



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA MADALENA LEMOS MAIA

***IMPORTÂNCIA DO ESTUDO FUNCIONAL
RESPIRATÓRIO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA
ESCLEROSE SISTÉMICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTORA CLÁUDIA CHAVES LOUREIRO**

MARÇO/2013

**IMPORTÂNCIA DO ESTUDO FUNCIONAL RESPIRATÓRIO NO DIAGNÓSTICO
PRECOCE DA ESCLEROSE SISTÉMICA**

Maria Madalena Lemos Maia¹

Cláudia Catarina Ferreira Chaves Loureiro²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: lmaia18@hotmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MÉTODOS.....	8
DISCUSSÃO.....	9
Importância do diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica	9
Como fazer o diagnóstico do envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica	11
Provas funcionais respiratórias no diagnóstico precoce e monitorização do envolvimento pulmonar da esclerose sistêmica.....	12
Espirometria e Pletismografia corporal.....	13
Capacidade de difusão pulmonar.....	15
Capacidade de exercício físico	18
Saturação sanguínea de oxigênio.....	23
Óxido nítrico do ar exalado.....	25
Monitorização do envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica. Provas funcionais respiratórias e outros testes.....	28
CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

LISTA DE ABREVIATURAS

CANO – concentração alveolar do óxido nítrico exalado

CPT – capacidade pulmonar total

CVF – capacidade vital forçada

DIP – doença intersticial pulmonar

DIP-ES – doença intersticial pulmonar relacionada com a esclerose sistémica

DLCO – capacidade de difusão do monóxido de carbono

DLCO/VA – capacidade de difusão do monóxido de carbono dividida pelo volume alveolar

DLNO – capacidade de difusão do óxido nítrico

D6MM – distância percorrida durante seis minutos de marcha

ES – esclerose sistémica

FeNO – fração de óxido nítrico no ar exalado

HAP – hipertensão arterial pulmonar

HAP-ES – hipertensão arterial pulmonar relacionada com a esclerose sistémica

HP – hipertensão pulmonar

HP-ES – hipertensão pulmonar relacionada com a esclerose sistémica

LBA – lavado bronco-alveolar

PECP – prova de exercício cardiopulmonar

PFR – provas funcionais respiratórias

P6MM – prova dos seis minutos de marcha

StO₂ – saturação de oxigénio

TC – tomografia computadorizada

TC-AR – tomografia computadorizada de alta resolução

VEMS – volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

O envolvimento pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na esclerose sistêmica. É provável que o tratamento efetivo das complicações pulmonares na esclerose sistêmica dependa do diagnóstico precoce. As provas funcionais respiratórias são usadas na avaliação do envolvimento pulmonar, mas questiona-se o seu valor clínico na esclerose sistêmica. O objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica foi esclarecer a importância do diagnóstico precoce do dano pulmonar na esclerose sistêmica e o papel do estudo funcional respiratório nesse contexto.

Fez-se uma pesquisa na Pubmed para artigos publicados do ano 2000 até ao presente.

A revisão efetuada destacou a importância do diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar da esclerose sistêmica. Apesar da melhor estratégia de diagnóstico e monitorização do envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica permanecer controversa, as provas funcionais respiratórias fornecem informação clinicamente útil nessa investigação, devendo ser feitas a todos os doentes diagnosticados com esclerose sistêmica. São necessários mais estudos nesta área de forma a esclarecer a validade de alguns dos testes de avaliação pulmonar, e seus parâmetros, na estratificação do risco, diagnóstico precoce e monitorização do envolvimento pulmonar.

Palavras-Chave: Esclerose sistêmica, Hipertensão pulmonar, Doença intersticial pulmonar, Diagnóstico precoce, Provas funcionais respiratórias.

ABSTRACT

Pulmonary involvement in systemic sclerosis is the leading cause of disease-related morbidity and mortality. It appears likely that effective treatment of pulmonary complications related to systemic sclerosis is dependent upon early detection. Pulmonary function tests are used to evaluate pulmonary complications but questions remain concerning its clinical significance in systemic sclerosis. The aim of this review was to clarify the significance of the early detection of lung damage in systemic sclerosis and to evaluate the role of pulmonary function tests in that context.

A Pubmed search for articles published from 2000 to present was conducted.

This review emphasized the importance of early diagnosis of lung involvement related to systemic sclerosis. Although the best way for diagnosis and monitoring remains controversial, pulmonary function testing provide clinically useful information in that investigation and, therefore, it should be performed in every newly diagnosed patient with systemic sclerosis. More studies are needed in this area to clarify the validity of some of these pulmonary function tests, and its parameters, in risk stratification, early diagnosis and management of lung involvement.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension, Interstitial lung disease, Early diagnosis, Respiratory function tests.

INTRODUÇÃO

A esclerose sistémica (ES) é uma doença autoimune rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por um processo inflamatório severo com fibrose da pele e órgãos internos, e lesão microvascular.¹ Trata-se de uma doença heterogénea, podendo classificar-se, quanto ao envolvimento cutâneo, em ES limitada ou difusa.² Qualquer das formas de ES tem potencial para o envolvimento sistémico,³ e o envolvimento de órgãos internos pode preceder a sua manifestação clínica.⁴ No passado, iniciava-se essa investigação quando os doentes se tornavam sintomáticos e, por essa razão, o diagnóstico era mais tardio. A abordagem atual que envolve a avaliação regular de todos os doentes com ES,⁵ teve tradução na diminuição da mortalidade associada às complicações específicas de órgão.^{5,6} Com a melhoria da abordagem da crise renal esclerodérmica, a patologia pulmonar substituiu a patologia renal como principal causa de morbidade e mortalidade na ES,⁷ sendo o envolvimento pulmonar frequente.^{5,8,9} A hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a doença intersticial pulmonar (DIP) são as principais síndromes pulmonares,^{1,3} que podem ocorrer isoladamente ou de forma combinada, agravando ainda mais o prognóstico.¹⁰

A DIP relacionada com a ES (DIP-ES) é a manifestação da doença mais comum.¹ É heterogénea a nível da severidade, dissociando-se do envolvimento cutâneo.^{6,11-13} A DIP progressiva é mais frequente na ES difusa,¹² mas pode acompanhar a ES limitada ou mesmo a ES sem envolvimento cutâneo.¹³ Pode cursar com compromisso estável da função pulmonar, desenvolver-se de forma lentamente progressiva¹⁴ ou ser rapidamente progressiva, com declínio acelerado da função pulmonar¹⁵ e de pior prognóstico.¹⁴ A diminuição da função pulmonar é mais provável nos primeiros 4 a 6 anos após a manifestação da ES.¹¹

A HAP relacionada com a ES (HAP-ES) é particularmente agressiva,^{16,17} mantendo-se com prognóstico pior relativamente à HAP idiopática¹⁸ e à HAP associada a outras doenças

do tecido conjuntivo. Relata-se uma sobrevivência muito baixa,¹⁶ com taxa estimada a 3 anos de 50%.¹⁸

Apesar de geralmente considerada complicação tardia da ES limitada (10-15 anos após a manifestação da ES),¹² estudos recentes têm relatado a sua ocorrência mais precoce no curso da doença, sendo diagnosticada nos 5 anos seguintes à primeira manifestação que não o fenómeno de Raynaud, em aproximadamente 50% dos doentes.¹⁹

Assim, todos os doentes com ES estão em risco de desenvolver DIP-ES¹¹ e PAH-ES,¹⁹ e é difícil prever a progressão do envolvimento pulmonar.^{11,19}

Com as novas terapêuticas disponíveis, houve melhoria da qualidade de vida e da sobrevida⁵ mas, mesmo assim, as terapêuticas atuais parecem não ter efeito satisfatório quer na HAP-ES,^{6,16,20} quer na DIP-ES.^{11,21,22}

A deteção do envolvimento pulmonar num estágio precoce da doença surge atualmente como peça fundamental na abordagem da ES, com o objetivo de modificar o curso da patologia pulmonar, através da instituição de terapêutica adequada.^{5,11,23-25} As provas funcionais respiratórias (PFR) surgem na literatura como ferramentas de diagnóstico, monitorização e prognóstico no envolvimento pulmonar da ES.²⁶⁻²⁸

Este trabalho de revisão bibliográfica pretende abordar a importância do diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar na ES e o papel do estudo funcional respiratório a esse nível.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi efetuada para artigos publicados do ano 2000 até ao presente, na PubMed, introduzindo os termos de pesquisa: “scleroderma, systemic” [MeSH Terms], “lung diseases, interstitial” [MeSH Terms], “hypertension, pulmonary” [MeSH Terms] individualmente combinados com “early diagnosis” [MeSH Terms], “respiratory function tests” [MeSH Terms].

Os resumos dos artigos encontrados foram analisados, para selecionar aqueles com informação relativa ao tema pretendido. As referências bibliográficas dos artigos desta forma obtidos, também foram analisadas e os que tinham informação relevante para o tema também foram considerados. Apenas se consideraram artigos completos.

A utilidade e as limitações das PFR, e seus parâmetros, no diagnóstico precoce e monitorização do envolvimento pulmonar da ES, incluindo a DIP e a HAP, foram destacadas. A importância do diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar na ES também foi analisada.

DISCUSSÃO

Importância do diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica

O envolvimento pulmonar da ES pode cursar de forma assintomática até estádios avançados,^{13,25,29-31} com compromisso funcional respiratório severo devido à fibrose intersticial¹³ e insuficiência cardíaca.³ Apesar da possibilidade de diagnóstico precoce, o envolvimento pulmonar da ES é frequentemente identificado numa fase tardia,¹⁷ talvez pela baixa sensibilidade dos médicos para a fase pré-clínica, ou por atribuição dos sintomas precoces a outras condições subjacentes à ES.³¹

Tem-se discutido o valor da detecção do processo de doença pulmonar num estágio precoce ou pré-sintomático e o papel fundamental na abordagem da ES, com o objetivo de modificar o curso da DIP^{13,30,31} e da HAP,^{7,9,12,32} através da instituição de terapêutica atempada.^{17,19,23,33}

A evidência de benefício terapêutico na DIP-ES^{11,21} e HAP-ES^{20,23} destaca a importância do diagnóstico do envolvimento pulmonar.^{11,21,22,34} No entanto, é de notar que a detecção de DIP na ES, por si só, não faz parte das indicações para início da terapêutica,^{11,21,22,34,35} as quais permanecem incertas. Parece, contudo, que o estabelecimento do prognóstico tem papel central na sua abordagem.²¹ Os doentes com diagnóstico mais precoce de HAP-ES parecem ter maior benefício terapêutico,^{17,23} com melhor prognóstico,^{19,23,30,36} embora as taxas de mortalidade destes doentes com pressão arterial pulmonar pouco elevada aquando do diagnóstico permaneçam substancialmente mais altas que nos doentes com ES sem envolvimento de órgãos internos.³⁷ No entanto, são necessários mais estudos que esclareçam em que medida o diagnóstico precoce está associado a melhoria da sobrevivência.^{6,16,17,19}

A identificação dos doentes com maior risco de envolvimento pulmonar e o diagnóstico precoce com iniciação de terapêutica efetiva, são considerados componentes

essenciais da abordagem da ES,^{11,21-23,32-34} que se esperam melhorar as taxas de sobrevivência destes doentes.²³

Como fazer o diagnóstico do envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica

A melhor estratégia de diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar na ES permanece controversa.^{3,29}

Na doença pulmonar precoce, sintomas e achados alterados ao exame físico podem estar ausentes, ou ser inespecíficos e facilmente ignorados,^{1,3,13,25,29-31} impossibilitando um diagnóstico clínico precoce.^{13,25,29-31}

A radiografia de tórax é normal em estádios precoces de HAP-ES,^{25,31,38} não sendo também sensível na detecção precoce da DIP-ES.^{1,3} A utilidade do eletrocardiograma no diagnóstico de HAP é limitada, dado não ser específico e refletir com maior probabilidade hipertensão pulmonar (HP) estabelecida.^{23,25,38}

A cateterização cardíaca é o melhor método na detecção de HAP, e é necessária para o seu diagnóstico,³⁸ o qual exige pressão arterial pulmonar média superior ou igual a 25 mmHg com pressão capilar pulmonar em cunha inferior ou igual a 15 mmHg,¹ e para o estabelecimento da severidade da HAP, ajudando também a excluir outras causas de HAP.^{25,39,40} A HP relacionada com a ES (HP-ES) é multifatorial,^{32,38} sendo o diagnóstico de HAP de exclusão.^{9,25,29}

A tomografia computadorizada de alta resolução (TC-AR) é um exame sensível na detecção de DIP antes do aparecimento de sintomas, e dá informação prognóstica,^{11,34,35} sendo, hoje, o método de escolha na sua investigação.⁴¹

Dado a prevalência do envolvimento pulmonar ser alta na ES, esta população deve ser considerada de risco e, portanto, faz sentido abordagem para o seu diagnóstico precoce.^{11,16,17,19,21,23,34,35} Assim, é recomendado rastreio regular, quer da HAP^{17,19,23,25} quer da ILD,^{11,21,25,34,35} a todos os doentes, logo após diagnóstico de ES.^{21,42}

Provas funcionais respiratórias no diagnóstico precoce e monitorização do envolvimento pulmonar da esclerose sistêmica

A maioria dos doentes com ES tem compromisso funcional respiratório com diminuição da capacidade funcional.³⁴ As PFR são testes não-invasivos e não-dispendiosos, que avaliam a função respiratória²⁶ com papel importante na investigação de dispneia,¹¹ detetando alterações precoces na vasculatura e interstício pulmonar,²⁵ e na avaliação da severidade das complicações pulmonares.¹¹ Assim, são uma ferramenta importante na investigação e monitorização do envolvimento pulmonar na ES.²⁶

No envolvimento pulmonar da ES, as alterações nas PFR, muitas vezes, precedem os sintomas ou alterações na radiografia do tórax.^{1,3} Os volumes pulmonares, a complacência pulmonar estática e a capacidade de difusão pulmonar podem estar diminuídos e, como consequência, pode haver hipoxemia no repouso ou durante o exercício.^{26,43} Pode também haver redução na capacidade de exercício.⁴⁴⁻⁴⁹

Assim, a avaliação funcional respiratória faz parte do rastreio regular, tanto para a DIP como para a HAP, recomendado aos doentes com diagnóstico de ES.^{6,25-27,34,40,50}

Espirometria e Pletismografia corporal

A espirometria é um teste simples que permite medir volumes pulmonares estáticos no repouso – capacidade vital lenta, capacidade vital forçada (CVF) – e volumes dinâmicos – volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS) e curvas fluxo-volume, fornecendo parâmetros clinicamente relevantes do estágio funcional do doente.

A pletismografia corporal permite medir o volume residual e a capacidade pulmonar total (CPT), resistência da via aérea, resistência da via aérea específica, e volume de gás intratorácico no repouso, ajudando na compreensão do compromisso ventilatório do doente.²⁶

O padrão ventilatório restritivo é o achado anormal mais frequente na ES,^{26,50} o qual está associado a fibrose.^{26,34} Não é evidenciado diretamente por diminuição da capacidade vital, já que esta pode estar diminuída na doença pulmonar obstrutiva crónica e enfisema, devido a expansão do volume residual.²⁶ A DIP é melhor refletida por reduzida ou decrescente CVF e CPT,¹¹ embora muitos estudos usem apenas a CVF.³⁴ Na ausência de obstrução ou enfisema, e em laboratórios de confiança, a CVF é um marcador de padrão ventilatório restritivo.

A sensibilidade da complacência pulmonar estática para detetar DIP é baixa e não há evidência de fornecer informação clinicamente útil que supere a dada pela espirometria/pletismografia corporal e capacidade de difusão pulmonar, pelo que não se usa por rotina na avaliação de doentes com DIP-ES.²⁶

Na DIP, as perdas mais significativas de CVF ocorrem nos primeiros 4 a 6 anos do curso da ES.¹¹ A diminuição da CVF, em medições seriadas, tem sido ligada ao prognóstico, sendo útil na monitorização da doença.^{13,26,35} Um estudo retrospectivo, com 78 doentes com ES,⁵¹ mostrou que valores medidos nos 3 primeiros anos após a manifestação da doença, contrariamente aos obtidos mais tarde, eram preditores de deterioração da função pulmonar.

Os doentes com valores normais de CVF tinham baixo risco de desenvolver compromisso da função respiratória.

Um estudo transversal descritivo com 55 doentes com ES⁵² mostrou que CPT e CVF estão entre as medidas mais valorizáveis para avaliar a severidade da DIP-ES e que existe correlação entre declínio nos valores absolutos de CVF e CPT, e seus percentis, e severidade dos achados de DIP na TC-AR. A CVF e CPT têm sido correlacionadas com a extensão da fibrose na DIP-ES.^{13,35}

Função pulmonar mais severa, com piores valores de CVF e CPT, tem sido correlacionada com alveolite ativa,⁵³ mas achados no lavado bronco-alveolar (LBA) não se correlacionam com esses parâmetros, como mostrou estudo prospetivo com 330 doentes.⁵⁴

A detecção de HAP em doentes com evidência de doença pulmonar restritiva nas PFR, sugere que a HAP pode ser secundária a DIP.³⁴

Um estudo retrospectivo¹² comparou 106 doentes com HAP-ES com o mesmo número de doentes com ES sem HAP, para avaliar o papel das PFR em prever desenvolvimento de HAP, mostrando que, os parâmetros volumétricos respiratórios, como a CVF, não se apresentaram capazes de prever o desenvolvimento de HAP-ES.

Capacidade de difusão pulmonar

A capacidade de difusão, medida das trocas gasosas capilares, é por rotina medida como fator de transferência do monóxido de carbono (TLCO) ou capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) que, sendo modificada pela hemoglobina, deve incluir o valor hemoglobina-corrigido na descrição.

Em geral, é mais sensível na detecção de envolvimento pulmonar quando comparada com a CVF. É indicador de alveolite, compromisso ventilação-perfusão, envolvimento vascular e fibrose, quando avaliada juntamente com a espirometria e os volumes pulmonares.²⁶

Na ES com envolvimento pulmonar, tem-se relatado valores diminuídos de DLCO,^{11,18,43,50,55} com valor prognóstico^{18,19,35,43,56} e tem-se discutido o seu potencial valor no diagnóstico precoce de envolvimento pulmonar.^{12,33,55,57,58}

Um estudo retrospectivo⁵⁵ comparou PFR de 145 doentes com ES limitada com 24 doentes com fenómeno de Raynaud idiopático, investigando o valor da DLCO na distinção entre fenómeno de Raynaud primário e secundário. Comparando os doentes com ES limitada sem DIP, com os doentes com fenómeno de Raynaud idiopático, a ocorrência de prejuízo isolado da DLCO foi significativamente mais frequente nos primeiros. Assim sendo, a medição da DLCO poderia ser uma ferramenta útil no diagnóstico precoce de ES, sobretudo em doentes sem envolvimento cutâneo ou com fenómeno de Raynaud atípico, em combinação com a capilaroscopia e anticorpos anti-centrómero (dois critérios de ES limitada que têm prevalência similar à do compromisso da DLCO).

Na ES com envolvimento pulmonar, níveis reduzidos de DLCO podem dever-se a patologia vascular ou refletir doença parenquimatosa pulmonar.^{11,18,43,50,55}

Na DIP, pode haver valores diminuídos de DLCO,¹¹ relacionados com a extensão da fibrose na TC-AR.^{26,35}

Vários estudos^{12,33,36,57,58} têm avaliado o papel de um valor isolado de DLCO diminuída ou do seu declínio progressivo, como preditor de desenvolvimento de doença vascular.

Num estudo retrospectivo¹² que comparou 106 doentes com HAP-ES com o mesmo número de doentes com ES sem HAP, a diminuição da DLCO ao longo de 15 anos previu o desenvolvimento de HAP isolada em doentes com ES limitada. Assim, a DLCO pode estar marcadamente mais baixa muitos anos antes do diagnóstico de HAP-ES, período durante o qual vai diminuindo progressivamente. Entretanto, noutro estudo retrospectivo com 145 doentes,⁵⁵ os valores de DLCO não refletiram o tempo de evolução da doença ou a idade à data do diagnóstico.

Apesar da diminuição da DLCO poder predizer o desenvolvimento HAP na ES, nenhum valor de corte capaz de excluir a possibilidade de HAP foi já definido.⁵⁸

Num estudo prospetivo com 137 doentes⁵⁸ encontrou-se fraca correlação entre DLCO e pressão arterial pulmonar média medida por ecocardiografia e noutro estudo prospetivo com 184 doentes com ES⁹ demonstrou-se que valores normais de DLCO não podem ser usados para excluir HAP, dado que nem todos os doentes com HAP apresentavam valores anormais de DLCO.

Um estudo caso controlo com pequena amostra de doentes com ES,⁵⁹ avaliou a difusão da membrana alvéolo-capilar e volume capilar sanguíneo. Os doentes com HAP-ES tinham percentagem de difusão da membrana alvéolo-capilar mais baixa que os doentes com ES sem HAP, mas não se encontrou qualquer correlação com parâmetros hemodinâmicos de HAP, resultados que não apoiaram papel diagnóstico desse parâmetro.

A combinação de volumes pulmonares relativamente bem preservados com DLCO muito baixa tem sido postulada como indicativa de presença de HP.²⁶ Quando DLCO e CVF diminuem aproximadamente na mesma extensão, a DLCO provavelmente reflete volume

ventilatório diminuído; quando a DLCO está desproporcionalmente diminuída relativamente à CVF, provavelmente reflete perda do leito vascular pulmonar para além de volume ventilatório reduzido.¹¹ Num estudo prospetivo com 49 doentes com ES,⁴⁰ encontrou-se correlação estatisticamente significativa entre pressão arterial pulmonar média medida por cateterização cardíaca e aumento do valor de CVF dividida pela DLCO. Um valor de CVF dividida pela DLCO superior ou igual a 1.4-1.8 pode indicar presença de HP.^{26,27}

Valor diminuído de DLCO dividida pelo volume alveolar (DLCO/VA) também é apontado como preditor de HAP na ES.^{39,60} Num estudo prospetivo com 101 doentes com ES,⁶⁰ o valor de DLCO/VA inferior a 60-70% do valor previsto foi preditor sensível e específico de desenvolvimento de HAP.

Uma nova abordagem para diferenciar atingimento alveolar de patologia vascular é a medição combinada da DLCO e capacidade de difusão do óxido nítrico (DLNO). Dados preliminares sugerem que a DLNO é menos dependente do fluxo sanguíneo pulmonar que a DLCO e, conseqüentemente, o valor de DLNO dividida pela DLCO é maior na doença vascular pulmonar comparativamente à doença parenquimatosa pulmonar difusa.²⁶

A diminuição do valor da DLCO, não sendo diagnóstica de HAP,¹² parece candidato de primeira linha na avaliação do risco do seu desenvolvimento, que permite a identificação dos doentes com ES que merecem avaliação mais aprofundada.⁶⁰

Capacidade de exercício físico

A dispneia e a intolerância ao exercício estão entre os sintomas mais comuns na ES,^{47,61,62} o que pode comprometer a realização de atividades da vida diária e a qualidade de vida dos doentes.⁴⁵ Daí a utilidade da avaliação por rotina da capacidade de exercício nos doentes com ES, de forma a avaliar a severidade do compromisso da capacidade funcional.^{45,47,61}

Dado o envolvimento multiorgânico da ES, não é fácil saber a causa da dispneia e intolerância ao exercício^{61,62} que, na ausência de envolvimento pulmonar, pode dever-se a fatores como o envolvimento vascular, muscular e articular da ES, ou a falta de treino físico. Pode também ser preditor de doença pulmonar oculta ou futura.^{44,45}

A prova de exercício cardiopulmonar (PECP) é o melhor método na avaliação da capacidade de exercício, ajudando a diferenciar a causa específica da sua limitação.⁶¹

É um exame complexo que fornece medida da capacidade de exercício e condição muscular, e pode ajudar a distinguir patologia cardíaca de doença muscular ou descompensação. Permite a medição da capacidade ventilatória, circulatória e de trocas gasosas, podendo ajudar a diferenciar patologia da vasculatura pulmonar de patologia do parênquima. Os equivalentes ventilatórios para o dióxido de carbono e oxigénio, o espaço morto ventilatório e a oximetria de pulso, são todos parâmetros que orientam o diagnóstico neste contexto.²⁶

Exige um nível de esforço máximo, o que pode não ser possível ou seguro em doentes debilitados,⁶¹ e o seu papel na avaliação dos doentes com ES, na prática clínica, necessita de maior exploração.⁴⁴

Um estudo caso-controlo⁴⁴ avaliou a capacidade de exercício de 46 doentes com ES, através da PECP, que revelou compromisso do consumo de oxigénio no pico de esforço,

correlacionado com a severidade do envolvimento cardiopulmonar e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Noutro estudo caso-controlo⁴⁵ comparou-se a capacidade de exercício, através da PECP, de 30 doentes com ES sem envolvimento pulmonar com 13 controlos saudáveis. O consumo de oxigénio no pico de esforço e o equivalente metabólico no pico de esforço estiveram significativamente reduzidos, tendo-se também verificado intervalo significativamente menor entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratório. Tal indicou algum grau de incapacidade no exercício, possivelmente relacionado com o metabolismo anaeróbio, não se confirmando a causa, podendo atribuir-se a sedentarismo ou ao envolvimento vascular na ES.

A prova dos seis minutos de marcha (P6MM) é uma alternativa prática e simples à PECP, na avaliação da capacidade de exercício.⁶¹ É segura, bem-tolerada, exequível e, contrariamente à PECP, reflete um nível submáximo de esforço, mais consistente com o nível de esforço exigido nas atividades físicas diárias.^{49,61,63} No entanto, a P6MM, ao avaliar a resposta global e integrada dos sistemas orgânicos envolvidos no exercício, não informa sobre a contribuição relativa de cada um desses sistemas, nem sobre o mecanismo da limitação do exercício.⁶³

Na P6MM, os parâmetros a registar são: distância percorrida durante seis minutos (D6MM), nível de esforço respiratório (Índice de Dispneia de Borg) e saturação de oxigénio (SatO₂) por oximetria de pulso.^{61,63}

Não se sabe, para finalidades clínicas, qual a melhor forma de expressar as alterações na D6MM. Geralmente, a P6MM expressa-se e analisa-se como variação absoluta da distância percorrida⁶⁴ mas, como variáveis demográficas e antropométricas interferem nos resultados,^{20,46,48,63} o seu uso na avaliação da capacidade de exercício pode não ser tão válido

como ajustando a D6MM a esses fatores acima referidos, ou exprimindo a D6MM como percentagem do valor previsto.^{20,61}

A D6MM foi validada como medida de resposta em ensaios clínicos na fibrose pulmonar idiopática e HAP idiopática, embora o seu uso na ES ainda não tenha sido completamente validado.^{64,65} É cada vez mais usada como ferramenta funcional para complementar dados fisiológicos das PFR na avaliação de rotina, tanto da DIP-ES,^{56,64} como da HAP-ES.⁶⁶

O seu valor no envolvimento pulmonar da ES tornou-se matéria de grande debate, permanecendo pouco claro.^{46,47,49,56,61,64,65,67}

Ainda não se determinou a diferença mínima clinicamente importante do teste na ES, ou seja, o nível de variação da D6MM que reflete alteração clínica significativa no estado do envolvimento pulmonar.^{20,66}

Vários estudos avaliaram a sua relação com parâmetros clínicos, em doentes com ES.^{46,47,49,56,67}

Num estudo coorte com 101 doentes com ES,⁴⁶ a D6MM não teve correlação com a duração da doença, mas teve moderada correlação negativa com a atividade da doença. Nesse estudo e num estudo prospetivo com 87 doentes com ES,⁶⁷ os valores de D6MM foram mais baixos na HAP-ES, com fraca correlação com parâmetros funcionais respiratórios como a CVF, DLCO, CPT, VEMS, e nenhuma correlação com a DLCO/VA.

Um estudo retrospectivo⁴⁷ comparou as limitações da P6MM em 80 doentes com ES relativamente a 48 com fibrose pulmonar idiopática. Embora a D6MM média não tenha diferido entre os grupos de doentes, as suas correlações variaram bastante. A correlação da D6MM com a CVF e DLCO (valores em percentagem do previsto), foi significativa na fibrose pulmonar idiopática, mas não foi significativa na ES.

Assim, as correlações entre D6MM e medidas de funcionamento cardiovascular e pulmonar na ES são fracas, quando presentes. Parece que a D6MM, sensível a doenças em múltiplos sistemas orgânicos, pode falhar na avaliação específica da patologia respiratória, relacionando-se com muitos outros fatores na ES, podendo não ser apropriada na avaliação de dano específico de órgão.^{46,47,56,61,64,65,67}

Num estudo coorte com 237 doentes com ES,³² comparou-se 2 subgrupos, um em risco de desenvolver HAP-ES e outro com HAP-ES confirmada, sendo que os resultados da P6MM não foram significativamente diferentes.

A D6MM tem sido correlacionada com a classe funcional da *New York Heart Association* modificada pela *World Health Organization* nos doentes com ES.^{46,48}

A D6MM, sozinha, não distingue entre doentes com DIP, com HAP, ou doentes sem envolvimento pulmonar clinicamente evidente.^{46,47}

Tem-se apontado possíveis fatores de confundimento que reduzem a D6MM, limitando o uso da P6MM na ES: doença muscular e osteoarticular, doença vascular periférica, envolvimento miocárdico primário, mau estado geral, descompensação, inflamação sistémica.^{47,49,56,67}

Tem-se investigado a utilidade da P6MM na estratificação do risco, diagnóstico precoce e monitorização, especificamente, da HAP-ES,^{61,67} e da DIP-ES,^{49,56,64} não estando ainda estabelecida.

Apesar de não ser diagnóstica, a P6MM pode dar uma medida da capacidade de exercício a ser usada como referência na monitorização posterior.²⁵ Correlacionando-se com medidas formais de qualidade de vida e estado funcional,^{63,64} a P6MM fornece um valorizável indicador de incapacidade devido à ES. A determinação da D6MM, embora não específica para uma determinada manifestação, parece ser relevante uma vez que se dirige a queixas importantes dos doentes.

Por isso, sugere-se a avaliação regular da capacidade de exercício através da P6MM nos doentes com ES.⁴⁶

Saturação sanguínea de oxigênio

A diminuição da SatO₂ tem valor prognóstico na ES.⁶⁸

Pode ser avaliada durante a P6MM, adicionando informação à D6MM na avaliação da função respiratória na ES.^{48,69} A D6MM e o declínio da SatO₂ durante a P6MM têm sido correlacionados,^{47,48,67} sendo possível que a SatO₂ seja mais sensível a alterações clínicas importantes do que a D6MM,^{47,48} como têm sugerido estudos na fibrose pulmonar idiopática.⁶⁵ Num estudo prospectivo com 110 doentes com ES,⁴⁸ a SatO₂ periférica pareceu ser um parâmetro funcional respiratório mais específico, dado que, contrariamente à D6MM, se correlacionou com a CVF (inferior a 80% do previsto) e com achados de fibrose na TC-AR. Similarmente, um estudo retrospectivo com 80 doentes com ES⁴⁷ e um estudo prospectivo com 87 doentes com ES,⁶⁷ encontraram correlação entre o declínio na SatO₂ durante a P6MM e a D6MM e CVF.

Contudo, o valor prognóstico da diminuição da SatO₂ periférica durante a P6MM ainda não está definido.⁶⁵ Entretanto, a sua medição antes e durante a PECP mostrou-se substituto válido da SatO₂ arterial, como marcador do estado clínico e prognóstico, num estudo retrospectivo com 83 doentes com DIP-ES.⁶⁸ Esse estudo mediu e comparou SatO₂, periféricas e arteriais, antes e durante a PECP, tendo a medição da SatO₂ periférica refletido adequadamente a SatO₂ arterial, tanto no repouso como no exercício máximo. Encontrou-se também relação da SatO₂ periférica com a capacidade de difusão pulmonar.

Na ES, pode haver compromisso da circulação sanguínea periférica e envolvimento cutâneo,^{65,68,70} o que pode impedir a correta interpretação dos valores de SatO₂ periférica^{68,70} e colocar desafios na obtenção não-invasiva de medidas precisas de oxigenação durante o exercício.^{65,70}

Num estudo retrospectivo com 19 doentes com ES,⁶² a SatO₂ medida em ambulatório por oxímetro aplicado no dedo, não se correlacionou com a obtida por gasometria durante a

PECP, talvez como resultado do espessamento cutâneo, e que também explicaria a elevada taxa de falsos-positivos de hipoxemia com a oximetria de pulso.

Assim, tem-se sugerido locais de medição alternativos,^{62,70} ou a realização de gasometria de confirmação no caso de suspeita de hipoxemia.⁶² Um estudo com 30 doentes com DIP-ES⁴⁹ mediu a SatO₂ periférica em diferentes locais, revelando diferença considerável nos valores obtidos. Neste estudo, os valores de SatO₂ obtidos por oximetria na testa correlacionaram-se com o VEMS e, contrariamente aos obtidos por oximetria no dedo ou lobo da orelha, com a CVF, DLCO e extensão da DIP na tomografia computadorizada (TC), sendo mais fiáveis.

Óxido nítrico do ar exalado

O óxido nítrico do ar exalado é um biomarcador de inflamação pulmonar⁷¹ e tem sido implicado na patogénese de doenças autoimunes como a ES.⁷²⁻⁷⁸ O óxido nítrico produzido nas vias aéreas inferiores pode ser avaliado de forma não invasiva através de medição da fração de óxido nítrico no ar exalado (FeNO), a qual reflete tanto a origem do óxido nítrico a nível alveolar como nas vias aéreas de condução.⁷¹⁻⁷⁸

Tem-se sugerido que pode ajudar no diagnóstico precoce das complicações pulmonares na ES, mas várias tentativas da sua medição levaram a resultados díspares.^{73,79}

Níveis aumentados de óxido nítrico podem dever-se a aumento da sua produção, devido a acumulação de células mononucleares nos alvéolos,⁷⁶ ou a diminuição da DLNO do espaço alveolar para o sangue, por espessamento da membrana alvéolo-capilar.^{72,76} Num estudo caso-controlado com 22 doentes com ES,⁷⁶ a DLCO esteve similarmente reduzida nos doentes com e sem alveolite, pelo que o aumento do óxido nítrico se relacionou mais com a alveolite que com a menor capacidade de difusão pulmonar.

Estudos casos-controlado com amostras pequenas relataram valores de FeNO significativamente superiores nos doentes com ES.^{73,78,79} Um estudo caso-controlado com 50 doentes com ES⁷³ relatou valores mais elevados nos doentes sem envolvimento pulmonar, e outro estudo com 47 doentes com ES⁷⁸ referiu valores superiores nos doentes com DIP-ES relativamente aos com HAP-ES.

Foi sugerido o seu papel como marcador precoce sensível de alveolite em doentes com ES, num estudo caso-controlado com 24 doentes com ES,⁷⁹ que relata valores elevados de FeNO nos doentes sem DIP evidente, clinicamente ou radiologicamente, que tinham inflamação subclínica suportada pelo aumento da celularidade do LBA, relativamente ao grupo controlo sem doença.

Vários estudos prospetivos^{72,74-77} decompuseram a FeNO no seu componente de origem alveolar (CA,NO) e no proveniente da zona de condução, para investigar melhor o papel do óxido nítrico exalado na ES. Assim, encontrou-se valores de CANO aumentados em doentes com ES^{72,74-77} e, de entre estes, significativamente maior nos doentes com DIP relativamente aos sem DIP. Por outro lado, encontrou-se valores de óxido nítrico proveniente da via aérea de condução significativamente mais baixos nos doentes com ES.^{72,74,75,77}

A utilidade na prática clínica da CANO no diagnóstico de DIP na ES foi também avaliada,^{72,74,75,77} revelando que a CANO se correlaciona diretamente com pontuações de fibrose na TC, parecendo ter relação com a severidade e extensão da DIP-ES.^{74,75,77} A CANO esteve inversamente correlacionada com parâmetros volumétricos pulmonares, como a CPT, e a DLCO, relacionando-se com declínio precoce e significativo da DLCO.^{72,74,75,77} Um dos estudos⁷⁵ definiu mesmo valores de corte de CANO a serem usados na determinação de probabilidade de DIP nos doentes com ES.

Assim, elevados valores de CA,NO, refletindo a inflamação alveolar e severidade da doença pulmonar, podem ser úteis no diagnóstico e monitorização da DIP-ES.^{74,75,77} Tiev *et al*⁷⁵ descreveram a CANO como um biomarcador de DIP, válido na ES que, não podendo substituir a TC-AR ou PFR na monitorização da DIP, tem potencial interesse na prática clínica como método de rastreio adicional, com aceitáveis níveis de sensibilidade e especificidade.

Noutro estudo prospetivo recente⁸⁰ com 34 doentes com ES precoce (duração inferior a 2 anos desde a primeira manifestação da doença) e 26 controlos saudáveis, os doentes com ES, com DIP ou sem DIP, tiveram valores de CANO aumentados. Os valores de CANO correlacionaram-se com a extensão do padrão vidro-fosco e reticulações na TC-AR, mas não com os parâmetros da espirometria. Assim, a CANO parece refletir inflamação pulmonar

independentemente da espirometria, devendo ser marcador de envolvimento pulmonar precoce.

O valor da CANO como marcador de alveolite foi avaliado num estudo caso-controlo recente com 22 doentes com ES e 15 controlos saudáveis.⁷⁶ A média dos valores de CANO foi mais elevada nos doentes com ES com alveolite, detetada através da avaliação do LBA. Os valores de FeNO, correlacionaram-se com o óxido nítrico proveniente das vias aéreas de condução, e foram comparáveis entre doentes com ES com e sem alveolite e controlos saudáveis, sendo consistente com a ideia de que o FeNO traduz mais aumento da produção de óxido nítrico nas vias respiratórias superiores que concentração alveolar de óxido nítrico. Neste estudo, o CANO foi mais sensível como marcador de alveolite que o padrão de opacidade em vidro fosco na TC-AR.

Assim, o aumento da CANO poderá ser usado como marcador de alveolite, útil no diagnóstico precoce e monitorização da DIP associada às doenças do tecido conjuntivo. Sendo uma medição não invasiva que traduz inflamação de todo o pulmão, tem vantagem relativamente ao LBA, o qual é obtido de forma invasiva e dá informação local. Como revés, a CANO não diferencia se a alveolite resulta de patologia autoimune ou de agentes infecciosos, não substituindo completamente o LBA.⁷⁶

Monitorização do envolvimento pulmonar na esclerose sistémica. Provas funcionais respiratórias e outros testes

A fibrose pulmonar é melhor detetada por TC-AR e melhor monitorizada com PFR, considerando-se significativa se houver alterações na TC-AR e evidência de compromisso respiratório nas PFR, com reduções substanciais na CVF e DLCO.³⁴ Na DIP-ES, TC-AR e PFR devem ter papéis complementares na avaliação da severidade da doença, compromisso funcional, decisão de iniciar a terapêutica e seguimento de doentes para determinar resposta ao tratamento.⁵²

A HP é melhor diagnosticada por cateterização cardíaca. No entanto, a sua realização, a intervalos regulares, para investigação da HAP, não é prática nem custo-efetiva.^{24,27,29,31,38} Por isso, na monitorização da HAP-ES são usados testes não-invasivos, mais práticos, como a P6MM, o ecocardiograma e as PFR.²⁷

A avaliação funcional respiratória faz parte do rastreio regular recomendado aos doentes com diagnóstico de ES, tanto para a DIP como HAP.^{6,25,27,34,40,50} Deve incluir espirometria e DLCO, no mínimo, com a pletismografia corporal e a medição da capacidade de exercício a melhorar significativamente a caracterização funcional dos doentes com ES.²⁶

Os exames não-invasivos de avaliação da HAP têm vários inconvenientes, com diferentes graus de sensibilidade e especificidade.^{39,40,58}

A ecocardiografia doppler e as PFR parecem ser adequadas na identificação de doentes com HAP avançada, mas há poucos dados que mostrem a fiabilidade destas técnicas em doentes com HAP-ES assintomáticos,^{31,58} não podendo ser usadas para excluir HP quando a probabilidade pré-teste é elevada.⁵⁸

Um estudo prospetivo com 49 doentes com ES⁴⁰ comparou a pressão arterial pulmonar obtida por cateterização cardíaca direita com a avaliação não-invasiva de HP, através da ecocardiografia doppler, ressonância magnética e PFR. De entre os exames não invasivos, a

ecocardiografia pareceu ser o mais fiável na avaliação dos doentes com suspeita de HP, atendendo à sua maior especificidade. As PFR tiveram maior sensibilidade e especificidade que a ressonância magnética.

A ecocardiografia doppler é o método de rastreio da HAP mais frequentemente usado.^{24,31,38}

Há falta de consenso acerca dos melhores testes de rastreio e da metodologia a ser usada. Ainda não está estabelecido um algoritmo de utilidade provada.³³ No entanto, há evidência de que a combinação de vários testes de rastreio permite identificar maior número de doentes com HAP-ES.^{33,39,40} A combinação dos testes não-invasivos, que individualmente têm um valor limitado na deteção de HAP dado a sua baixa sensibilidade,^{39,40} permite aumento do valor preditivo positivo.⁴⁰

Têm sido propostos vários algoritmos de avaliação da HAP baseados em exames não invasivos, nomeadamente o ecocardiograma, seguidos de cateterização cardíaca direita de confirmação.^{12,16,23,25,33,38-40,58,81}

Enquanto que rastreio regular de HAP é recomendado a todos os doentes com ES sintomáticos, há menos acordo quanto a rastreio de doentes assintomáticos.^{33,58}

Uns autores defendem o uso da ecocardiografia doppler em todos os doentes com ES, com sintomas ou não, para detetar os doentes que necessitam de uma avaliação mais aprofundada e os que necessitam de instituição de terapêutica para a HAP.^{31,82} Outros recomendam ecocardiograma anual nos doentes sintomáticos, devendo ponderar-se a sua realização nos assintomáticos.²³

Uma melhor estratificação do risco melhoraria a estratégia de rastreio,^{33,57} permitindo uma monitorização mais apertada dos doentes de maior risco, e instituição de terapêuticas mais agressivas, para prevenir a evolução da doença.⁵⁷

São relatados vários fatores de risco que devem levantar a suspeita de HAP: idade avançada aquando do diagnóstico,^{39,57} longa duração da doença,³⁹ idade tardia de apresentação da ES,³¹ ES limitada,^{25,37,39,57} sinais e sintomas de PAH,²⁵ pressão arterial pulmonar elevada na avaliação inicial, valor de DLCO inferior a 50% do previsto,^{25,57} diminuição rápida ou ampla dos valores de DLCO em medições seriadas sem evidência de DIP.^{12,25} O aumento do valor de “N-terminal pro-brain natriuretic peptide” também tem sido correlacionado com o desenvolvimento de HAP em doentes com ES.⁶⁰ Um estudo coorte com 1165 doentes com ES³⁹ encontrou 2 grupos de risco: um grupo de doentes com ES limitada, estágio avançado da doença e valor de DLCO/VA diminuído, em risco de PAH; outro grupo do sexo masculino, com ES difusa e valor de DLCO/VA diminuído, em risco de HP secundária a ILD.

No entanto, a falta de um padrão claro de fatores de risco indica necessidade de rastreio, assim como elevado grau de suspeição, para o diagnóstico precoce.²⁵ Por isso, alguns algoritmos indicam o rastreio regular e a realização de exames quando houver suspeita clínica.¹⁶ No entanto, o rastreio regular da HAP em doentes assintomáticos não está amplamente disponível.⁴²

Apesar de poder ser difícil a deteção de HAP-ES em estádios precoces,³³ é claramente possível diagnosticar muitos casos de HAP-ES quando os doentes estão no estágio II de classe funcional da *New York Heart Association*.²³ Há relatos que sem programa de rastreio, a maioria dos doentes estaria em classes funcionais avançadas aquando do diagnóstico, o que se associa a pior prognóstico.^{23,24}

Quanto à abordagem na investigação de DIP-ES, Fathi *et al.*¹¹ propuseram um algoritmo em que doentes de maior risco, devem ser avaliados regularmente com PFR (especialmente CVF e DLCO, como percentagens do valor previsto), além da história clínica

e exame físico geral. Apesar de vários exames poderem ser feitos, os autores consideram a TC-AR e o LBA como melhores a descobrir inflamação.

A biópsia pulmonar pode raramente estar indicada na investigação de DIP, e apenas na ausência de HAP, situação em que é contraindicada.²⁵

Quanto à monitorização da DIP-ES, é de ter em conta que a sua deteção, embora fundamental na abordagem da ES, não é por si só indicação para início da terapêutica.^{11,21,22,34,35}

A resposta ao tratamento é variável o que, associada ao mau prognóstico da DIP-ES e à toxicidade associada ao tratamento, tem levado à necessidade de identificar os doentes que mais provavelmente beneficiam com terapêutica,⁵³ havendo controvérsia, relativamente a quais os doentes devem ser tratados e qual o melhor momento para iniciar a terapêutica.^{11,22,35,83}

Um estudo retrospectivo com 158 doentes com ES⁸³ tentou encontrar preditores de resposta ao tratamento com ciclofosfamida. Neste estudo, os doentes com envolvimento pulmonar e cutâneo mais extensos, mostraram maior probabilidade de responder à terapêutica. Tinham maiores alterações a nível da função respiratória, maior percentagem de células inflamatórias no LBA, piores pontuações de incapacidade (Índice de Dispneia de Borg). Encontrou-se ainda ligação entre o risco de progressão da doença pulmonar e a probabilidade de resposta ao tratamento.

Assim, doentes com ES, com DIP mais severa e de progressão mais rápida, parecem ter mais benefícios com a terapêutica.⁸³

Tem-se investigado o valor da identificação de alveolite, usando TC e LBA, na identificação dos doentes com DIP-ES mais prováveis de beneficiar com o tratamento.^{11,54,84,85}

Dado que inflamação predominantemente reversível é rara nas biópsias e, o padrão de opacidade em vidro-fosco na TC é o padrão predominante, este pode não ser sinónimo de inflamação, mas antes de fibrose fina na ES.^{21,41} Um estudo retrospectivo com 90 doentes com ES⁸⁴ apoia essa ideia, mostrando que, a longo prazo, o padrão vidro-fosco parece evoluir para alterações reticulares fibróticas. Outro estudo prospetivo com 41 doentes⁸⁵ mostrou regressão do padrão vidro-fosco em apenas 2 doentes, apesar de terapêutica com corticóides e imunossuppressores. A ausência de opacidade em padrão vidro-fosco poderá sugerir que a DIP seria completamente reversível, sendo isso raro nos doentes com DIP-ES.²¹

Assim, o padrão vidro-fosco na TC não denota geralmente doença inflamatória reversível na ES e não é indicativo de alveolite.⁴¹

Quanto aos achados no LBA, um estudo prospetivo com 330 doentes com ES⁵⁴ mostrou correlação positiva entre neutrofilia no LBA e extensão da doença na TC-AR, não havendo, no entanto, relação com a mortalidade a longo prazo ou com a progressão da doença.

Num ensaio clínico duplamente cego, randomizado, controlado com 158 doentes com ES⁸⁶ não se provou relação entre inflamação no LBA e resposta à ciclofosfamida, mesmo tendo os doentes com inflamação no LBA pior fisiologia pulmonar.

Assim, não é claro o papel do LBA na abordagem dos doentes com DIP-ES, para além da exclusão de infeção tratável.¹¹ O LBA não refina a determinação prognóstica feita com PFR e TC e não adiciona informação aos achados da TC e parâmetros fisiológicos, como preditor de progressão ou resposta terapêutica.^{53,54}

Antoniou and Wells²¹ defendem que algoritmos de identificação de alveolite usando TC e LBA não são adequados e não identificam os doentes com DIP-ES mais prováveis de beneficiar com o tratamento.

Para além de evidências de recente progressão da DIP, é provável que o tratamento efetivo dependa de fatores como severidade da doença e curta duração da ES que, ao influenciar o prognóstico, influenciam portanto a decisão terapêutica. Os doentes que mais provavelmente irão necessitar de tratamento são: os com doença sistémica recentemente diagnosticada ou com doença de curta duração, os com doença mais severa e os com doença progressiva.³⁴

Assim, a melhor abordagem terapêutica parece depender de uma avaliação prognóstica correcta, que permanece central na monitorização da DIP, para seleccionar os doentes de maior risco que podem beneficiar com a terapêutica, com vista ao tratamento precoce.^{21,35,41}

A extensão das alterações reticulares na TC-AR de tórax (superior a 20% de envolvimento com infiltrados reticulares) e o impacto na função pulmonar (CVF inferior a 70% do valor previsto) constituem o melhor preditor da progressão da doença e mortalidade a longo prazo.³⁵

Goh *et al*³⁵ propuseram um sistema de estadiamento semi-quantitativo, com avaliação rápida com TC e valores de CVF integrados, para ultrapassar as dificuldades na pontuação formal da extensão da doença através de TC-AR na prática clínica. Se a extensão da DIP na TC-AR for inferior a 20%, classifica-se em “limitada”, e se superior a 20%, classifica-se em “extensa”; se tal distinção não pode ser facilmente feita através da TC, considera-se a CVF, classificando-se em “doença limitada” se este superior ou igual a 70% e em “doença extensa” se a CVF inferior a 70%. Trata-se de um algoritmo aplicável na prática clínica, que permitiu separação prognóstica mais apurada que com qualquer outra modalidade isolada. Tem-se defendido que este sistema de estadiamento deve ser adotado de forma a ser refinado assim que marcadores adicionais de prognóstico sejam validados.^{15,41}

A monitorização da ES com envolvimento pulmonar exige, então, uma abordagem multidisciplinar.³⁴

CONCLUSÃO

A identificação dos doentes com maior risco de envolvimento pulmonar e o diagnóstico precoce com início de terapêutica efetiva são elementos essenciais da abordagem da ES, que se esperam melhorar as taxas de sobrevivência dos doentes.

Faz sentido o rastreio regular do envolvimento pulmonar após o diagnóstico de ES. No entanto, a melhor estratégia de diagnóstico precoce e monitorização do envolvimento pulmonar permanece controversa.

A maioria dos doentes com ES tem compromisso funcional respiratório, o que pode comprometer a realização de atividades da vida diária e a sua qualidade de vida.

As PFR fornecem informação clinicamente útil na avaliação da função respiratória, com papel importante na investigação de dispneia, no diagnóstico precoce de alterações vasculares e intersticiais pulmonares, e avaliação da severidade das complicações pulmonares.

A avaliação regular da capacidade de exercício é útil na análise da severidade do compromisso funcional, fornecendo um valorizável indicador de incapacidade devido à ES. Apesar de não ser diagnóstica, a P6MM é segura, bem tolerada pelos doentes e pode dar uma medida da capacidade de exercício a ser usada na monitorização da ES.

A StO_2 é um parâmetro que pode ser avaliado no contexto da P6MM, adicionando informação na avaliação da função respiratória.

A espirometria é importante na avaliação da severidade e na monitorização da DIP, sobretudo associada à pletismografia, com o padrão ventilatório restritivo a ser o achado anormal mais frequente.

A capacidade de difusão pulmonar não tem valor diagnóstico preciso na ES. No entanto, a sua diminuição pode predizer o desenvolvimento de HAP na ES, sendo importante na estratificação do risco. Níveis reduzidos de DLCO podem refletir patologia vascular ou

parenquimatosa pulmonar e, avaliados juntamente com dados da espirometria, fornecem dados importantes na distinção de DIP de HAP.

O óxido nítrico do ar exalado tem sido sugerido como marcador de alveolite, com potencial no diagnóstico precoce e avaliação da severidade da DIP-ES, não podendo contudo substituir o BAL.

É necessário mais investigação nesta área que esclareça a validade de alguns dos testes de avaliação pulmonar, e seus parâmetros, na estratificação do risco, diagnóstico precoce e monitorização do envolvimento pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e3-e17.
2. Hant FN, Silver RM. Biomarkers of scleroderma lung disease: recent progress. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(1):44-50.
3. Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):104-16.
4. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):317-23.
5. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010;103(2):109-15.
6. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart.* 2006;92(7):926-32.
7. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-4.
8. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1831-9.
9. Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J.* 2009;39(10):682-91.

10. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):569-77.
11. Fathi N, Furst DE, Clements PJ. Management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: lessons from SLS and FAST. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(2):144-50.
12. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-22.
13. van der Kamp R, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis. *Neth J Med.* 2007;65(10):390-4.
14. De Santis M, Bosello S, La Torre G, Capuano A, Tolusso B, Pagliari G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res.* 2005;6:96.
15. Lal C, Strange C. Is systemic sclerosis interstitial lung disease slowly progressive? *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):142-3. PubMed PMID: 21537648.
16. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(12):1285-93.
17. York M, Farber HW. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):536-44.
18. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):3043-50.
19. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest.* 2009;136(5):1211-9.

20. Mathai SC, Hassoun PM. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(6):642-8.
21. Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(6):686-91.
22. Tan A, Denton CP, Mikhailidis DP, Seifalian AM. Recent advances in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): a review. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S66-74.
23. Hachulla E, Denton CP. Early intervention in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: an essential component of disease management. *Eur Respir Rev*. 2010;19(118):314-20.
24. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3792-800.
25. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J*. 2007;37(7):485-94.
26. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v65-7.
27. Chatterjee S. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):19-37.
28. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, Handler C, Wells AU, Denton CP, et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3531-9.
29. Mehta S, Little S. Screening for pulmonary hypertension in scleroderma: how and when to look? *J Rheumatol*. 2006;33(2):204-6.

30. Sergiacomi G, De Nardo D, Capria A, Manenti G, Fabiano S, Borzi M, et al. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *In vivo*. 2004;18(2):229-35.
31. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2125-32.
32. Hinchcliff M, Fischer A, Schioppa E, Steen VD, Investigators P. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2172-9.
33. Denton CP, Hachulla E. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis and implications for screening. *Eur Respir Rev*. 2011;20(122):270-6.
34. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii40-4.
35. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.
36. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1088-93.
37. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(4):453-9.

38. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, Sawaqed R, Machado RF, Patel AR, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(1):8-18.
39. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2290-8.
40. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol.* 2008;35(3):458-65.
41. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v59-61.
42. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii25-31.
43. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123(2):344-50.
44. Cuomo G, Santoriello C, Polverino F, Ruocco L, Valentini G, Polverino M. Impaired exercise performance in systemic sclerosis and its clinical correlations. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):330-5.
45. de Oliveira NC, dos Santos Sabbag LM, Ueno LM, de Souza RB, Borges CL, de Sa Pinto AL, et al. Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(6):458-61.

46. Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S53-9.
47. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(2):330-6.
48. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA, Jr., Marques-Neto JF, et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*. 2007;131(1):217-22.
49. Wilsher M, Good N, Hopkins R, Young P, Milne D, Gibson A, et al. The six-minute walk test using forehead oximetry is reliable in the assessment of scleroderma lung disease. *Respirology*. 2012;17(4):647-52.
50. Poormoghim H, Lakeh MM, Mohammadipour M, Talehy-Moineddin S, Sodagari F. Pulmonary survival study in 91 patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2011;31(12):1577-82.
51. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):598-602.
52. Gohari Moghadam K, Gharibdoost F, Parastandechehr G, Salehian P. Assessments of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Iran Med*. 2011;14(1):22-6.
53. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):91-8.
54. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated

interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2005-12.

55. Trad S, Huong du LT, Frances C, Wechsler B, Cacoub P, Costedoat N, et al. Impaired carbon monoxide diffusing capacity as a marker of limited systemic sclerosis. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):e80-6.

56. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):169-73.

57. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2006;33(2):269-74.

58. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(4):461-6.

59. Overbeek MJ, Groepenhoff H, Voskuyl AE, Smit EF, Peeters JW, Vonk-Noordegraaf A, et al. Membrane diffusion- and capillary blood volume measurements are not useful as screening tools for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case control study. *Respir Res.* 2008;9:68.

60. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):284-91.

61. Pamidi S, Mehta S. Six-minute walk test in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: are we counting what counts? *J Rheumatol.* 2009;36(2):216-8.

62. Walkey AJ, Jeong M, Alikhan M, Farber HW. Cardiopulmonary exercise testing with right-heart catheterization in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1871-7.
63. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009;39(8):495-501.
64. Impens AJ, Wangkaew S, Seibold JR. The 6-minute walk test in scleroderma--how measuring everything measures nothing. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v68-9.
65. Holland AE, Goh NS. The six-minute walk test in scleroderma: what should we measure and how should we measure it? *Respirology*. 2012;17(4):588-9.
66. Kowal-Bielecka O, Delcroix M, Vonk-Noordegraaf A, Hoeper MM, Naeije R. Outcome measures in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v39-41.
67. Schoindre Y, Meune C, Dinh-Xuan AT, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1481-5.
68. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, du Bois R, Keith R, Fischer A, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO₂) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO₂) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax*. 2009;64(7):626-30.
69. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Eur Respir J*. 2001;17(4):647-52.
70. Garg R, Verma S. Pulse oximetry in scleroderma patients: concerns. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(9):1303-4.

71. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasmann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010;138(3):682-92.
72. Girgis RE, Gugnani MK, Abrams J, Mayes MD. Partitioning of alveolar and conducting airway nitric oxide in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1587-91.
73. Malerba M, Radaeli A, Ragnoli B, Airo P, Corradi M, Ponticciello A, et al. Exhaled nitric oxide levels in systemic sclerosis with and without pulmonary involvement. *Chest*. 2007;132(2):575-80.
74. Tiev KP, Cabane J, Aubourg F, Kettaneh A, Ziani M, Mouthon L, et al. Severity of scleroderma lung disease is related to alveolar concentration of nitric oxide. *Eur Respir J*. 2007;30(1):26-30.
75. Tiev KP, Coste J, Ziani M, Aubourg F, Cabane J, Dinh-Xuan AT. Diagnostic value of exhaled nitric oxide to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(1):32-8.
76. Tiev KP, Hua-Huy T, Riviere S, Le-Dong NN, Febvre M, Cabane J, et al. High alveolar concentration of nitric oxide is associated with alveolitis in scleroderma. *Nitric Oxide*. 2013;28:65-70.
77. Tiev KP, Le-Dong NN, Duong-Quy S, Hua-Huy T, Cabane J, Dinh-Xuan AT. Exhaled nitric oxide, but not serum nitrite and nitrate, is a marker of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Nitric Oxide*. 2009;20(3):200-6.
78. Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, Chiavassa G, Dutto L, Cannizzo S, et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationships with lung involvement and pulmonary hypertension. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1693-8.
79. Moodley YP, Lalloo UG. Exhaled nitric oxide is elevated in patients with progressive systemic sclerosis without interstitial lung disease. *Chest*. 2001;119(5):1449-54.

80. Wuttge DM, Bozovic G, Hesselstrand R, Aronsson D, Bjermer L, Scheja A, et al. Increased alveolar nitric oxide in early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 62):S5-9.
81. Sasahara AA. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: can we predict responders for successful therapy? *J Rheumatol*. 2009;36(4):665-6.
82. Coghlan JG, Schreiber B. An update on the evaluation and management of pulmonary hypertension in scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):1-10.
83. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP, Goldin JG, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2797-808.
84. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1789-801.
85. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging*. 2007;22(2):120-4.
86. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.