOS SADIOS DO ESTUDO

DADOS	INDIVÍDUOS SADIOS n=14
Gênero feminino (%)	8 (57,1)
Idade em anos (média \pm SD)	28,8 (6,8)

FONTE: a Autora

5.2 ACHADOS AOS EXAMES DE TCAR E RM PULMONAR

Na avaliação dos pacientes e indivíduos saudáveis submetidos aos exames de TCAR e RM pulmonar foi possível identificar que os achados por ambas as técnicas foram muito semelhantes.

Dos 24 pacientes com ES, 19 (79,2%) apresentavam áreas de atenuação em vidro fosco na TCAR. Destes, 100% tinham RM pulmonar com aumento de sinal em T2 nas áreas correspondentes aos achados de vidro-fosco. Dos demais cinco pacientes com TCAR sem evidência de vidro-fosco, três apresentavam RM pulmonar normal e em dois a RM evidenciava áreas de aumento de sinal em T2.

Nos indivíduos saudáveis (n=14), nenhum apresentava vidro-fosco na TCAR, embora em 4 (28,6%) era possível identificar aumento de sinal em T2 na RM pulmonar.

As figuras 2A e 2B e 3A e 3B demonstram os achados de TCAR e RM pulmonar de duas pacientes representativas do estudo.

FIGURA 2A: TCAR DE PACIENTE I DO ESTUDO

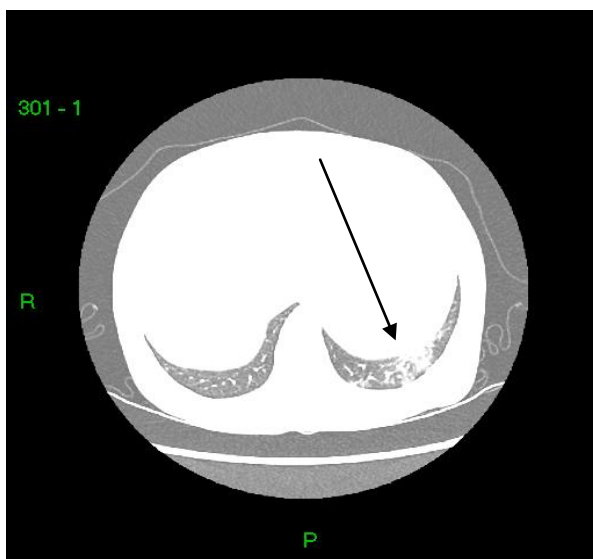
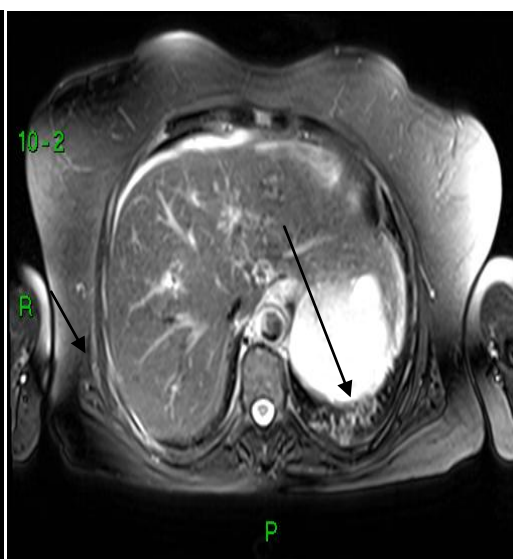


FIGURA 2B: RM PULMONAR DE PACIENTE I DO ESTUDO



Paciente de 51 anos, feminina, com esclerose sistêmica cutânea limitada de evolução há 4 anos, FAN padrão centromérico, provas de função pulmonar sem padrão restritivo com capacidade de difusão do monóxido de carbono discretamente reduzida. A TCAR demonstra área de atenuação em vidro-fosco no lobo inferior do pulmão esquerdo (figura 2A). Na RM pulmonar observa-se aumento de sinal em T2 na região correspondente (figura 2B). FONTE: a Autora

FIGURA 2A: TCAR DE PACIENTE II DO ESTUDO

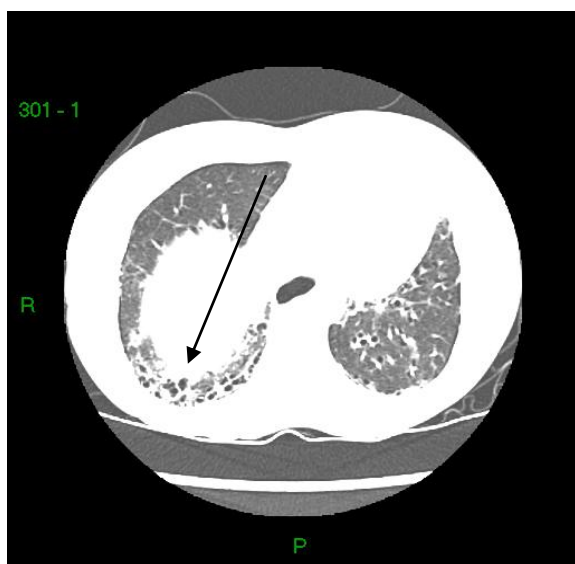
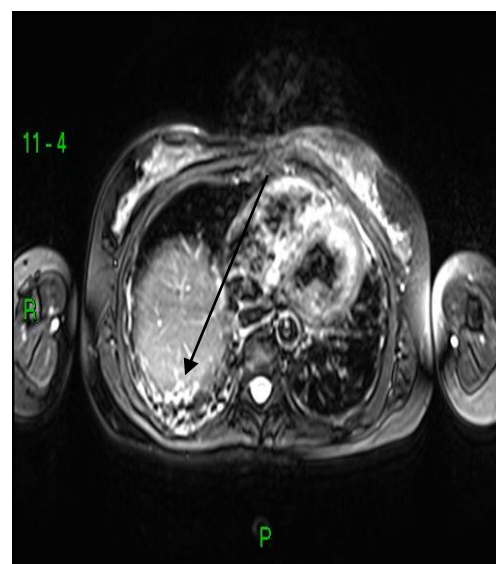


FIGURA 2B: RM PULMONAR DE PACIENTE II DO ESTUDO



Paciente de 26 anos, feminina, com esclerose sistêmica cutânea difusa de evolução há 2 anos e queixa de dispneia. FAN padrão misto nuclear pontilhado e nucleolar pontilhado em altos títulos, anticorpos anti-topoisomerase I e anti-RNA polimerase III reagentes. Provas de função pulmonar com padrão restritivo e capacidade de difusão do monóxido de carbono reduzida. A TCAR demonstra área de infiltrado reticular com bronquiectasias de tração e mínimas áreas de atenuação em vidro-fosco no lobo inferior do pulmão direito (figura 2A). Na RM pulmonar observa-se aumento de sinal em T2 na região correspondente (figura 2B). FONTE: a Autora

5.2.1 Desempenho da RM pulmonar nos pacientes com ES

Analizamos o desempenho da RM pulmonar frente à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES. Nessa análise, obtivemos para a RM pulmonar: sensibilidade de 100%; especificidade de 60%; acurácia de 91,7%; valor preditivo positivo (VPP) de 90,5%; valor preditivo negativo (VPN) de 100,%. Os resultados encontram-se na tabela 6.

TABELA 6: DESEMPENHO DA RM PULMONAR EM COMPARAÇÃO À TCAR NA AVALIAÇÃO DA DIP NOS PACIENTES COM ES

DADOS	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	ACURÁCIA	VPP	VPN
	100%	60%	91,7%	90,5%	100%
VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.					

FONTE: a Autora

5.2.2 Desempenho da RM pulmonar nos pacientes com ES e na amostra de indivíduos saudáveis

Em uma análise secundária, para avaliar o desempenho da RM pulmonar frente à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES e nos indivíduos saudáveis, obtivemos para a RM pulmonar: sensibilidade de 100%; especificidade de 68,4%; acurácia de 84,2%; VPP de 92,3%; VPN de 100%.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos o desempenho da RM pulmonar frente à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES e em uma amostra de indivíduos saudáveis. Partimos da hipótese de que o aumento da quantidade de células inflamatórias nos pulmões devido à doença pulmonar em atividade ocasiona um aumento da quantidade de prótons de hidrogênio capaz de gerar um aumento do sinal em T2 no exame de RM pulmonar. Uma vez que a RM é um exame sem radiação e que pode ser repetido com mínimo risco no contexto de

uma doença de elevada morbidade e mortalidade pulmonar, estabelecer sua utilidade na detecção da DIP nos pacientes com ES nos pareceu válido.

Na análise do parênquima pulmonar na DIP, a TCAR é o exame de escolha e o mais utilizado (padrão-ouro). Apresenta inúmeras vantagens como: maior disponibilidade, maior rapidez na sua execução e alta resolução espacial. Contudo, utiliza radiação ionizante (SANTOS et al, 2011)

Nos últimos anos podemos encontrar alguns poucos estudos que descrevem a utilização da RM pulmonar para investigação da DIP nas colagenoses. A maioria dos trabalhos está limitada ao campo da pesquisa, ainda sem aplicação na prática diária (OHNO et al, 2013; OHNO et al, 2014; LIU et al, 2014). Entretanto, no campo da ES, Pingitore e colaboradores descreveram a identificação de acometimento miocárdico e pulmonar por meio da RM em um paciente assintomático com ES, que possibilitou tratamento específico e recuperação do paciente (PINGITORE et al, 2013).

São pontos positivos da RM pulmonar: ausência de radiação ionizante, obtenção de imagens multiplanares e sensibilidade ao fluxo sanguíneo (HOCHBERGER et al, 2012; SANTOS et al, 2011). Na avaliação da DIP soma-se o fato de que não é requisito a utilização de contraste à base de gadolínio, cujo depósito tecidual mesmo em indivíduos saudáveis vem sendo demonstrado (HUCKLE JE et al, 2016).

Na avaliação do parênquima pulmonar a RM tem sua aplicação ainda restrita devido a fatores como: maior custo, menor disponibilidade para realização do exame, menor resolução espacial e maior tempo para obtenção das imagens quando comparada à TCAR; necessidade de RM de alto campo (1,5 Tesla) para análise do parênquima pulmonar; artefatos de movimento causados pela respiração, circulação e movimentos cardíacos; e perda de sinal induzida por suscetibilidade magnética na borda entre a parede e o gás alveolar (HOCHBERGER et al, 2012).

Na análise dos pacientes do estudo, observamos uma maior prevalência do anticorpo anti-topoisomerase-I, um importante preditor de fibrose pulmonar e fator de mau prognóstico da DIP na ES. Este achado é condizente com a elevada prevalência de DIP e com as alterações nas PFP encontradas no estudo; contrasta, no entanto, com o número pequeno de pacientes com fibrose pulmonar diagnosticada pela radiografia simples de tórax. Esta

constatação ratifica o conceito de que a radiografia simples de tórax é um exame pouco sensível para avaliação da DIP na ES, devendo a TCAR ser realizada para este fim (CAPPELLI et al, 2015).

O desempenho da RM pulmonar frente à TCAR na avaliação da DIP nos pacientes com ES foi satisfatório. A elevada sensibilidade encontrada (100%) é relevante por se tratar de uma doença grave, onde resultados falso-negativos expõem o paciente em risco por não permitirem o diagnóstico e a possibilidade do tratamento apropriado. De forma semelhante, o elevado VPN para a RM pulmonar (100%), embora deva ser avaliado com cautela por ter sido calculado a partir de um número pequeno de pacientes, é significativo, pois confere à RM pulmonar a capacidade de inferir ausência de inflamação do parênquima pulmonar quando seu resultado é negativo.

No presente estudo, identificamos casos nos pacientes (n=2) e nos indivíduos sadios (n=4) de aumento do sinal em T2 apesar de exame normal de TCAR. Consideramos que estes achados ocorreram por artefatos de suscetibilidade magnética, inerentes ao exame de RM pulmonar.

São várias as limitações deste trabalho. Primeiro, a população de pacientes é pequena e restrita a um único centro de pesquisa, permitindo um estudo de validação apenas preliminar. Segundo, o escore de atividade do EUSTAR utilizado no estudo não é validado para o português, o que pode ter dificultado a sua aplicação e resultado na pequena porcentagem (16,7%) de pacientes classificados como portadores de doença em atividade, o que não se espera para um centro terciário de referência em atendimento de ES como o Hospital de Clínicas da UFPR. Terceiro, os laudos dos exames foram fornecidos por um único examinador e este não estava cego em relação aos resultados do exame de comparação (TCAR e RM pulmonar).

Os pontos fortes do estudo foram: a pesquisa de população de pacientes com ES definida por critérios amplamente aceitos; avaliação de pacientes de um serviço de referência no tratamento de ES e em seguimento há vários anos; realização do exame de RM pulmonar em um centro de excelência em imagens, com tecnologia de última geração e profissionais experientes; adequada concordância entre o exame testado (RM pulmonar) e o exame padrão-ouro (TCAR); a nosso ver, trata-se de um trabalho inédito de pesquisa da RM pulmonar na ES.

Novos estudos envolvendo um maior número de pacientes e de centros especializados serão importantes para ampliar a análise dos dados.

7 CONCLUSÕES

Nesta casuística de 24 pacientes com ES avaliados no Hospital de Clínicas da UFPR, concluímos que:

- O exame de RM pulmonar apresentou adequado desempenho frente à TCAR para avaliação da DIP nos pacientes com ES.

REFERÊNCIAS

- ALLANORE Y, MEUNE C, KAHAN A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. **Rheumatology**. 2008;47 Suppl 5:v51-3.
- BELLOLI EA, BECKFORD R, HADLEY R, FLAHERTY KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. **Respirology** (Carlton, Vic). 2016;21(2):259-68.
- BOUROS D, WELLS AU, NICHOLSON AG, COLBY TV, POLYCHRONOPOULOS V, PANTELIDIS P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. **American journal of respiratory and critical care medicine**. 2002;165(12):1581-6.
- BUSSONE G, MOUTHON L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Autoimmunity reviews**. 2011;10(5):248-55.
- CAPOBIANCO J, GRIMBERG A, THOMPSON BM, ANTUNES VB, JASINOWODOLINSKI D, MEIRELLES GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**. 2012;32(1):33-50.
- CAPPELLI S, BELLANDO RANDONE S, CAMICIOTTOLI G, DE PAULIS A, GUIDUCCI S, MATUCCI-CERINIC M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? **European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society**. 2015;24(137):411-9.
- CHRISTMANN RB, WELLS AU, CAPELOZZI VL, SILVER RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. **Seminars in arthritis and rheumatism**. 2010;40(3):241-9.
- DE LAURETIS A, SESTINI P, PANTELIDIS P, HOYLES R, HANSELL DM, GOH NS, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. **J Rheumatol**. 2013;40(4):435-46.

DENTON CP, KHANNA D. Systemic sclerosis. **Lancet** (London, England). 2017.

ELHAI M, MEUNE C, BOUBAYA M, AVOUAC J, HACHULLA E, BALBIR-GURMAN A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. **Annals of the rheumatic diseases**. 2017;76(11):1897-905.

GOH NS, DESAI SR, VEERARAGHAVAN S, HANSELL DM, COPLEY SJ, MAHER TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. **American journal of respiratory and critical care medicine**. 2008;177(11):1248-54.

GOH NS, DESAI SR, ANAGNOSTOPOULOS C, HANSELL DM, HOYLES RK, SATO H, et al. Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. **The European respiratory journal**. 2011;38(1):184-90.

HACHULLA AL, LAUNAY D, GAXOTTE V, DE GROOTE P, LAMBLIN N, DEVOS P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. **Annals of the rheumatic diseases**. 2009;68(12):1878-84.

HOCHHEGGER B, MARCHIORI E, IRION K, SOUZA AS, JR., VOLKART J, RUBIN AS. Magnetic resonance of the lung: a step forward in the study of lung disease. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. 2012;38(1):105-15.

HUCKLE JE, ALTUN E, JAY M, SEMELKA RC. Gadolinium deposition in humans: when did we learn that gadolinium was deposited in vivo? **Investigative Radiology**. 2016;51(4):236-40.

KIM EA, LEE KS, JOHKOH T, KIM TS, SUH GY, KWON OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**. 2002;22 Spec No:S151-65.

KING TE, JR., 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. **The New England journal of medicine**. 2014;370(22):2083-92.

KUMAR S, SINGH J, RATTAN S, DIMARINO AJ, COHEN S, JIMENEZ SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**. 2017;45(7):883-98.

LAMBLIN C, BERGOIN C, SAELENS T, WALLAERT B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. **The European respiratory journal Supplement**. 2001;32:69s-80s.

LIU Z, ARAKI T, OKAJIMA Y, ALBERT M, HATABU H. Pulmonary hyperpolarized noble gas MRI: recent advances and perspectives in clinical application. **European journal of radiology**. 2014;83(7):1282-91.

MORALES-CARDENAS A, PEREZ-MADRID C, ARIAS L, OJEDA P, MAHECHA MP, ROJAS-VILLARRAGA A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. **Autoimmunity reviews**. 2016;15(11):1094-108.

MINK SN, MAYCHER B. Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. **Current opinion in pulmonary medicine**. 2012;18(5):530-4.

MULLER CDE S, PAIVA EDOS S, AZEVEDO VF, RADOMINSKI SC, LIMA FILHO JH. Autoantibody profile and clinical correlation in a group of patients with systemic sclerosis in southern Brazil. **Revista brasileira de reumatologia**. 2011;51(4):314-8, 23-4.

OHNO Y, NISHIO M, KOYAMA H, TAKENAKA D, TAKAHASHI M, YOSHIKAWA T, et al. Pulmonary MR imaging with ultra-short TEs: utility for disease severity assessment of connective tissue disease patients. **European journal of radiology**. 2013;82(8):1359-65.

OHNO Y, NISHIO M, KOYAMA H, YOSHIKAWA T, MATSUMOTO S, SEKI S, et al. Oxygen-enhanced MRI for patients with connective tissue diseases: comparison with thin-section CT of capability for pulmonary functional and

disease severity assessment. **European journal of radiology**. 2014;83(2):391-7.

POOLEY RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.** 2005;25(4):1087-99.

PINGITORE A, GUIDUCCI S, CONFORTI ML, DE MARCHI D, GARGANI L, MOGGI-PIGNONE A, et al. Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid. **Rheumatology** (Oxford, England). 2013;52(10):1920-1.

Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the **American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee**. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(5):581-90.

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. **American journal of respiratory and critical care medicine**. 2011;183(6):788-824.

RANDONE SB, GUIDUCCI S, CERINIC MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. **Best practice & research Clinical rheumatology**. 2008;22(2):339-50.

RICHELDI L, DU BOIS RM, RAGHU G, AZUMA A, BROWN KK, COSTABEL U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. **The New England journal of medicine**. 2014;370(22):2071-82.

SAMPAIO-BARROS PD, BORTOLUZZO AB, MARANGONI RG, ROCHA LF, DEL RIO AP, SAMARA AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. **J Rheumatol**. 2012;39(10):1971-8.

SANTOS MK, ELIAS J, JR., MAUAD FM, MUGLIA VF, Trad CS. Magnetic resonance imaging of the chest: current and new applications, with an emphasis on pulmonology. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicação**

oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2011;37(2):242-58.

SOLOMON JJ, FISCHER A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: **A Focused Review.** **Journal of intensive care medicine.** 2015;30(7):392-400.

STEEN VD, GRAHAM G, CONTE C, OWENS G, MEDSGER TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. **Arthritis and rheumatism.** 1992;35(7):765-70.

STEEN VD, MEDSGER TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. **Annals of the rheumatic diseases.** 2007;66(7):940-4.

TABAJ GC, FERNANDEZ CF, SABBAGH E, LESLIE KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review. **Respirology** (Carlton, Vic). 2015;20(6):873-83.

TASHKIN DP, ELASHOFF R, CLEMENTS PJ, GOLDIN J, ROTH MD, FURST DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. **The New England journal of medicine.** 2006;354(25):2655-66.

TRAVIS WD, COSTABEL U, HANSELL DM, KING TE, JR., 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. **American journal of respiratory and critical care medicine.** 2013;188(6):733-48.

TRAVIS WD, MATSUI K, MOSS J, FERRANS VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. **The American journal of surgical pathology.** 2000;24(1):19-33.

TSUCHIYA Y, FISCHER A, SOLOMON JJ, LYNCH DA. Connective Tissue Disease-related Thoracic Disease. **Clinics in chest medicine.** 2015;36(2):283-97, ix.

VALENTINI G, DELLA ROSSA A, BOMBARDIERI S, BENCIVELLI W, SILMAN AJ, D'ANGELO S, et al. European multicentre study to define disease activity

criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. **Annals of the rheumatic diseases**. 2001;60(6):592-8.

VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J, JOHNSON SR, BARON M, TYNDALL A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and rheumatism**. 2013;65(11):2737-47.

WALKER JG, FRITZLER MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. **Current opinion in rheumatology**. 2007;19(6):580-91.

WALKER UA, TYNDALL A, CZIRJAK L, DENTON C, FARGE-BANCEL D, KOWAL-BIELECKA O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. **Annals of the rheumatic diseases**. 2007;66(6):754-63.

WALLACE B, VUMMIDI D, KHANNA D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. **Current opinion in rheumatology**. 2016;28(3):236-45.

WELLS AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Presse medicale** (Paris, France : 1983). 2014;43(10 Pt 2):e329-43.

WELLS AU, MARGARITOPOULOS GA, ANTONIOU KM, DENTON C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Seminars in respiratory and critical care medicine**. 2014;35(2):213-21.

WIGLEY FM, FLAVAHAN NA. Raynaud's Phenomenon. **The New England journal of medicine**. 2016;375(6):556-65.

WOODWORTH TG, SULIMAN YA, FURST DE, CLEMENTS P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. **Nature Reviews. Nephrology**. 2016;12(11):678-691.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, médicos pesquisadores do serviço de reumatologia e radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o senhor(a), paciente do ambulatório de esclerose sistêmica, a participar de um estudo que se chama **“Exame de ressonância nuclear magnética do pulmão para avaliação de doença do interstício pulmonar na esclerose sistêmica”** (exame para investigar uma possível alteração provocada no tecido do pulmão pela esclerose sistêmica).

O objetivo desta pesquisa é avaliar se o exame de ressonância magnética do pulmão é útil para detectar alterações iniciais (precoces) de inflamação do tecido do pulmão que podem ocorrer na esclerose sistêmica. Sabe-se que quanto mais cedo detectada a inflamação no pulmão, maiores são as chances de tratamento.

Caso você participe da pesquisa, será necessário o comparecimento regular às consultas, que serão agendadas conforme a rotina habitual do ambulatório. Os exames solicitados serão os mesmos que o senhor(a) já faz atualmente, acrescentando-se o exame de ressonância nuclear magnética do pulmão. Este exame será feito no DAPI (Diagnóstico Avançado Por Imagem), centro especializado na realização de exames complementares como radiografias, tomografias e ressonância magnética, localizado em Curitiba na Rua Brigadeiro Franco, 122, no bairro Mercês, fone 3250-3000. Para realizar este exame o senhor(a) não terá nenhum custo. O exame realizado (ressonância magnética do pulmão) será analisado pelos mesmos médicos que atualmente analisam os seus resultados da tomografia do pulmão no Hospital de Clínicas da UFPR.

Para o exame de ressonância magnética do pulmão, poderá ser necessário o uso de material de contraste endovenoso (injetado na veia do braço), para permitir ao médico a visualização das alterações existentes no tecido do pulmão. É possível que o senhor(a) experimente algum desconforto, principalmente relacionado à agulhada.

Um dos riscos relacionado ao estudo é a ocorrência de alergia após a administração do contraste na veia do braço. Para diminuir a possibilidade de isso ocorrer, o senhor(a) sempre será questionado(a) quanto à história de alergia ao contraste, ou a qualquer outra substância, antes da realização do exame. No caso de o senhor(a) já ter apresentado anteriormente quadro de alergia ao contraste, ele não será administrado.

Com essa pesquisa espera-se identificar de forma precoce (no início) a presença de inflamação no pulmão. Dessa forma, será possível iniciar o tratamento também mais rapidamente, com chance de melhores resultados. Espera-se que você possa ser diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, além de contribuir para o avanço científico.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Os pesquisadores responsáveis por este estudo (Dra. Carolina Müller, médica reumatologista, assistente do ambulatório de esclerose sistêmica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná) poderão ser contatados (telefone 9602-3812) para esclarecer eventuais dúvidas que o(a) Sr(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (orientador da pesquisa, Dr. Dante Luiz Escuissato, do serviço de radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito de forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que problemas como agendamento de consultas e exames decorrentes do estudo serão tratados no ambulatório de esclerose sistêmica do serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Eu, _____, li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema dos relacionados à realização do exame proposto no trabalho.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do sujeito de pesquisa ou responsável legal)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE

Local e data

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

ANEXO II

EUSTAR ACTIVITY SCORE

EUSTAR ACTIVITY SCORE

Parameter	Score *	Assessment
Modified Rodnan skin score > 14	1	Assessment of skin thickness on a scale from 0 (normal thickness) to 3+ (severe thickness) at 17 anatomic areas (values from 0 – 51).
Scleredema	0.5	Increase in soft tissue mass (particularly at the fingers) due to dermal imbibition and abolishment of skin contours and skin folds.
Skin	2	The patient states “worsened” in response to the physician's question “Did your skin manifestations change during the last month ?”
Digital necrosis	0.5	Active digital ulcers ranging from small infarcts of the digital tips to digital gangrene
Vascular	0.5	The patient states “worsened” in response to the physician's question “Did your blood flow manifestation change during the last month ? ”
Arthritis **	0.5	Symmetric swelling and tenderness of the peripheral joints
DLCO***	0.5	DLCO less than 80% of the predicted values evaluated by the single breath method
Heart/Lung	2	The patient states “worsened” in response to the physician's question “Did your cardiopulmonary manifestations change during the last month ?”
ESR > 30	1.5	Westergreen method
Hypocomplementemia	1	Either low C3 or low C4 by whatever method (nephelometry, double radial immuno-diffusion)

* * The disease is considered active if the sum of the scores of detected items is ≥ 3

** Articular and/or periarticular inflammatory process due to deposition of subcutaneous hydroxyapatite crystals are excluded.

***Carbon monoxide diffusing capacity.

ANEXO III
AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

ESTATÍSTICA

1. Avaliação da homogeneidade dos grupos Estudo e dos indivíduos sadios quanto à idade e sexo

Grupo	Idade (anos)						Valor de p*
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
Estudo	24	49,6	52	26	72	12,0	
Sadios	14	28,8	28	18	40	6,8	<0,001

*Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$

Sexo	Grupo	
	Estudo	Sadios
Feminino	23	8
	95,8%	57,1%
Masculino	1	6
	4,2%	42,9%
Total	24	14

Valor de p: 0,006 (teste exato de Fisher, $p < 0,05$)

2. Comparação dos grupos em relação aos resultados TCAR

TCAR	Grupo	
	Estudo	Sadios
Com vidro fosco	19	0
	79,2%	0,0%
Sem vidro fosco	5	14
	20,8%	100,0%
Total	24	14

Valor de p: <0,001 (teste exato de Fisher, $p < 0,05$)

3. Comparação dos grupos em relação aos resultados da RM pulmonar

RM pulmonar	Grupo	
	Estudo	Sadios
Com aumento de sinal em T2	21	4
	87,5%	28,6%
Sem aumento de sinal em T2	3	10
	12,5%	71,4%
Total	24	14

Valor de p: <0,001 (teste exato de Fisher, $p < 0,05$)

4. Avaliação da qualidade da RM na predição de alteração na TCAR

Grupo Estudo:

RM	TC		Total
	Com vidro fosco	Sem vidro fosco	
Com aumento de sinal em T2	19 100% (sensib)	2 40%	21
Sem aumento de sinal em T2	0 0%	3 60% (especif)	3
Total	19	5	24

Estudo e Sadios:

RM	TC		Total
	Com vidro fosco	Sem vidro fosco	
Com aumento de sinal em T2	19 100% (sensib)	6 31,6%	25
Sem aumento de sinal em T2	0 0%	13 68,4% (especif)	13
Total	19	19	38

ANEXO IV
DADOS CLÍNICOS,
DE AUTOANTICORPOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES
DOS PACIENTES DO ESTUDO

DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES DO ESTUDO

Nome	Idade	Genero	Raça	Tempo doença	ACR	Classif	Doença ativa	Rodnan	Raynaud	Úlcera digital	Sinovite
CCS	37	F	branca	2,0	P	CL	N	6	P	P	N
EBA	40	F	branca	1,0	P	sobrep	N	8	P	N	P
IAH	38	F	branca	6,0	P	CL	N	14	P	N	N
LAA	61	F	branca	21,0	P	CL	N	11	P	P	N
MLS	57	F	parda	6,0	P	CL	N	6	P	N	N
MMVT	61	F	branca	6,0	P	D	N	22	P	N	N
MPC	63	F	branca	27,0	P	CL	N	5	P	P	N
NCC	44	F	parda	4,0	P	sobrep	N	14	P	N	P
RFM	42	F	branca	19,0	P	D	N	18	P	N	N
SBN	62	F	branca	7,0	P	CL	N	1	N	N	N
SBM	34	F	parda	4,0	P	D	N	6	P	N	N
RADZ	33	F	parda	1,0	P	CL	N	8	P	N	N
IG	72	F	branca	10,0	P	CL	P	19	P	N	N
MCF	54	F	branca	2,0	P	CL	P	16	P	N	P
MCAM	63	F	branca	5,0	P	CL	N	17	P	P	N
MLK	59	F	branca	1,0	P	CL	N	16	P	N	N
OM	53	M	branca	7,0	P	CL	N	9	P	N	N
NPB	45	F	parda	18,0	P	CL	N	12	P	P	N
MM	51	F	branca	4,0	P	CL	N	5	P	N	N
CM	52	F	branca	3,0	P	D	N	11	P	N	N
LBS	34	F	branca	6,0	P	sobrep	N	10	P	P	N
VRC	26	F	branca	2,0	P	D	P	31	P	P	N
DMB	52	F	branca	0,0	P	D	P	20	P	P	N
ILC	57	F	branca	3,0	P	CL	N	11	P	N	N

Nome	Contraturas articulares	Atrito fricção	Fraqueza	Atrofia	Esof.	Estômago	Intestino	Hipertensão	Crise renal	Dispneia	Palpitações
CCS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EBA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IAH	P	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
LAA	P	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N
MLS	N	N	N	N	P	P	N	N	N	P	N
MMVT	N	N	N	N	P	P	N	P	N	P	N
MPC	P	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
NCC	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
RFM	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	N
SBN	N	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N
SBM	N	N	N	N	N	P	P	P	N	P	P
RADZ	N	N	P	N	P	N	N	N	N	N	N
IG	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N
MCF	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P
MCAM	N	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N
MLK	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
OM	N	N	N	N	P	N	P	N	N	N	N
NPB	N	N	N	N	P	N	N	N	N	P	N
MM	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
CM	P	N	P	N	N	P	P	P	N	N	N
LBS	P	N	N	N	P	N	N	P	N	P	N
VRC	N	N	N	N	P	P	N	N	N	P	N
DMB	N	N	N	N	N	N	P	N	N	N	N
ILC	N	N	N	N	P	P	N	N	N	N	N

DADOS DE AUTOANTICORPOS DOS PACIENTES DO ESTUDO

FAN	AntiCentromero	Scl 70	anti-RNA pol III
N	N	N	N
P	N	P	P
P	N	P	N
P	N	P	N
P	N	P	N
N	N	N	P
P	N	N	P
P	N	P	N
P	P	N	P
P	N	P	P
P	N	N	N
P	N	P	N
P	P	N	N
P	N	N	N
P	N	P	N
P	N	N	N
P	P	N	N
N	N	N	P
P	P	N	N
P	N	P	P
P	N	P	N
	N	N	N

DADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES DOS PACIENTES DO ESTUDO

Nome	Prot fase aguda	proteinúria	Elev. CK	Bloqueios de Cond	Função Diast	Fração Ej	Fibrose Rx	Defeito restritivo	HP
CCS	P	N	N	P	N	N	P	P	N
EBA	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IAH	P	N	N	N	P	N	P	P	N
LAA	N	N	N	N	P	N	P	N	P
MLS	N	N	N	N	N	N	N	N	N
MMVT	P	N	P	P	P	P	P	P	P
MPC	P	N	N	N	P	N	N	N	N
NCC	P	N	N	N	N	N	P	N	N
RFM	N	N	N	N	N	N	N	N	P
SBN	P	N	N	N	P	N	N	P	N
SBM	P	N	N	N	N	N	P	P	P
RADZ	N	N	N	N	N	N	N	P	N
IG	P	N	N	N	P	N	P	P	P
MCF	P	N	N	N	N	N	P	N	N
MCAM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
MLK	N	N	N	N	N	N	P	N	N
OM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
NPB	N	N	N	N	N	N	N	N	N
MM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
CM	N	P	N	N	N	N	N	N	P
LBS	N	N	N	N	N	N	N	P	N
VRC	N	N	N	N	N	N	N	N	P
DMB	P	N	N	-	-	-	N	P	-
ILC	P	N	N	N	P	N	N	N	N

ANEXO V
DADOS DE TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO E DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PULMONAR DOS PACIENTES DO ESTUDO E DA AMOSTRA DE
INDIVÍDUOS SADIOS

**DADOS DE TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO E DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PULMONAR DOS PACIENTES DO ESTUDO**

pacientes	idade	Sexo	vidro fosco	senal em T2
NPB	45	F	S	S
SBD	34	F	S	S
RFM	42	F	N	S
CM	52	F	N	N
MCM	63	F	S	S
ILC	57	F	S	S
DMB	52	F	S	S
EBA	40	F	S	S
IG	72	F	S	S
NCC	44	F	S	S
LBSD	34	F	S	S
VRC	26	F	S	S
MM	51	F	N	S
OM	53	M	N	N
MPC	63	F	S	S
MLK	59	F	S	S
IAH	38	F	S	S
MMVT	61	F	S	S
SBN	62	F	S	S
CCS	37	F	N	N
MCF	54	F	S	S
LAA	61	F	S	S
RADZ	33	F	S	S
MLS	57	F	S	S

**DADOS DE TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO E DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PULMONAR DOS INDIVÍDUOS SADIOS DO ESTUDO**

sadios	idade	sexo	vidro fosco	senal em T2
PJB	35	M	N	N
CS	23	F	N	N
KCS	18	F	N	N
SASF	28	F	N	N
ACG	25	F	N	S
LB	39	F	N	S
RSM	20	M	N	S
EPS	30	M	N	N
FUMS	27	F	N	N
FCAAJ	37	M	N	N
RSP	29	M	N	N
ANC	40	F	N	N
AMA	28	F	N	S
BSM	24	M	N	N

ANEXO VI
ARTIGO PUBLICADO

ARTIGO PUBLICADO

REV BRAS REUMATOL. 2017;57(5):419-424

REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Original article

Pulmonary magnetic resonance imaging is similar to chest tomography in detecting inflammation in patients with systemic sclerosis



Carolina de Souza Müller^{a,*}, Danny Warszawiak^b, Eduardo dos Santos Paiva^c, Dante Luiz Escuissato^d

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Hospital de Clínicas, Ambulatório de Esclerose Sistêmica, Curitiba, PR, Brazil

^b Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brazil

^c Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia, Curitiba, PR, Brazil

^d Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Radiologia, Curitiba, PR, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 February 2015

Accepted 22 December 2016

Available online 18 March 2017

Keywords:

Systemic sclerosis

Magnetic resonance

Computed tomography

ABSTRACT

Interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) are prevalent complications of systemic sclerosis (SSc) and are currently the leading causes of death related to the disease. The accurate recognition of these conditions is therefore of utmost importance for patient management.

A study was carried out with 24 SSc patients being followed at the Rheumatology Department of the Hospital de Clínicas of Universidade Federal do Paraná (UFPR) and 14 healthy volunteers, with the objective of evaluating the usefulness of lung magnetic resonance imaging (MRI) when assessing ILD in SS patients. The results obtained with lung MRI were compared to those obtained by computed tomography (CT) of the chest, currently considered the examination of choice when investigating ILD in SS patients.

The assessed population was predominantly composed of women with a mean age of 50 years, limited cutaneous SS, and a disease duration of approximately 7 years. In most cases, there was agreement between the findings on chest CT and lung MRI. Considering it is a radiation-free examination and capable of accurately identifying areas of lung tissue inflammatory involvement, lung MRI showed to be a useful examination, and further studies are needed to assess whether there is an advantage in using lung MRI instead of chest CT when assessing ILD activity in SS patients.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail: carolinasdesmuller@yahoo.com.br (C.S. Müller).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.001>

2255-5021/© 2017 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ressonância magnética pulmonar é semelhante à tomografia de tórax para detectar inflamação em pacientes com esclerose sistêmica

R E S U M O

Palavras-chave:
Esclerose sistêmica
Ressonância magnética
Tomografia computadorizada

A doença intersticial pulmonar (DIP) e a hipertensão arterial pulmonar (HAP) são complicações prevalentes na esclerose sistêmica (ES) e constituem atualmente as principais causas de morte relacionadas à doença. O reconhecimento preciso dessas condições é, portanto, de fundamental importância no manejo dos pacientes.

Fez-se um estudo com 24 pacientes com ES em acompanhamento no serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e 14 voluntários saudáveis com objetivo de avaliar a utilidade do exame de ressonância magnética (RM) do pulmão na avaliação da DIP em pacientes com ES. Os resultados obtidos com a RM pulmonar foram comparados com os obtidos na tomografia computadorizada (TC) de tórax, exame atualmente considerado de eleição na investigação da DIP em pacientes com ES.

A população avaliada era predominantemente composta por mulheres com idade média de 50 anos, ES cutânea limitada e tempo de doença de aproximadamente sete anos. Na maioria dos casos, houve concordância entre os achados na TC de tórax e RM do pulmão. Em se tratando de um exame isento de radiação e capaz de identificar com adequada precisão áreas de acometimento inflamatório do tecido pulmonar, a RM do pulmão revelou um exame útil. São necessários mais estudos para avaliar se há vantagem da RM do pulmão sobre a TC de tórax na avaliação da atividade da DIP em pacientes com ES.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease of unknown origin and worldwide distribution that predominantly affects women in the third or fourth decades of life, which is characterized by fibrosis of the skin and internal organs, vasculopathy and immune dysregulation.^{1,2}

SSc has high morbidity and mortality, with pulmonary involvement in the form of interstitial lung disease (ILD) and/or pulmonary arterial hypertension (PAH) being the main cause of death in this disease.^{3,4}

ILD is a fairly common complication of SSc, present in approximately 50% of patients with diffuse cutaneous SSc and in up to a quarter of patients with limited cutaneous SSc.^{5,6} In SSc, the most frequent pattern of interstitial lung involvement is nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), characterized by the presence of ground-glass opacity, representing inflammatory involvement of lung tissue (alveolitis), and traction bronchiectasis and bronchiolectasis, which correspond to pulmonary parenchymal fibrosis. In NSIP, pulmonary involvement predominantly affects the lower lobes, is bilateral and symmetrical, and commonly shows an adequate response to immunosuppressants.^{3,7}

Therefore, as the treatment of ILD in SSc involves the use of immunosuppressants, these should be initiated early during disease evolution, i.e., in pre-fibrotic stages, in cases with inflammatory involvement (alveolitis) of the lung parenchyma. Likewise, it is plausible to consider that the immunosuppressive treatment, which is not free of complications and side effects, should only be maintained as long as there is an inflammatory substrate which it can act upon.

Several methods are available for the evaluation of ILD in SSc, with chest CT being the one most commonly used test

(the "gold standard"). It is a fast, widely available examination and its high resolution allows an excellent analysis of the lung parenchyma when compared, for instance, to a plain chest X-ray. However, in comparison to the latter, it involves a much higher dose of radiation.⁸

Complementing the chest CT findings, pulmonary function tests, including spirometry, lung volume determination, carbon monoxide diffusion capacity measurement and the 6-minute walking test are also performed in the ILD investigation.

To identify areas of pulmonary inflammation, magnetic resonance imaging (MRI) presents as a promising examination.⁹⁻¹¹ Regarding the examination technique, one can identify, according to the tissue characteristics (hydrogen proton organization, response to the magnetic field and the radiofrequency stimulus), relaxation times T1, T2 and density of hydrogen protons (DP), with these being the parameters that yield image brightness or signal. By choosing the parameters of each sequence, it is possible to weight the image in T1, T2 and other types of sequence, allowing the differentiation between normal and pathological tissues. Commonly, there is an increase in T2 signal in pathological processes.¹² In pulmonary MRI, the low density of protons, which generates a low-density signal, and multiple air-tissue interfaces (susceptibility artifact), as well as movement artifacts (respiratory, cardiac, and vascular), are great challenges.¹³ However, MRI is a non-invasive, relatively high-resolution, ionizing radiation-free examination.

However, in the field of SSc, few studies have reported on MRI use for the evaluation of ILD, which is more commonly used to analyze cardiac involvement in the disease.¹⁴ The theoretical basis for performing MRI in the assessment of ILD in patients with SSc would be the increase in the number of

inflammatory cells in the lungs, resulting in an increase in the number of protons, with a consequent signal increase in the T2 images at the MRI examination. In summary, we consider there is a role for pulmonary MRI when differentiating pulmonary parenchyma active disease with ground-glass opacity (increase in T2-weighted images) from non-active disease, with fibrosis only (absence of signal increase in T2 images).

Therefore, the aim of this study is to evaluate the usefulness of pulmonary MRI in the identification of inflammation areas in the pulmonary parenchyma in patients with ILD and SSC.

Material and methods

A cross-sectional study was carried out at the Rheumatology Department of Hospital de Clínicas of UFPR, which assessed 24 patients with a diagnosis of SSC and 14 healthy volunteers (convenience sampling) that comprised the control group. The inclusion criteria were: patients should be 18 years of age or older and have a diagnosis of SSC according to the 1980 ACR criteria.¹⁵ The following were excluded from the study: patients who were unable to undergo pulmonary MRI, such as patients with a cardiac pacemaker or hearing aid; smokers; patients with irregular appointment and/or scheduled examination attendance; patients who refused to sign the study consent form.

The patients were submitted to routine laboratory tests and evaluated for SSC activity at each visit to the outpatient clinic (intervals of 3–5 months), according to the EUSTAR (Eular Scleroderma Trials and Research) criteria. Using the latter, scores are assigned according to parameters of cutaneous, vascular, articular, and cardiopulmonary involvement, as well as complementary tests, and the disease is considered active if the sum of the scores is ≥ 3 .¹⁶ All patients were submitted to high-resolution chest CT, pulmonary function tests and echocardiography every year. In addition to the usual outpatient follow-up, the patients in the study were referred for lung magnetic resonance imaging (Siemens Magnetom Avanto 1.5T – Erlangen, Germany), in a specialized medical center. T2-weighted images with respiratory synchronization were used. The date of the lung MRI was coincident with that of the lung CT. Both tests were analyzed by the same investigator (DW), who was not blinded to the results of the comparison method. The research project was approved by the Research Ethics Committee and CONEP (CAAE number: 03691412.4.0000.0096).

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation or percentage (%). To evaluate the agreement between the tests, Cohen's Kappa, general agreement, positive and negative agreement indices were used. Statistical analysis was performed using the statistical software JMP 7.0[®], SAS Institute, Inc., Cary, NC.

Results

Lung MRI was performed in 24 SSC patients and 14 healthy volunteers, who constituted the control group (Table 1). Patients were predominantly female (95.8%), with a mean age of

Table 1 – Clinical data of patients and control group.

Data	Patients (n = 24)	Controls (n = 14)
Female gender, n (%)	23 (95.8)	8 (57.1)
Age in years, mean (\pm SD)	49.6 (12)	28.8 (6.8)
Disease duration in years, mean (\pm SD)	6.9 (7.1)	–
Limited cutaneous SSC (%)	62.5	–
Diffuse cutaneous SSC (%)	25.0	–
Overlapping disease (%)	12.5	–
Active disease (%)	16.7	–

49.6 \pm 12 years and disease duration (estimated from the first symptom other than Raynaud's phenomenon) of 6.9 \pm 7.1 years. The majority had limited cutaneous SSC (62.5%) and less than one fifth of the patients had active disease according to the EUSTAR activity score. Two patients had overlapped disease with rheumatoid arthritis and one patient with juvenile idiopathic arthritis.

When assessing patients and controls submitted to chest CT and chest MRI, it was possible to verify that the findings by both techniques were very similar. Among the SSC patients (n = 24), 79.2% (n = 19) had ground-glass opacity areas on chest CT, of which 100% had lung MRI with increased T2-weighted signals in the areas corresponding to the ground-glass opacity findings. Of the remaining 5 patients with chest CT with no evidence of ground-glass opacity, 3 had normal lung MRI results and 2 patients had MRI with areas of increased T2-weighted signals (Figs. 1 and 2).

As the primary endpoint of the study, we evaluated the performance of chest MRI versus chest CT (the "gold standard") in the assessment of ILD. In this analysis, restricted to patients, we obtained for MRI: sensitivity of 100% (82.35–100); Specificity of 60% (14.66–94.73); Positive likelihood ratio of 2.50 (0.85–7.31); Negative likelihood ratio of 0; Positive predictive value of 90.5% (69.62–98.83); Negative predictive value of 100% (29.24–100). The results are shown in Table 2.

In a secondary analysis, regarding how lung MRI would behave in the control group, the presence of ground-glass opacity was used as the "gold standard" in the chest CT, attaining 100% of sensitivity for the MRI (82.35–100); Specificity of 71.43% (41.90–91.00); Positive likelihood ratio of 3.50 (1.53–8.00); Negative likelihood ratio of 0; Positive predictive value of 82.61% (61.22–95.05); Negative predictive value of 100% (69.15–100).

In the analysis of agreement between the tests, Cohen's Kappa was 0.704 (CI: 0.328–1.0) and the overall agreement was 91%. The positive agreement was 100% and the negative agreement was 60%.

Discussion

Pulmonary interstitial involvement and PAH in SSC are currently the main causes of disease-related mortality, so early recognition is critical to provide appropriate therapy and achieve increased survival. Pingitore et al. described the identification of myocardial and pulmonary involvement through MRI assessment in an asymptomatic patient with

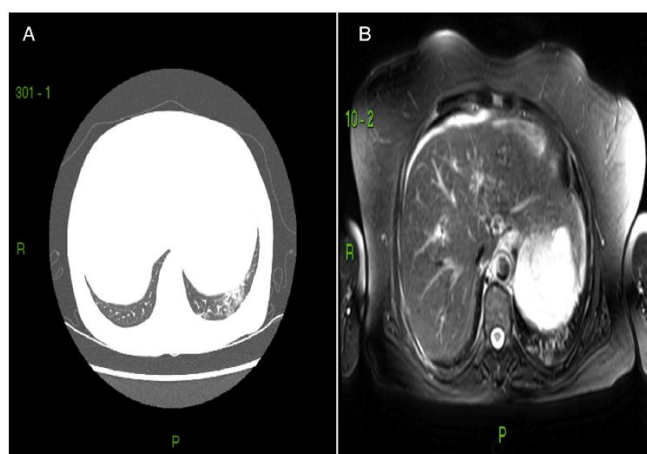


Fig. 1 - Respectively, chest CT and chest MRI of patient with SSc. A, shows ground-glass attenuation area in the lower lobe of the left lung; B, shows an area of T2 increase in the corresponding area.

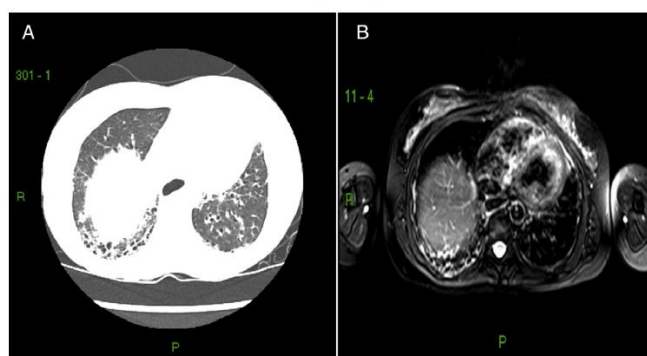


Fig. 2 - Respectively, chest CT and chest MRI of patient with SSc. A shows an area of reticular infiltrate in the lower lobe of the right lung, with traction bronchiectasis and minimal ground-glass attenuation areas; B, shows an increase in T2 signal in the corresponding area.

scleroderma, which allowed specific treatment and patient recovery.¹⁷

In the case of Collagen vascular diseases, SSc is the prototype of the most characteristic pulmonary involvement.

Establishing the usefulness of chest MRI assessment in the detection of ILD in these patients is of utmost importance, as the examination does not require radiation use and can be repeated with minimal risk.

Table 2 - Chest MRI performance compared to chest CT in the assessment of ILD.

Data	Sensitivity	Specificity	LR+	LR-	PPV	NPV
	100%	60%	2.50	0	90.5%	100%

MRI, magnetic resonance imaging; CT, chest tomography; ILD, interstitial lung disease; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

MR imaging is an extremely useful screening tool for diseases involving a variety of structures, such as the chest wall, pleura, heart, and mediastinum. In several situations, it is shown as an equivalent or superior examination when compared to chest CT, as for instance, in the evaluation of primary chest wall tumors, paraspinal masses and in the evaluation of local tumor extension. Its positive points are the absence of ionizing radiation, an excellent contrast resolution between the normal and pathological tissues, obtaining multiplanar images and sensitivity to blood flow.

When the use of contrast medium for MRI is required, gadolinium-based agents are commonly used, which allows an examination with greater sensitivity when compared to contrast-enhanced CT and has a lower incidence of adverse reactions and complications. When assessing the pulmonary parenchyma, however, the MRI use is still restricted, due to several factors, such as the lower spatial resolution and a longer time for image acquisition when compared to chest CT, movement artifacts caused by breathing and cardiac movements, low amount of signal-generating hydrogen protons due to the presence of air in the airways and loss of signal induced by magnetic susceptibility at the border between the wall and the alveolar gas. In recent years, however, MRI assessment of the lungs has significantly advanced, with new equipment, techniques that allow faster image detection and new contrast agents, such as inhaled hyperpolarized gases that allow increased signal and excellent spatial resolution of the pulmonary parenchyma images.^{9,13,18}

In the present study, we evaluated the usefulness of chest MRI in identifying inflammation areas of the pulmonary parenchyma in the presence of ILD in SSc patients, compared with chest CT findings. The agreement between the tests was high, which was corroborated by the kappa values and agreement indices. We found that the lung MRI showed a sensitivity of 100% in the assessment of ILD and 100% in relation to chest CT. These are significant data, because this is a severe disease, where false-negative results will cause serious harm to the patient. The specificity of 60% of the lung MRI compared to chest CT and of 71.43% in the assessment of ILD is reasonable. In the "false-positive" cases, in which chest CT did not disclose a ground-glass opacity pattern, but the lung MRI showed an increased T2-weighted signal (n=2), it would be possible to question whether the MRI was superior to the CT in detecting alveolitis inflammation in the initial form. However, the analysis of the control group demonstrated a higher number of "false positives", which does not corroborate the hypothesis.

As study limitations, we can mention the fact that the examinations were performed by a single examiner and the examiner was not blinded to the results of the examination comparison (CT and MRI). The small sample size and the single research center are also emphasized. New studies with a larger sample size and specialized centers will be important to broaden the data analysis.

In patients with SSc, chest MRI has good sensitivity when compared to chest CT and may add useful information to the assessment of ILD activity.

- disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:904-5.
17. Pingitore A, Guiducci S, Conforti ML, De Marchi D, Gargani L, Moggi-Pignone A, et al. Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid. *Rheumatology (Oxford, England).* 2013;52:1920-1.
 18. Semelka RC, Cem Balci N, Wilber KP, Fisher LL, Brown MA, Gomez-Caminero A, et al. Breath-hold 3D gradient-echo MR imaging of the lung parenchyma: evaluation of reproducibility of image quality in normals and preliminary observations in patients with disease. *J Magn Reson Imaging: JMRI.* 2000;11:195-200.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Walker UA, Tyndall A, Czirkak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754-63.
2. Muller Cde S, Paiva Edos S, Azevedo VF, Radominski SC, Lima Filho JH. Autoantibody profile and clinical correlation in a group of patients with systemic sclerosis in southern Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:314-8, 323-4.
3. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasinowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics.* 2012;32:33-50.
4. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:69s-80s.
5. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J.* 2010;35:112-7.
6. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest.* 2008;134:601-5.
7. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics.* 2002;22. Spec No.: S151-65.
8. McCollough CH. To scan or not to scan: consideration of medical benefit in the justification of CT scanning. *Health Phys.* 2016;110:287-90.
9. Hochhegger B, Marchiori E, Irion K, Souza AS Jr, Volkart J, Rubin AS. Magnetic resonance of the lung: a step forward in the study of lung disease. *J Bras Pneumol.* 2012;38:105-15.
10. Hopkins SR, Levin DL, Emami K, Kadlecik S, Yu J, Ishii M, et al. Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102:1244-54.
11. Ley-Zaporozhan J, Molinari F, Risse F, Puderbach M, Schenk JP, Kopp-Schneider A, et al. Repeatability and reproducibility of quantitative whole-lung perfusion magnetic resonance imaging. *J Thorac Imaging.* 2011;26:230-9.
12. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics.* 2005;25:1087-99.
13. Santos MK, Elias J Jr, Mauad FM, Muglia VF, Trad CS. Magnetic resonance imaging of the chest: current and new applications, with an emphasis on pulmonology. *J Bras Pneumol.* 2011;37:242-58.
14. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1878-84.
15. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90.
16. Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define