

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ALGORITMOS CLÍNICOS NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA DOENÇA  
INTERSTICIAL PULMONAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

VANESSA HAX

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva Chakr

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Hax, Vanessa  
ALGORITMOS CLÍNICOS NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA  
DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE SISTÊMICA / Vanessa Hax. -- 2016.  
88 f.

Orientador: Ricardo Machado Xavier.  
Coorientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Esclerose Sistêmica. 2. Doença Intersticial  
Pulmonar. 3. Algoritmos Clínicos. 4. Diagnóstico. 5.  
Prognóstico. I. Xavier, Ricardo Machado, orient. II.  
Chakr, Rafael Mendonça da Silva, coorient. III. Título.

**BANCA EXAMINADORA**

Claiton Viegas Brenol

Odirlei André Monticielo

Cristiane Kayser Veiga da Silva

Paulo de Tarso Roth Dalcin

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Darcy Hax e Evony Stocker Hax, pelo carinho e pelos ensinamentos, bem como pelo exemplo e dedicação incessantes em me inspirar na busca pelo aprimoramento pessoal e profissional.

Ao meu marido, Bruno Passos Fialho, por ser refúgio durante as intempéries e pelo carinho e apoio incondicionais ao longo dessa jornada.

A minha irmã, Gisele Hax, e ao meu sobrinho, Vinicius Hax Finamor Pinto, por me motivarem sempre a seguir em frente e a valorizar cada vez mais mesmo os detalhes aparentemente insignificantes do nosso dia-a-dia.

Ao meu orientador, Prof. Ricardo Machado Xavier, exemplo de pesquisador consciente e perspicaz, pelo seu empenho e dedicação em demonstrar a importância prática do conhecimento científico, atuando ativamente em prol de meu crescimento profissional e intelectual.

Ao meu coorientador, Prof. Rafael Mendonça da Silva Chakr, pela dedicação e apoio incansáveis e por ser exemplo de determinação e foco na busca da expansão dos nossos horizontes científicos.

Ao colega Dr. Markus Bredemeier, pela atenção, dedicação e empenho em me auxiliar na realização desse projeto.

Aos colegas de trabalho, Dra. Ana Laura Didonet Moro, Dr. André Luis Bittencourt Morsch, Dra. Andrese Aline Gasparin, Prof. Charles Lubianca Kohem, Prof. Claiton Viegas Brenol, Dra. Daniela Viecceli, Gabriela Ratkiewicz Taffarel, Prof. João Carlos Tavares Brenol, Dra. Manoela Fantinel Ferreira, Dr. Marcus Resmini, Dra. Mariele Zardin, Dra. Natalia Sarzi Sartori, Dra. Nicole Pamplona Bueno de Andrade, Prof. Odirlei André Monticielo, Dra. Patrícia Minuzzi da Motta, Dra. Penélope Esther Palominos, Dr. Ricardo Roitman Wolkind, Dra. Sandra Helena Machado e Dra. Thais Rohde Pavan, pelo companheirismo e pela convivência fraterna capazes de transformar as experiências diárias em fonte de contínuo aprendizado.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por me propiciar um ambiente de trabalho favorável ao aprimoramento profissional e crescimento intelectual.

Aos pacientes que fizeram parte dessa pesquisa, por sua dedicação despretensiosa e voluntária a causa científica e por nos inspirarem diariamente a seguir em frente.

A todos os demais que contribuíram direta ou indiretamente na conclusão desse trabalho.

“Se eu pude ver mais longe foi por estar sobre os ombros de gigantes”.

Sir Isaac Newton

## RESUMO

**Introdução:** A doença intersticial pulmonar (DIP) é uma forma de acometimento visceral grave pela esclerose sistêmica (ES), correspondendo na atualidade à principal causa de mortalidade pela doença. Atualmente, a tomografia computadorizada de alta resolução pulmonar (TCAR) é considerada o padrão-ouro no seu diagnóstico. Estudos recentes têm proposto diversos algoritmos clínicos para a predição diagnóstica e prognóstica da DIP-ES, objetivando ampliar sua detecção precoce e auxiliar na determinação de sua evolução e prognóstico.

**Objetivo:** Testar os algoritmos clínicos propostos na literatura na predição diagnóstica e prognóstica na DIP-ES, estimar sua prevalência e avaliar a associação da extensão do acometimento pulmonar na TCAR com mortalidade em uma coorte de pacientes com ES.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo, incluindo 177 pacientes com ES recrutados no período de abril de 2000 a abril de 2009, avaliados através de entrevista, exame físico, exames laboratoriais, provas de função pulmonar e TCAR. Algoritmos clínicos (A, B e C), combinando dados da ausculta pulmonar, radiografia de tórax e capacidade vital forçada (CVF), foram aplicados para o diagnóstico de diferentes extensões da pneumopatia intersticial na TCAR. Curvas de Kaplan-Meier e Regressão de Cox uni e multivariada foram utilizadas para analisar a associação dos algoritmos e da extensão de DIP na TCAR com a mortalidade.

**Resultados:** A prevalência estimada de DIP na TCAR do *baseline* foi de 57,1% e 79 pacientes (44,6%) morreram em uma mediana de 11,1 anos de seguimento. Para identificação de DIP com extensão  $\geq 10$  e  $\geq 20\%$  na TCAR, todos os algoritmos apresentaram uma alta sensibilidade ( $>89\%$ ) e um *likelihoodratio* negativo muito baixo ( $<0,16$ ). Para fins prognósticos, sobrevida foi reduzida para todos os algoritmos, com destaque para o algoritmo C, o qual identifica DIP considerando a presença de crepitanes na ausculta pulmonar, alterações na radiografia de tórax ou CVF  $<80\%$  (HR 3,47; IC 95% 1,62-7,42). Pacientes com doença extensa como proposto por Goh e Wells (extensão  $>20\%$  na TCAR ou, em casos indeterminados, CVF  $<70\%$ ) apresentam uma significativa redução na sobrevida (HR 3,42; IC 95% 2,12-5,52). Sobrevida não foi diferente entre pacientes com extensão  $\geq 10$  ou  $\geq 20\%$  na TCAR e análise de mortalidade em 10 anos sugere que extensão  $>10\%$  na TCAR apresenta uma boa capacidade preditiva para mortalidade, embora não haja um ponto de corte claro a partir do qual ocorra um maior incremento na mortalidade.

**Conclusão:** Algoritmos clínicos apresentam uma alta sensibilidade e um *likelihood ratio* negativo muito baixo para o diagnóstico de extensões de DIP com relevância clínica e prognóstica ( $\geq 10$  e  $\geq 20\%$ ) e foram fortemente associados com mortalidade. Assim sendo, a utilização desses algoritmos pode evitar a necessidade de realização de TCAR em alguns casos.

**Palavras chave:** esclerose sistêmica, esclerodermia, doença intersticial pulmonar, pneumonite intersticial, algoritmos clínicos, diagnóstico, prognóstico, coorte.

## ABSTRACT

**Introduction:** Interstitial lung disease (ILD) is a form of severe visceral involvement by systemic sclerosis (SSc) and currently is the primary cause of death by disease. Thoracic high-resolution computed tomography (HRCT) is considered the gold standard for diagnosis. Recent studies have proposed several clinical algorithms to predict the diagnosis of SSc-ILD, aiming to expand its early detection and estimate prognosis.

**Objective:** To test the clinical algorithms to predict the presence and prognosis of SSc-ILD, to estimate the prevalence of SSc-ILD, and to evaluate the association of extent of ILD with mortality in a cohort of SSc patients.

**Methods:** Prospective cohort study, including 177 SSc patients assessed by clinical evaluation, laboratory tests, pulmonary function tests, and HRCT. Clinical algorithms, combining lung auscultation, chest radiography and % predicted forced vital capacity (FVC), were applied for the diagnosis of different extents of ILD on HRCT. Univariate and multivariate Cox proportional models were used to analyze the association of algorithms and the extent of ILD on HRCT with the risk of death using hazard ratios (HR).

**Results:** The prevalence of ILD was 57.1% on baseline HRCT and 79 patients died (44.6%) in a median follow-up of 11.1 years. For identification of ILD with extent  $\geq 10$  and  $\geq 20\%$  on HRCT, all algorithms presented a high sensitivity ( $>89\%$ ) and a very low negative likelihood ratio ( $<0.16$ ). For prognosis, survival was decreased for all algorithms, especially the algorithm C (HR 3.47, 95% CI 1.62-7.42), which identified the presence of ILD based on crackles on lung auscultation, findings on chest X-ray or FVC  $<80\%$ . Extensive disease as proposed by Goh and Wells (extent of ILD  $>20\%$  on HRCT or, in indeterminate cases, FVC  $<70\%$ ) had a significantly higher risk of death (HR 3.42, 95% CI 2.12 to 5.52). Survival was not different between patients with extent of 10 or 20% of ILD on HRCT, and analysis of 10-year mortality suggested that a threshold of 10% may also have a good predictive value for mortality. However, there is no clear cutoff above which mortality is sharply increased.

**Conclusion:** Clinical algorithms had a good diagnostic performance for extent of SSc-ILD on HRCT with clinical and prognostic relevance ( $\geq 10$  and  $\geq 20\%$ ), and were also strongly related to mortality. Therefore, they probably could be used to obviate the requirement of HRCT in some cases.



**Key Words:** systemic sclerosis, scleroderma, interstitial lung disease, interstitial pneumonia, algorithms, diagnosis, prognosis, cohort.

## LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

<b>Figura 1:</b> Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa .....	18
<b>Figura 2:</b> Tríade fisiopatológica da esclerose sistêmica (autoimunidade e vasculopatia, em geral, precedem e contribuem para a progressão da fibrose; vasculopatia e fibrose perpetuam e exacerbam a autoimunidade e a inflamação).....	21
<b>Figura 3:</b> Algoritmo, incluindo ultrassonografia pulmonar, para seguimento da doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica proposto por Cappelli <i>et al</i> <sup>26</sup> .....	29

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

<b>Figure 1:</b> Survival in relation to the extent of lung disease on high-resolution computed tomography .....	67
<b>Figure 2:</b> Kaplan-Meier survival curves are show in relation to the algorithms proposed by Steele <i>et al</i> <sup>14</sup> .....	68
<b>Figure 3:</b> Survival compared between patient subgroups with limited versus extensive disease as proposed by Goh and Wells <sup>15</sup> .....	69
<b>Supplementary figure 1:</b> Schematic representation of clinical algorithms proposed by Steele <i>et al</i> <sup>14</sup> .....	71
<b>Supplementary figure 2:</b> Schematic representation of prognostic algorithms as proposed by Goh and Wells <sup>15</sup> .....	72
<b>Supplementary figure 3:</b> Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of extent of lung disease on high-resolution computed tomography in relation to 10-years mortality .....	72

## LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

<b>Tabela 1:</b> Resumo de alguns dos principais artigos publicados avaliando a utilização de diferentes conjuntos de variáveis clínicas para o diagnóstico e prognóstico da DIP-ES .....	37
---	----

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

<b>Table 1:</b> Demographic, clinical, and laboratory features of SSc patients with and without interstitial lung disease .....	65
<b>Table 2:</b> Test characteristics and likelihood ratios of the three algorithms .....	66
<b>Supplementary table 1:</b> Characteristics of different diagnostic tests in relation to interstitial lung disease on high-resolution computed tomography .....	70
<b>Supplementary table 2:</b> Mortality in relation to cutoff for the extent of lung disease on high-resolution computed tomography .....	71

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-Scl70	Anticorpo antitopoisomerase 1
AP	Ausculata pulmonar
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CPU	Capilaroscopia periungueal
CVF	Capacidade vital forçada
CYC	Ciclofosfamida
DIP	Doença intersticial pulmonar
DLCO	Capacidade difusional de monóxido de carbono
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSTAR	<i>EULAR Scleroderma Trials and Research</i>
ES	Esclerose sistêmica
FAN	Fator antinuclear
FRy	Fenômeno de Raynaud
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
IL	Interleucina
LBA	Lavado bronco-alveolar
MMF	Micofenolato mofetil
PCR	Proteína C reativa
PFP	Provas de função pulmonar
PINE	Pneumonia intersticial não-específica
PIU	Pneumonia intersticial usual
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
RXT	Radiografia de tórax
SAA	Proteína sérica amilóide A
sVAP-1	Proteína de adesão vascular-1

TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- $\beta$	<i>Transforming growth factor</i>
TLR-4	<i>Toll-like receptors</i>
US	Ultrassonografia
VEF1	Volume expiratório forçado no 1º segundo

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	17
2.2. Definição de Esclerose Sistêmica .....	18
2.3. Epidemiologia da Esclerose Sistêmica.....	19
2.4. Patogênese da Esclerose Sistêmica .....	20
2.5. Critérios de classificação na Esclerose Sistêmica .....	22
2.6. Doença intersticial pulmonar na Esclerose Sistêmica.....	25
2.6.1. O emprego da TCAR no diagnóstico da DIP-ES.....	26
2.6.2. Outras ferramentas diagnósticas na DIP em pacientes com ES .....	27
2.6.3. Preditores prognósticos na DIP-ES .....	28
2.6.4. Tratamento da DIP-ES .....	30
2.6.5. Algoritmos clínicos na DIP-ES .....	34
3. MARCO TEÓRICO.....	39
4. JUSTIFICATIVA.....	40
5. OBJETIVOS.....	41
5.1. Objetivo primário .....	41
5.2. Objetivos secundários .....	41
6. REFERÊNCIAS .....	42
7. ARTIGO EM INGLÊS.....	53
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
9. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	77
10. ANEXOS.....	78

Anexo I. Critérios de classificação de 1980 do ACR para ES. ....	78
Anexo II. Critérios de classificação para ES precoce propostos por LeRoy e Medsger .....	79
Anexo III. Critérios de classificação ACR/EULAR 2013 .....	80
Anexo IV. Escore cutâneo de Rodnan modificado. ....	81
Anexo V. Protocolo de pesquisa. ....	82
Anexo VI. Termo de consentimento livre e esclarecido. ....	84
Anexo VII. Termo de confidencialidade para o uso de dados. ....	85
Anexo VIII. Roteiro para ligação telefônica. ....	86
Anexo VIII. Declaração STROBE .....	87

## 1. INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma patologia autoimune multissistêmica, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos<sup>1,2</sup> e decorrente da inter-relação entre três principais componentes: a disfunção vascular, a desregulação da imunidade inata e adaptativa e o excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, culminando no desenvolvimento de fibrose tecidual progressiva<sup>3,4</sup>. Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo sua expressão fenotípica heterogênea e seu prognóstico determinado pelo acometimento visceral predominante<sup>5</sup>.

Entre as formas de acometimento visceral pela ES, destaca-se a doença intersticial pulmonar (DIP) que acomete mais da metade dos pacientes e é, atualmente, a principal causa de óbito pela doença<sup>6,7</sup>. O diagnóstico da DIP associada à ES (DIP-ES) baseia-se fundamentalmente na tomografia computadorizada torácica de alta resolução (TCAR)<sup>8</sup>. A TCAR, avaliada conjuntamente com as provas de função pulmonar (PFP), permite estabelecer o diagnóstico e o estadiamento da doença, contribuindo na definição da conduta terapêutica adequada. O diagnóstico precoce da DIP-ES, possibilitando a instituição de intervenção terapêutica em momento oportuno, pode modificar este paradigma, permitindo obter melhores desfechos funcionais pulmonares e possivelmente evitando a progressão para fibrose pulmonar estabelecida<sup>9,10</sup>.

Alternativamente à abordagem puramente tomográfica e à utilização de exames invasivos, diversos autores têm trabalhado para estabelecer e validar algoritmos clínicos que possam prever o diagnóstico e o prognóstico da DIP-ES<sup>11-13</sup>, visando permitir o diagnóstico mais precoce e de forma mais acessível dessa manifestação grave da doença. Dentro do conceito de medicina personalizada, o desenvolvimento de algoritmos clínicos e a identificação de preditores prognósticos podem auxiliar na estratificação dos pacientes de acordo com seu risco individual de progressão<sup>14</sup>.



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

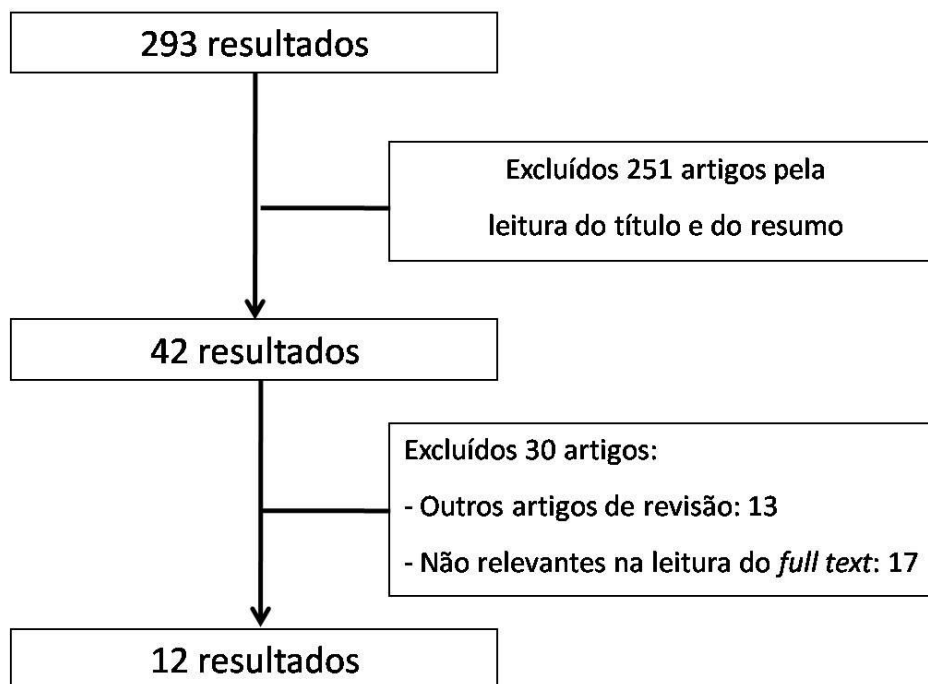
Na revisão da literatura pretende-se determinar a acurácia de algoritmos clínicos, incluindo ausculta pulmonar, radiografia de tórax (RXT) e capacidade vital forçada (CVF) na espirometria, para o diagnóstico e prognóstico da DIP em pacientes com ES, tendo a TCAR como padrão-ouro. A base de dados eletrônica do MEDLINE (Pubmed) foi consultada até 17/07/2016. Não houve limitações quanto à data da publicação ou idioma do artigo. Os seguintes termos e seus descritores correlacionados foram utilizados na estratégia de busca:

((sensitive\*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic\*[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])) AND ((Auscultations) OR (Chest X Ray) OR (Chest X-Rays) OR (X-Ray, Chest) OR (X-Rays, Chest) OR (X-ray image) OR (Capacities, Vital) OR (Capacity, Vital) OR (Vital Capacities) OR (Forced Vital Capacity) OR (Capacities, Forced Vital) OR (Capacity, Forced Vital) OR (Forced Vital Capacities) OR (Vital Capacities, Forced) OR (Vital Capacity, Forced) OR (Spirometry) OR (Computed Tomography) OR (Tomography, Computed) OR (Algorithm) OR (Algorithms)) AND ((Interstitial Lung Disease) OR (Lung Disease, Interstitial) OR (Interstitial Lung Diseases) OR (Pneumonitis, Interstitial) OR (Interstitial Pneumonitis)) AND ((Systemic Sclerosis) OR (Sclerosis, Systemic) OR (Systemic Scleroderma) OR (Scleroderma, Progressive) OR (Progressive Scleroderma) OR (Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis) OR (Sclerodermas Diffuse Systemic Sclerosis) OR (Diffuse Systemic Scleroses) OR (Scleroses, Diffuse Systemic) OR (Sclerosis, Diffuse Systemic) OR (Systemic Sclerosis, Diffuse) OR (Diffuse Scleroderma) OR (Sclerosis, Progressive Systemic) OR (Progressive Systemic Sclerosis) OR (Systemic Sclerosis, Progressive) OR (Limited Scleroderma) OR (Limited Systemic Scleroderma) OR (Limited Systemic Sclerodermas) OR (Scleroderma, Limited Systemic) OR (Sclerodermas, Limited Systemic) OR (Systemic Scleroderma, Limited) OR (Systemic Sclerodermas, Limited) OR (CREST Syndrome) OR (Syndrome, CREST) OR (Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dismobility, Sclerodactyly, Telangiectasia Syndrome))

A estratégia de busca inicial resultou em 293 resultados, os quais foram avaliados pela autora com relação à relevância ao questionamento proposto. Adicionalmente, foi realizada revisão das referências bibliográficas dos artigos citados

no intuito de incluir possíveis artigos faltantes na primeira estratégia de busca. Também foram consultados livros-textos e *abstracts* de congressos recentes. Foram excluídos artigos que apresentavam informações repetidas ou disponíveis em outros artigos.

No total, 12 estudos foram considerados relevantes, conforme fluxograma exemplificado na figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa

## 2.2. Definição de Esclerose Sistêmica

A ES é uma doença autoimune crônica caracterizada por dano microvascular e fibrose tecidual acometendo a pele e órgãos internos, com presença marcada de autoanticorpos<sup>1,2</sup>. Sua etiopatogenia é extremamente complexa, decorrendo da interação entre disfunção vascular, desregulação da imunidade inata e adaptativa e do excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, culminando no desenvolvimento de fibrose tecidual progressiva<sup>3,4</sup>.

Quanto à classificação, a doença é categorizada de acordo com a extensão do acometimento cutâneo, nos seguintes subtipos: ES forma cutânea difusa (espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos), ES forma cutânea limitada (espessamento

cutâneo distal aos cotovelos e joelhos) e ES *sine* escleroderma (acometimento visceral exclusivo, não havendo acometimento cutâneo)<sup>15</sup>.

As manifestações clínicas, a história natural e a sobrevida desses pacientes são amplamente variáveis e, em geral, relacionadas ao subtipo de doença e a presença de diferentes autoanticorpos. Nesse ínterim, diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo sua expressão fenotípica amplamente heterogênea e seu prognóstico determinado pelo acometimento visceral predominante<sup>5</sup>.

### 2.3. Epidemiologia da Esclerose Sistêmica

A ES é uma doença rara, cuja incidência e prevalência reportadas variam entre estudos conduzidos em diferentes áreas geográficas, refletindo também a heterogeneidade dos métodos de avaliação e das definições de caso aplicadas por cada autor. A incidência de ES varia de 2,3 a 22,8/milhão/ano<sup>16</sup>. Já a prevalência de ES parece ser maior nos Estados Unidos da América (EUA), com estimativas ao redor de 24 casos por 100.000 habitantes, do que na Europa, onde estudos recentes na Islândia, Inglaterra, França e Grécia estimam uma prevalência variando de 7-16 casos por 100.000 habitantes<sup>17</sup>. Em algumas regiões, como na província canadense de Ontário, na cidade de Roma e em regiões próximas aos aeroportos de Londres, há um número significativamente elevado de casos de ES (3, 5 e até 1000 vezes maior do que o esperado), sugerindo um agrupamento espaço-temporal nesses locais<sup>16</sup>. Contudo, nenhum determinante específico foi identificado pelos autores. A maior prevalência reportada na literatura ocorre entre nativos americanos da tribo *Choctaw* em Oklahoma (66/100.000, chegando a 469/100.000 entre não miscigenados), todavia essas estimativas baseiam-se em apenas 14 casos, os quais apresentam também doença de maior gravidade<sup>18</sup>. Alguns autores postulam que a prevalência de ES esteja aumentando ao longo do tempo, possivelmente em decorrência do aumento de sobrevida da população nas últimas décadas<sup>19,20</sup>. Com relação à América Latina, a atual revisão identificou apenas um estudo argentino com dados acerca da prevalência e da incidência de ES em pacientes conveniados a um plano de saúde específico na cidade de Buenos Aires. Nesse estudo, os autores obtiveram uma incidência de 21,2/milhão/ano e uma

prevalência de 29,6 casos por 100.000 habitantes<sup>21</sup>. Embora esses dados sejam similares aos encontrados na literatura, o estudo baseia-se em um pequeno número de casos (7 incidentes e 26 prevalentes) e em uma população muito restrita (usuários de um único convênio de saúde). No Brasil, até o momento, não há dados disponíveis em relação à incidência e prevalência de ES.

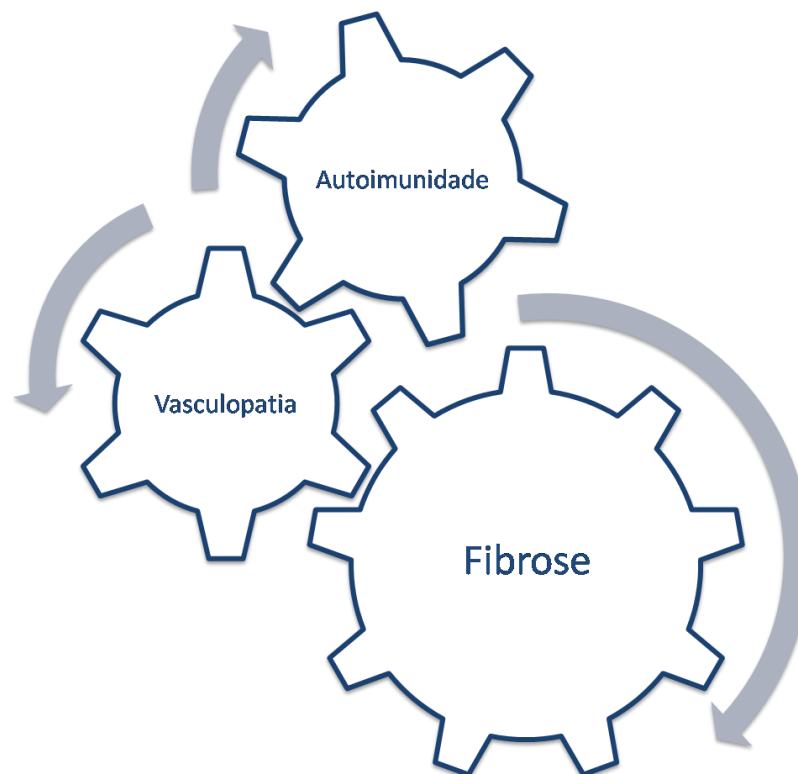
A idade de início dos sintomas difere de acordo com a etnia e o gênero, em média entre 35 e 50 anos de idade. Início da doença em idosos tem sido descrito, mas é incomum o início da doença antes dos 25 anos<sup>2</sup>. Negros desenvolvem a doença mais precocemente, com predomínio da forma cutânea difusa, e pior prognóstico<sup>17</sup>. Mulheres apresentam maior incidência de doença, variando entre 4:1 e 6:1, o que pode refletir uma certa influência hormonal na patogênese da doença<sup>1</sup>.

Quanto ao subtipo de doença, em uma coorte incluindo 3656 casos de 102 centros do EUSTAR, 57,5% dos pacientes apresentavam ES forma cutânea limitada e 36,9% ES forma cutânea difusa<sup>22</sup>. Outros estudos também encontraram uma maior proporção de pacientes com a forma cutânea limitada entre casos prevalentes (65,1% versus 34,9%)<sup>17</sup>. No Brasil, em dados de registro de 1139 pacientes com ES, 508 (44,6%) apresentavam a doença em sua forma cutânea limitada, 504 (44,2%) forma cutânea difusa, 73 (6,4%) síndromes de sobreposição e 54 (4,8%) ES *sine* escleroderma<sup>23</sup>.

Estudos americanos sugerem que a história familiar de ES seja um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença, determinando um risco relativo ao redor de 13 para familiares de 1º grau e ao redor de 15 para gêmeares<sup>2,24</sup>. A ES é significativamente mais frequente em famílias com história de esclerodermia (1,6%) do que na população em geral (0,026%)<sup>24</sup>. Em gêmeos, há ainda uma relativamente alta concordância quanto à presença do FAN, suportando a influência de fatores genéticos na produção de autoanticorpos<sup>25</sup>. Contudo, apesar desses achados, a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é considerada baixa (4,6%), demonstrando a importância adicional de fatores ambientais na patogênese da doença<sup>25</sup>.

#### 2.4. Patogênese da Esclerose Sistêmica

A causa da ES é até o momento desconhecida. Múltiplos fatores ambientais e genéticos contribuem para a suscetibilidade à doença e suas manifestações clínicas<sup>1</sup>. Sua patogênese é complexa e intrincada, envolvendo a inter-relação de vasculopatia em múltiplos leitos vasculares, inflamação, autoimunidade e fibrose tecidual progressiva, com autoimunidade mais proeminente nos estágios iniciais da doença e com fibrose e insuficiência vascular predominando nos estágios tardios<sup>4</sup>, como exemplificado na figura 2.



**Figura 2. Tríade fisiopatológica da esclerose sistêmica (autoimunidade e vasculopatia, em geral, precedem e contribuem para a progressão da fibrose; vasculopatia e fibrose perpetuam e exacerbam a autoimunidade e inflamação).**

Injúria e ativação do endotélio vascular ocorrem precocemente na ES, sendo possivelmente o evento primário na patogênese da doença. Evidências histopatológicas de injúria vascular estão presentes antes do desenvolvimento de fibrose tecidual e manifestações clínicas como o fenômeno de Raynaud (FRy) podem preceder em anos outras manifestações da doença<sup>26</sup>. Concomitante, e de forma interdependente, ocorre ativação da imunidade inata e adaptativa, resultando no recrutamento e ativação de fibroblastos com consequente acúmulo progressivo e retração da matriz extra-celular<sup>27</sup>.

Quanto à fibrose, a ES apresenta uma particularidade única e que a distingue das demais doenças fibróticas: imunidade e vasculopatia caracteristicamente precedem o

processo de fibrose tecidual<sup>26</sup>. As vias e os mecanismos exatos por meio dos quais se dá esse processo ainda não são completamente entendidas. Diversos estudos recentes tem auxiliado na elucidação de muitos dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos, bem como seus mediadores na fibrogênese tecidual patológica, identificando uma participação fundamental do TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor*) nesse processo<sup>9,28</sup>. TGF- $\beta$  atua de forma pleiotrópica, intermediando a ativação, proliferação e diferenciação dos fibroblastos, bem como sua migração, adesão e sobrevivência, induzindo a liberação de citocinas e regulando positivamente a síntese de colágeno e matriz extracelular<sup>28</sup>. Múltiplas vias de sinalização intracelular, fatores relacionados ao DNA e cofatores transcricionais estão envolvidos nessa resposta fibrótica ao TGF- $\beta$ . A ativação de TLR-4 (*Toll-like Receptors*) potencializa essa sinalização pelo TGF- $\beta$  e suprime a ativação de microRNAs antifibróticos, estando sua expressão aumentada em biópsias de pele e pulmão de pacientes com ES<sup>29</sup>.

Ambas as formas de imunidade, inata e adaptativa, tem função fundamental na patogênese da ES. A polarização da resposta imune parece ser uma etapa importante na fibrogênese tecidual, com marcado predomínio de linfócitos T com fenótipo Th2, os quais secretam grandes quantidades de IL-4, IL-5 e IL-13, favorecendo a formação de um ambiente pró-fibrótico<sup>30</sup>. Autoanticorpos podem ser detectados no soro de virtualmente todos os pacientes com ES e se associam fortemente com seu fenótipo clínico, sendo que alguns estudos indicam sua correlação também com a gravidade e a atividade da doença<sup>31</sup>. Vários mecanismos estão envolvidos na produção desses autoanticorpos, com destaque para o mimetismo molecular, o aumento na expressão de peptídeos potencialmente antigênicos e a hiperreatividade crônica de linfócitos B<sup>32</sup>. Anormalidades na função dos linfócitos B são responsáveis não somente pela produção de autoanticorpos, atuando também no processo de fibrogênese tecidual, uma vez que a secreção aumentada de IL-6 estimula diretamente a ativação dos fibroblastos<sup>33</sup>.

A heterogeneidade clínica e a diversidade nos desfechos da ES possivelmente refletem também a contribuição variável de cada um dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na sua gênese: a vasculopatia obliterativa, a autoimunidade e a fibrose tecidual<sup>1</sup>.

## 2.5. Critérios de classificação na Esclerose Sistêmica

Quando a doença apresenta importante vasculopatia, fibrose sistêmica e acometimento significativo de órgãos-alvo seu diagnóstico clínico é facilmente estabelecido. Contudo, a doença avançada não é o cenário ideal para o estabelecimento desse diagnóstico.

Crítérios de classificação foram desenvolvidos com a finalidade de homogeneizar a definição de caso para inclusão de pacientes em pesquisas clínicas, bem como para guiar o diagnóstico dessa patologia e auxiliar na predição do prognóstico da doença. Em 1980, o atual *American College of Rheumatology* (ACR), na época denominado *American Rheumatism Association*, estabeleceu os critérios preliminares de classificação para ES<sup>34</sup> [anexo I]. Esses foram os primeiros critérios validados para definição de casos entre diferentes centros, possibilitando a classificação do paciente na presença do critério maior (esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas) ou de, no mínimo, 2 dos critérios menores (esclerodactilia, úlceras ou reabsorção de polpas digitais, radiografia com fibrose em bases pulmonares).

Contudo, o conjunto de critérios inicialmente proposto apresenta um pobre desempenho diagnóstico em casos precoces, não detectando casos mais leves da doença, principalmente em sua forma cutânea limitada e na doença de início recente, sem acometimento de órgãos-alvo. Além de também não contemplar a pesquisa de autoanticorpos, indisponível na época de sua formulação, e os avanços nas técnicas de capilaroscopia periungueal (CPU)<sup>35</sup>. Em 2001, com o objetivo de melhor contemplar as formas precoces da doença, *LeRoy e Medsger* propuseram um sistema de classificação mais moderno, incorporando dados obtidos a partir da CPU e da pesquisa de autoanticorpos específicos para o diagnóstico precoce de ES<sup>36</sup> [anexo II]. Esses critérios possibilitam a classificação do pacientes na presença de evidência objetiva de FRy associada a CPU com padrão SD ou à presença de autoanticorpos específicos para ES (anti-centrômero, anti-Scl70 ou anti-RNA polimerase III); ou em caso de relato subjetivo de FRy associado a CPU com padrão SD e à presença dos autoanticorpos específicos para ES supra-citados. Critérios esses que foram posteriormente validados em um grande estudo prospectivo, no qual 80% dos pacientes com FRy que apresentavam autoanticorpos específicos e padrão SD na CPU desenvolveram ES em um período de 15 anos de seguimento<sup>37</sup>.

Em 2013, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) e o grupo *EULAR Scleroderma Trial and Research* (EUSTAR) publicaram os novos critérios de classificação para ES<sup>38</sup>, mais sensíveis (91% vs. 75%) e específicos (92% vs. 72%) que os critérios do ACR de 1980. Em um escore com pontuação máxima de 19 pontos, o caso é classificado como ES se preencher 9 pontos ou mais de acordo com os critérios [anexo III]. A presença de espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas soma nove pontos e é considerada suficiente para o diagnóstico. Além disso, esse critério considera também o tipo de acometimento cutâneo, tipo de lesões nas pontas dos dedos, telangiectasias, FRy, anormalidades na CPU, HAP ou DIP e autoanticorpos específicos para ES<sup>38</sup>.

Estudo com dados de quase mil casos de ES, na sua forma cutâneo difusa, demonstrou que envolvimento grave de órgãos como pele, rins, coração, pulmões e trato gastrointestinal ocorre precocemente no curso da doença (primeiros três anos) e que a sobrevida desses pacientes é marcadamente reduzida (50% em 5 anos)<sup>5</sup>. Nesse ínterim, em 2010, o grupo EUSTAR publicou os critérios preliminares para o diagnóstico muito precoce de ES (*very early diagnosis of systemic sclerosis*) objetivando antecipar o seu diagnóstico e possibilitar o tratamento em uma fase mais inicial da doença<sup>39</sup>. Os critérios foram resultado de um consenso de *experts* na área, pelo método de Delphi. Desse consenso resultou a definição de três sinais de alarme para o diagnóstico muito precoce de ES (*red flags*: FRy, *puffy fingers* e FAN reagente), na presença dos quais o paciente deve ser prontamente encaminhado para avaliação com especialista. Ainda nesse consenso, FRy, dedos edemaciados se tornando esclerodactilia (*puffy swollen digits turning into sclerodactily*), CPU com anormalidades sugestivas de ES e a presença de anti-centrômero ou anti-Scl70 foram considerados como critérios de alta relevância para o diagnóstico muito precoce de ES<sup>39</sup>. Os novos critérios foram validados em um estudo observacional prospectivo incluindo 469 pacientes com FRy que não preenchiam os critérios de ES, recrutados a partir dos centros do grupo EUSTAR<sup>40</sup>. Nesse estudo, 90% dos pacientes com FRy e FAN reagente com quadro prévio ou atual de *puffy fingers* apresentavam padrão SD na CPU ou anticorpos específicos para ES. Além disso, 20% dos pacientes que apresentavam quadro prévio ou atual de *puffy fingers*, mesmo com FAN negativo, evoluíram com esclerodactilia ou outros sinais de ES e 17% apresentavam padrão SD na CPU. Quanto aos *red flags*, quase 90% dos pacientes que apresentavam os três sinais de alarme apresentaram autoanticorpos



específicos para ES e preencheram os critérios para o diagnóstico muito precoce de ES propostos pelo EUSTAR<sup>40</sup>.

## 2.6. Doença intersticial pulmonar na Esclerose Sistêmica

Entre as formas de acometimento visceral pela ES, destaca-se a DIP que acomete mais da metade dos pacientes. Revisão da literatura evidencia ampla variabilidade na prevalência reportada de DIP-ES conforme a população em estudo e a metodologia utilizada para o diagnóstico. Em estudos de autópsia, aproximadamente 100% dos pacientes apresentavam evidência de envolvimento pulmonar<sup>41</sup>. Estudos que utilizaram a TCAR para detecção de DIP-ES evidenciam uma prevalência amplamente variável, podendo atingir valores tão altos quanto 91% dos pacientes avaliados<sup>13,42-48</sup>. Já doença pulmonar restritiva foi identificada em apenas 32% dos pacientes que fazem parte do banco de dados do EUSTAR<sup>49</sup>. Apesar de sua alta prevalência, DIP-ES nem sempre é evolutiva e, em muitos casos, não parece alterar a sobrevida pela doença<sup>50,51</sup>.

Quanto à definição, nos critérios de classificação de 2013, DIP-ES foi definida pela evidência de fibrose pulmonar no RXT ou TCAR, de predomínio em bases pulmonares, ou pela presença de crepitações “em velcro” na ausculta pulmonar, não atribuíveis a outra causa, como, por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva<sup>38</sup>.

A DIP é também a principal causa de óbito nesses pacientes desde que a instituição do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina modificou drasticamente o prognóstico, então sombrio, da crise renal esclerodérmica<sup>6</sup>. No maior estudo até o momento, a DIP-ES foi responsável por 35% dos óbitos relacionados à doença<sup>6,52</sup>, sobrepujando até mesmo a mortalidade relacionada à hipertensão arterial pulmonar (HAP). Pacientes com DIP apresentam sobrevida em média de cinco a oito anos<sup>7</sup> e seu diagnóstico precoce parece ser decisivo para prevenir deterioração do quadro respiratório e limitação funcional<sup>10</sup>. Imunossuppressores, dentre eles a ciclofosfamida e o micofenolato, atuam em desfechos clínicos e funcionais em pacientes com DIP-ES, como tem sido demonstrado em alguns ensaios clínicos randomizados, embora seus resultados em longo prazo ainda sejam muito limitados<sup>53-55</sup>.

### 2.6.1. O emprego da TCAR no diagnóstico da DIP-ES

Atualmente, o diagnóstico de DIP-ES baseia-se fundamentalmente nos resultados da TCAR, com escaneamento envolvendo secções de 3 mm ou menos, embora recentemente TC com número limitado de slides, ultrassonografia (US) pulmonar e ressonância nuclear magnética (RNM) pulmonar estejam sendo explorados, com o objetivo de reduzir a exposição a radiação e otimizar a estratégia diagnóstica<sup>56</sup>. Estudos mais antigos utilizavam-se de métodos mais invasivos para definição diagnóstica de DIP, como fibrobroncoscopia com lavado bronco-alveolar (LBA)<sup>53</sup> e até mesmo biópsia de parênquima pulmonar por toracoscopia<sup>54</sup>. Contudo, LBA não se mostrou um exame adequado para uso rotineiro no rastreamento da DIP, tendo em vista que a predominância de neutrófilos correlaciona-se com a extensão tomográfica da doença, podendo apresentar resultados insatisfatórios em casos de doença menos avançada<sup>57</sup>. Quanto à biópsia pulmonar, a análise histopatológica evidencia tipicamente fibrose intersticial com um modesto infiltrado inflamatório, compatível com pneumonia intersticial não-específica (PINE)<sup>58</sup>. Proporção menor de pacientes apresenta um padrão histopatológico compatível com pneumonia intersticial usual (PIU)<sup>58</sup>. Levando em consideração os riscos inerentes aos procedimentos invasivos e a ampla experiência adquirida com o uso da TCAR, essa ferramenta se tornou o principal exame na detecção da DIP<sup>8</sup>. Contudo, a utilização do LBA, e até de biópsia pulmonar em alguns casos, é ainda de extrema importância no diagnóstico diferencial e na exclusão de outras doenças pulmonares nesses pacientes.

Na DIP-ES, TCAR tipicamente evidencia infiltrados com padrão reticular ou reticulonodular, opacidades em vidro-fosco e áreas de faveolamento, com distribuição tipicamente periférica, bilateral e de predomínio em bases<sup>1,2,59</sup>. As opacidades em vidro-fosco na TCAR representam áreas de aumento na atenuação pulmonar, podendo refletir inflamação ativa ou fibrose inicial; já a fibrose estabelecida é representada pelo espessamento reticular do interstício pulmonar, referido como faveolamento<sup>59</sup>. Inicialmente, o achado de vidro-fosco na tomografia era considerado sugestivo de “alveolite ativa”, denotando caráter de reversibilidade ao quadro. Fato este que não foi confirmado em posteriores estudos longitudinais, avaliando achados tomográficos antes e após imunossupressão, nos quais a maioria dos casos apresentou progressão para fibrose pulmonar estabelecida independentemente da terapêutica instituída<sup>60-62</sup>. Além disso, TCAR é um método diagnóstico de alta sensibilidade, detectando anormalidades

intersticiais em até 90% dos pacientes com ES, na maioria dos casos com achados pouco extensos (10% ou menos do parênquima pulmonar), de relevância clínica e risco de progressão incertos<sup>11,42</sup>. Nesse estudo, incluindo 216 pacientes, o risco de morte e progressão de doença apresentava elevação acentuada quando o acometimento tomográfico era superior a 20% do parênquima pulmonar<sup>11</sup>. Com base nesses achados, Goh e Wells propuseram um simples sistema de estadiamento para a pneumopatia intersticial, considerando a extensão do acometimento tomográfico e a capacidade vital forçada (CVF)<sup>11</sup>, caracterizando doença extensa na presença de acometimento acima de 20% do parênquima pulmonar na TCAR ou em casos de extensão tomográfica indeterminada, CVF inferior a 70% do previsto. Pelo conjunto de motivos acima expostos, TCAR atualmente é considerada o padrão-ouro no diagnóstico de DIP-ES<sup>8</sup>.

Estudos mais recentes têm explorado também a possibilidade de simplificar o diagnóstico tomográfico de DIP-ES utilizando-se de séries de imagem (protocolos sequenciais com maior incremento e número reduzido de cortes tomográficos em regiões pulmonares pré-definidas) ao invés das técnicas de TCAR convencionais. Nesses estudos, as séries de imagem têm apresentado uma acurácia diagnóstica comparável a dos métodos tradicionais, com exposição a doses até 90% menores de radiação, tornando essa uma ferramenta potencialmente valiosa no rastreamento e no diagnóstico da DIP-ES<sup>63,64</sup>.

### 2.6.2. Outras ferramentas diagnósticas na DIP em pacientes com ES

Ferramentas adicionais têm sido analisadas quanto ao seu valor no diagnóstico de DIP-ES com resultados promissores. Por exemplo, a concentração alveolar do óxido nítrico apresentou forte correlação com o diagnóstico tomográfico de DIP e com a redução da difusão pulmonar (DLCO) em um estudo. Nesse, o desempenho diagnóstico do teste foi avaliado por meio de curvas ROC, permitindo estabelecer pontos de corte com valor preditivo positivo e negativo superiores a 95% para considerar ou descartar o diagnóstico de DIP-ES, respectivamente<sup>65</sup>.

Atualmente, estudos têm avaliado e comparado o desempenho diagnóstico da US pulmonar à TCAR em pacientes com doenças difusas do tecido conjuntivo, entre elas a ES<sup>9,66-68</sup>. Metanálise publicada recentemente e que incluiu cinco estudos com um total de 349 pacientes demonstrou que a US pulmonar apresenta uma alta acurácia diagnóstica (sensibilidade de 89,5% e especificidade de 79,6%), correlacionando-se

muito bem com os escores tomográficos de avaliação da DIP<sup>66</sup>. Achados como a presença de linhas B se correlacionaram fortemente com o diagnóstico tomográfico de DIP-ES, mesmo em pacientes com doença muito precoce<sup>69</sup>. Além da presença das linhas B, irregularidades pleurais também foram identificadas como um marcador ultrassonográfico de DIP<sup>67</sup>. Por ser uma ferramenta diagnóstica amplamente acessível, inócua, de baixo custo e fácil realização, com resultados promissores nos estudos até então realizados, a US pulmonar desponta como uma nova possibilidade de abordagem na DIP, com possíveis aplicações no rastreamento, diagnóstico precoce e seguimento dessa grave complicação da ES.

Ainda mais recentemente, a RNM pulmonar tem sido recomendada como um método útil e alternativo para avaliação da DIP nas doenças difusas do tecido conjuntivo<sup>70,71</sup>. Estudo recente publicou dados da utilização de uma sequência rápida de RNM em 18 pacientes com ES<sup>72</sup>. Nesse estudo, os achados da RNM apresentaram uma alta correlação com a extensão tomográfica da DIP, mas houve subestimação da extensão do acometimento pulmonar em alguns casos, sendo necessária a transformação dos dados com a utilização de uma fórmula de regressão quadrática para comparação com a TCAR. De posse desses dados corrigidos, os autores propuseram um escore de Goh e Wells modificado, utilizando a extensão do acometimento pulmonar na RNM para a definição de doença extensa (extensão >5,7% ou extensão entre 0,8% e 5,7% com CVF <70%)<sup>72</sup>. Contudo, apesar desses achados promissores, são necessários estudos adicionais para determinar seu papel e validar sua aplicação, tanto para diagnóstico, quanto para seguimento e utilidade prognóstica, na DIP-ES.

### 2.6.3. Preditores prognósticos na DIP-ES

Fatores clínicos, como tosse crônica, fadiga, piora da dispneia e da classe funcional, devem aumentar a suspeita clínica de DIP-ES, principalmente em homens, afro-descendentes, com acometimento cutâneo difuso e presença de anticorpo anti-Sc170<sup>1,2</sup>. Estudo recente, analisando uma coorte de 398 pacientes com ES por um período de 15 anos, confirmou como preditores de evolução para fibrose pulmonar clinicamente significativa a presença de acometimento cutâneo difuso pela doença e do anticorpo anti-Sc170<sup>73</sup>. O mesmo estudo identificou ainda novos fatores na predição da evolução para fibrose pulmonar, como baixa CVF (<80%) e baixa DLCO (<65%), possivelmente refletindo um acometimento pulmonar mais extenso pela doença. Nesses

grupos de alto risco, monitoramento tomográfico deve ser repetido a intervalos mais curtos e regulares. Por não haver uma conduta padronizada para esse seguimento, faz-se importante considerar fatores de risco e de prognóstico individuais<sup>2</sup>. Diversos autores têm sugerido abordagens para o seguimento de longo prazo da DIP-ES, alguns dos quais incluem PFP e TCAR ao diagnóstico em todos os pacientes, seguido de repetição periódica dos mesmos conforme evolução clínica e a presença ou não de acometimento pulmonar extenso na investigação inicial<sup>12</sup>. Com base nos dados de acurácia diagnóstica e na experiência adquirida com seu uso, autores têm incluído também a US pulmonar em algoritmos para o diagnóstico e seguimento de pacientes com DIP-ES<sup>9</sup>, conforme exemplificado na figura 2.

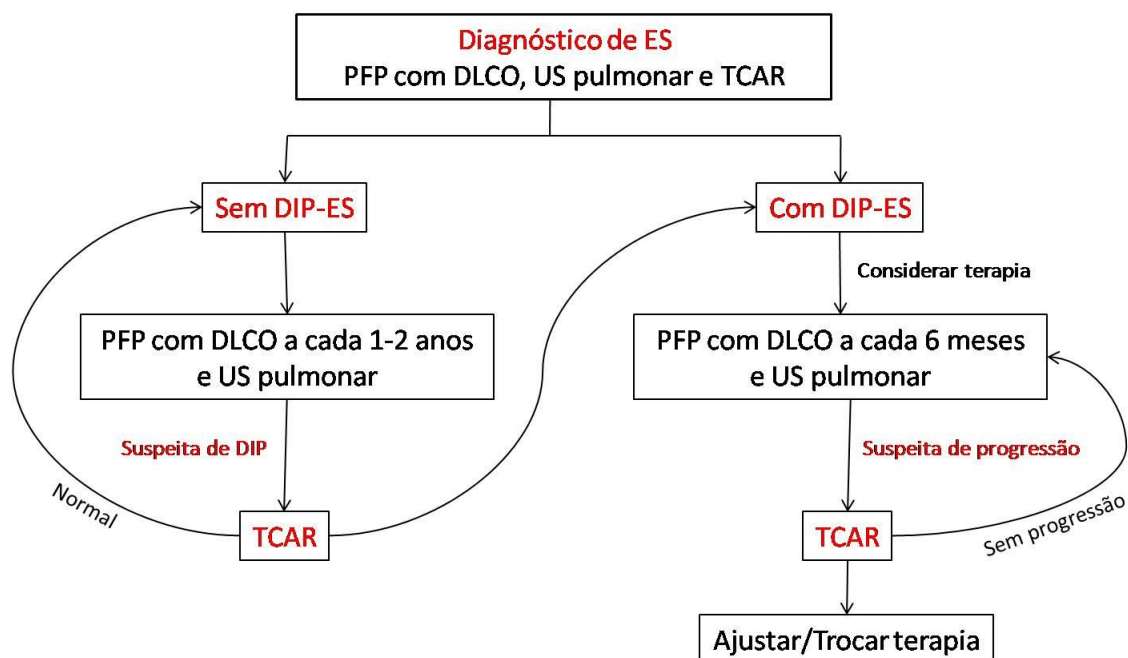


Figura 3. Algoritmo para seguimento da Doença Intersticial Pulmonar na Esclerose Sistêmica (DIP-ES) proposto por Cappelli *et al*<sup>26</sup>. PFP: provas de função pulmonar; DLCO: difusão pulmonar; US: ultrassonografia; TCAR: tomografia torácica de alta resolução. Algoritmo adaptado de Cappelly *et al*. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 411–419.

Em pacientes com ES precoce há menos dados disponíveis. Em 2015, dados de uma coorte retrospectiva com 113 pacientes tailandeses com ES precoce (duração de doença inferior a 3 anos) corroboraram a associação do acometimento cutâneo difuso com o diagnóstico e a extensão da DIP<sup>74</sup>. Nesse estudo, gênero masculino, presença de anticorpo anti-Scl70 e ausência de anticorpo anti-centrômero foram também preditores do desenvolvimento de DIP em pacientes com ES precoce.

Recentemente, estudos têm dado destaque também a novos marcadores como preditores para o desenvolvimento e prognóstico da DIP-ES. Dentre esses, o aumento

dos níveis séricos da proteína de adesão vascular-1 (sVAP-1) tem mostrado associação positiva com o desenvolvimento de DIP<sup>75</sup>. Já níveis séricos elevados de interleucina-6 (IL-6) e de proteína C reativa (PCR) predizem deterioração funcional e mortalidade em pacientes com DIP estabelecida, independentemente de outros fatores potencialmente confundidores<sup>76,77</sup>. A glicoproteína krebs von den Lungen-6, a proteína D surfactante e a quimiocina CCL18 também têm se mostrado promissores biomarcadores séricos de DIP-ES, contudo ainda necessitam de validação em estudos maiores e longitudinais<sup>78</sup>. Estudo recente identificou que níveis elevados de CCL18 apresentaram associação com declínio significativo da CVF (>10%) e com CVF menor que 70% do previsto ao término do período de seguimento, especialmente em pacientes com doença precoce<sup>79</sup>.

Além destes, a proteína sérica amilóide A (SAA) também tem recebido novo destaque em alguns estudos. A mesma encontra-se elevada em até 25% dos pacientes com ES, em maiores níveis no estágio precoce da doença e na forma difusa<sup>80</sup>. Nesse mesmo estudo, níveis elevados de SAA foram associados com envolvimento pulmonar intersticial, correlacionando-se negativamente com a CVF e a DLCO.

Em uma grande coorte, incluindo 1574 pacientes de três países (Canadá, Austrália e EUA), a presença de autoanticorpos anti-Ro52/TRIM21 foi independentemente associada com a presença de DIP e pior sobrevida, determinando seu valor preditivo tanto no diagnóstico como no prognóstico da DIP-ES<sup>81</sup>.

Ainda quanto ao prognóstico, pacientes com PFP estáveis em um período de quatro anos apresentam melhores desfechos, enquanto um declínio de 15% ou mais na DLCO é um fator de pior prognóstico e permite identificar pacientes que devem ser monitorados mais rigorosamente e considerados para terapêutica<sup>82</sup>.

Ferramentas validadas de predição de mortalidade na fibrose pulmonar idiopática (FPI) também têm tido seu desempenho avaliado em pacientes com ES. Entre elas, destaca-se o Índice de *Du Bois* modificado<sup>83</sup>, o qual se apresenta como um bom preditor de mortalidade em um ano na DIP-ES. Além disso, nesses estudos a CVF e o teste da caminhada de 6 minutos também destacaram-se como preditores independentes de mortalidade em 1 ano<sup>84</sup>.

#### 2.6.4. Tratamento da DIP-ES

Uma vez que a inflamação precede e atua ativamente na DIP, e que se acredita que apenas a inflamação seja em parte reversível, o tratamento precoce é mandatório<sup>9</sup>.

Até o momento, nenhum medicamento disponível reverte a fibrose pulmonar, sendo assim prevenir a progressão da doença é atualmente uma meta mais realística do que a reversão do processo<sup>9</sup>. Por isso, definir o risco de progressão é fundamental para identificar o momento oportuno e a terapêutica mais adequada. Doença extensa de acordo com a definição de Goh e Wells<sup>11</sup>, declínio de 15% ou mais na DLCO e redução de 10% ou mais na CVF são consideradas indicações aceitáveis de tratamento<sup>82,85,86</sup>, enquanto a estratégia de “*wait and watch*” pode ser uma opção adequada para manejar os pacientes com doença leve e não progressiva<sup>9</sup>, embora outros fatores prognósticos também devem ser considerados para uma decisão terapêutica individualizada e apropriada.

Embora diversos estudos tenham avaliado a eficácia da ciclofosfamida (CYC) na DIP-ES, seu benefício e utilidade permanecem controversos<sup>87</sup>. Em ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado com placebo (*Scleroderma Lung Study I*), incluindo 158 pacientes com alveolite ativa (definida pelos autores como LBA com neutrofilia e/ou eosinofilia ou TCAR com qualquer opacidade em vidro fosco), CYC por um período de 12 meses foi associada com uma redução no declínio da CVF, melhora na percepção de dispneia, nos índices funcionais e no espessamento cutâneo<sup>53</sup>. Nesse estudo, o desfecho primário foi a CVF aos 12 meses, com uma diferença entre o tratamento e o placebo de 2,53%, favorecendo o grupo da CYC ( $p < 0,03$ ). Contudo, em dois anos, esses benefícios não mais estavam presentes (CVF no grupo CYC de -2,0% versus -2,3% no grupo placebo)<sup>88</sup>, sugerindo a necessidade de um tratamento de manutenção após a indução com CYC. Em outro estudo (*Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial*), incluindo 45 pacientes com DIP-ES randomizados para receber prednisolona 20mg/dia e 6 infusões mensais de CYC (0,6mg/m<sup>2</sup>) ou placebo, a CVF aumentou 4,19% no grupo tratado com CYC, contudo sem significância estatística ( $p = 0,08$ )<sup>54</sup>, talvez devido ao pequeno número de pacientes. Em um estudo randomizado, não cegado, incluindo 60 pacientes, recebendo CYC oral ou azatioprina por um período de 18 meses, CVF e DLCO não se modificaram no grupo CYC, mas apresentaram deterioração progressiva no grupo azatioprina<sup>89</sup>. Em outro estudo, este retrospectivo, aberto e multicêntrico, o tratamento imunossupressor com CYC seguido de azatioprina foi bem tolerado e associado com estabilização ou melhora da função pulmonar em 70% dos pacientes aos 6 meses e 52% dos pacientes em 2 anos<sup>90</sup>. Em uma metanálise, incluindo os ensaios clínicos randomizados acima mencionados e seis estudos observacionais, a utilização de CYC foi associada com uma melhora relativa na função

pulmonar, contudo sem atingir significância estatística<sup>91</sup>. Em estudo observacional, incluindo 28 pacientes com DIP-ES tratados com CYC endovenosa, atendidos no ambulatório de reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi encontrada uma variação no VEF1 de  $2,46 \pm 9,54\%$  ( $p=0,15$ ) e na CVF de  $2,78 \pm 9,62\%$  ( $p=0,11$ )<sup>92</sup>. Dos 28 pacientes, 14 (39%) apresentaram melhora da CVF acima de 6%, enquanto 7 (19%) apresentaram piora. Foram reportados 17 eventos adversos graves durante o período de tratamento com CYC, 7 com necessidade de internação e 3 com evolução para óbito<sup>92</sup>.

Previamente, dados de estudos observacionais sugeriam que o micofenolato mofetil (MMF) poderia ser útil na DIP-ES<sup>10</sup>. Metanálise recente, incluindo um estudo prospectivo e 4 estudos retrospectivos, demonstrou que o MMF foi uma opção segura no tratamento da DIP e se associou com estabilização de parâmetros funcionais pulmonares<sup>93</sup>. Recentemente foram publicados os dados do *Scleroderma Lung Study II*, primeiro ensaio clínico randomizado a avaliar a eficácia do uso do MMF na DIP-ES<sup>94</sup>. Nesse estudo, MMF 3g/dia por 24 meses apresentou resultados comparáveis ao uso de CYC oral por 12 meses, sendo mais bem tolerado e associado com menor toxicidade.

Azatioprina é considerada inferior à CYC no tratamento de indução na DIP-ES, sendo, contudo, uma opção útil na terapêutica de manutenção<sup>10</sup>. Em ensaio clínico randomizado, comparando o tratamento de indução com azatioprina à CYC, o grupo CYC apresentou uma tendência de aumento na CVF enquanto o braço que recebeu azatioprina evoluiu com uma significativa deterioração da CVF e da DLCO após 10 meses de seguimento<sup>89</sup>. Estudo observacional, avaliando o uso de azatioprina no tratamento de manutenção após indução com CYC, demonstrou estabilização da função pulmonar na maior parte dos pacientes em 2 anos de seguimento<sup>90</sup>.

Com relação aos imunobiológicos, a utilização de rituximabe resultou em significativa melhora na CVF e na DLCO em um estudo piloto com 14 pacientes<sup>95</sup> e em vários relatos de caso<sup>87</sup>. No ano de 2015, em uma análise de casos e controles do banco de dados do EUSTAR incluindo 63 pacientes tratados com rituximabe, houve significativa prevenção de declínio da função pulmonar em relação aos controles pareados<sup>96</sup>. Embora sejam necessários ensaios clínicos randomizados, além de estudos maiores e multicêntricos, para definir melhor seu papel no manejo atual da DIP-ES, rituximabe parece ser uma opção válida de tratamento<sup>9</sup>, especialmente em pacientes que não toleram ou não responderam ao uso de CYC e MMF.



Tratamento imunossupressor seguido de transplante de células tronco hematopoiéticas foi comparado à CYC em um pequeno estudo de fase 2 (ASSIST), aberto e randomizado, incluindo 19 pacientes. Nesse estudo, pacientes transplantados apresentaram significativa melhora cutânea e pulmonar em 2 anos de seguimento. No grupo CYC, 8 dos 9 pacientes evoluíram com falha terapêutica, 7 destes sendo submetidos ao transplante com posterior melhora cutânea e pulmonar<sup>97</sup>. Esses resultados sugerem que o transplante de células tronco hematopoiéticas possa ser mais efetivo do que o uso de CYC, contudo estudos adicionais se fazem necessários para confirmar os achados desse pequeno ensaio clínico<sup>87</sup>. Recente ensaio clínico europeu de fase 3 (*Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial - ASTIS*), multicêntrico, incluiu 156 pacientes randomizados para se submeter ao transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo (79 pacientes) ou tratamento padrão com CYC (77 pacientes)<sup>98</sup>. Nesse estudo, com um seguimento médio de 5,8 anos, transplante foi associado com maior mortalidade relacionada ao tratamento no primeiro ano, embora tenha conferido um significativo benefício em longo prazo na sobrevida livre de evento (definida como morte ou evolução com falência de órgãos). Estudo similar recentemente foi completado nos EUA (*Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplant - SCOT*), comparando ciclofosfamida por 12 meses com terapia mieloablativa (incluindo radiação) seguida de transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas, contudo seus resultados ainda não foram divulgados<sup>99</sup>. Em estudo retrospectivo, 17/18 pacientes submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas atingiram melhora cutânea significativa (redução >30% no escore de Rodnan modificado<sup>100</sup> [anexo IV]) com estabilização da função pulmonar<sup>101</sup>. No Brasil, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas vem sendo realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Até maio de 2012, foram realizados 33 transplantes autólogos em pacientes com ES<sup>102</sup>. Todos os pacientes apresentavam forma cutânea difusa, com em média 2.8 anos de duração de doença e quase 70% de prevalência de acometimento pulmonar. A maioria dos pacientes apresentou melhora dos escores cutâneos e estabilização da função pulmonar em um seguimento médio de 27 meses<sup>102</sup>.

O tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento do refluxo gastroesofágico, é também muito importante no manejo da DIP-ES<sup>103</sup>.

Transplante pulmonar é uma opção em casos de doença terminal sem resposta ao tratamento médico usual. Contudo, nem sempre é uma opção possível devido ao

envolvimento grave de outros órgãos pela doença<sup>9</sup>. Em um recente estudo retrospectivo, a sobrevida reportada pós-trasplante pulmonar foi de 59% em 3 anos<sup>104</sup>, não diferindo dos dados obtidos após transplante pulmonar em decorrência de outras patologias<sup>105</sup>.

Assim sendo, o principal benefício do tratamento consiste em prevenir a progressão da DIP, com um maior efeito sendo esperado em pacientes com evidência de doença extensa na TC. A finalidade de estabilizar a fibrose pulmonar deve ser vista como um objetivo legítimo e realístico para todos os pacientes com ES, e não para apenas uma minoria de pacientes considerados como tendo doença potencialmente reversível<sup>50</sup>.

#### 2.6.5. Algoritmos clínicos na DIP-ES

A despeito de atualmente ser considerada padrão-ouro para o diagnóstico de DIP-ES, convém ressaltar que a TCAR possui algumas limitações para sua aplicação na prática clínica como ferramenta de rastreamento e monitoramento. Quando comparada a outras técnicas de imagem, o custo com maquinário para realização do exame é relativamente alto e, em diversos centros mundiais, há escassez de equipamentos tomográficos para suprir a demanda clínica atual, o que pode tornar muito difícil a repetição do exame em um curto período de tempo. Além de acessibilidade e disponibilidade, exposição à radiação ionizante é outro aspecto relevante a ser considerado quando da decisão pela realização do exame. Pacientes que realizam maior número de tomografias apresentam risco teórico aumentado para o desenvolvimento de neoplasias<sup>106,107</sup>, fato que pode ser particularmente importante nos pacientes com ES, os quais já apresentam risco aumentado de neoplasia de pulmão, principalmente quando há fibrose pulmonar sobreposta<sup>108-110</sup>. Este dado ainda deve ser considerado, embora, com as técnicas atualmente empregadas na realização de TCAR, a exposição à radiação tenha sido em muito reduzida (1,5-2,5mSv, equivalente a realização de 15-25 RXT)<sup>111</sup>.

Alternativamente à abordagem puramente tomográfica e à utilização de exames invasivos, diversos algoritmos clínicos para o diagnóstico de DIP têm sido propostos por diferentes autores<sup>11-13</sup>. Algoritmo é uma sequência finita de regras bem definidas e não ambíguas que é executada para obter um resultado específico<sup>112</sup>, levando à solução de um determinado problema em um número finito de etapas. Estudo recente avaliou a utilização de algoritmos clínicos na predição de DIP-ES, os quais se utilizavam do

exame físico e de testes amplamente disponíveis, obtendo algoritmos com considerável utilidade clínica, especialmente em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária<sup>13</sup>. Nesse estudo, combinando dados de ausculta pulmonar, RXT e espirometria, Steele *et al* propuseram e testaram os seguintes três algoritmos clínicos: o algoritmo A utilizou para definição de DIP a presença de crepitações “em velcro” na ausculta pulmonar e/ou RXT com achados sugestivos de pneumopatia intersticial (exceto achados de insuficiência cardíaca congestiva) ou fibrose pulmonar; o algoritmo B incluiu ainda pacientes com CVF inferior a 70% do previsto e uma relação VEF1/CVF >70% como evidência de DIP-ES, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) para classificação de distúrbio ventilatório restritivo (DVR)<sup>113</sup>; e o algoritmo C que foi similar ao anterior, exceto pelo fato de utilizar como ponto de corte uma CVF inferior à 80%. Difusão pulmonar não foi incluída nas regras de decisão clínica propostas, tendo em vista que a sua redução não é um achado específico para DIP<sup>13</sup>, ocorrendo também na HAP - outra complicação bastante comum da ES (cuja prevalência varia entre 7-50% dos pacientes, conforme o método de aferição - em média 12% se considerado cateterismo cardíaco direito<sup>114</sup>).

Quanto às PFP, seu uso isoladamente no rastreamento da DIP-ES é pouco útil. Uma de suas limitações é a incapacidade de discriminar a etiologia da alteração pulmonar<sup>111</sup>. Outra limitação é a sua alta proporção de falsos negativos, uma vez que apenas 37,5% dos pacientes com DIP evidenciada na TCAR apresentavam uma CVF inferior à 80%<sup>115</sup>. Nesse mesmo estudo, os autores combinaram CVF <80% e DLCO <70% em um algoritmo para rastreamento de DIP<sup>115</sup>. Com essa combinação, os autores conseguiram reduzir a proporção de falsos negativos, todavia à custa de um aumento na proporção de falsos positivos, quando comparados à TCAR. Outro estudo recente, este incluindo 177 casos de doença precoce (duração inferior a três anos), encontrou resultados similares, com proporção semelhante de falsos negativos<sup>116</sup>. Juntos, esses resultados indicam fortemente que o uso isolado das PFP não é uma ferramenta útil no rastreamento e no diagnóstico precoce da DIP-ES, não substituindo de forma alguma a necessidade da realização de TCAR<sup>111</sup>.

Já o acompanhamento seriado das PFP é essencial para o estadiamento e seguimento da DIP-ES. Vários estudos têm demonstrado que declínio na CVF (entre 50 e 70% dos valores de referência previstos) nos cinco primeiros anos de doença prediz evolução para DIP terminal e mortalidade pela doença<sup>5,73,117</sup>. Além disso, nesses

mesmos estudos, o declínio na DLCO também foi preditor de mortalidade, embora menos específico para DIP do que a redução na CVF.

Quanto à TCAR, estudos têm evidenciado que a extensão da DIP na TCAR inicial auxilia na predição dos desfechos e que a sua quantificação é essencial para determinações prognósticas e definições terapêuticas. Dados do *Scleroderma Lung Study I* evidenciaram que fibrose pulmonar mais extensa na TCAR foi um preditor significativo de declínio na CVF<sup>118</sup>. Revisão sistemática incluindo 1616 pacientes com DIP-ES também identificou a extensão do acometimento pulmonar na tomografia como a única variável que foi independentemente preditora tanto de progressão de doença como de mortalidade<sup>119</sup>, contudo havia grande heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão. Em uma coorte britânica, incluindo 216 pacientes seguidos por uma mediana de 7,4 anos, o risco de morte e progressão de doença apresentava elevação acentuada quando o acometimento tomográfico era superior a 20% do parênquima pulmonar<sup>11</sup>. Com base nesses achados, Goh e Wells propuseram um algoritmo prognóstico para o estadiamento da pneumopatia intersticial, considerando a extensão do acometimento tomográfico e a CVF<sup>11</sup>. Doença extensa era caracterizada como acometimento pulmonar excedendo 20% do parênquima na TCAR. Doença limitada era aquela em que o acometimento de parênquima pulmonar era inferior a 20%. Em casos de extensão tomográfica indeterminada, a distinção baseava-se na CVF, considerando doença extensa aquela em que a CVF era inferior a 70% do previsto. Nesse estudo, o sistema de estadiamento entre doença extensa e limitada apresentou valor prognóstico superior ao uso isolado da extensão tomográfica ou da CVF na predição do risco de morte pela doença<sup>11</sup>. Poucos estudos tentaram replicar os achados desse algoritmo prognóstico de fácil aplicação. Moore *et al*, em uma coorte multicêntrica incluindo 172 pacientes que realizaram TCAR no *baseline* seguidos por uma média de 3,5 anos (*Australian Scleroderma Cohort Study*), observou um aumento de 3 vezes no risco de óbito em pacientes com doença extensa, em comparação a pacientes com doença limitada<sup>85</sup>. Assim sendo, o algoritmo proposto apresentou relevância clínica significativa como preditor prognóstico na DIP-ES, permitindo caracterizar um subgrupo de pacientes com acometimento pulmonar extenso, maior mortalidade e menor sobrevida livre de progressão de doença<sup>11,85</sup>.

Ainda quanto à avaliação inicial, pacientes com TCAR normal no *baseline* raramente desenvolvem DIP ao longo do seguimento, como foi evidenciado em um estudo, no qual dos 40 pacientes que apresentavam TCAR normal no *baseline*, 34

persistiram apresentando TCAR normal ao longo do seguimento de, em média, 5,14 anos<sup>61</sup>. Em outro estudo, 108 dos 305 pacientes apresentavam TCAR normal no *baseline* e ao longo do seguimento todos esses pacientes mantiveram-se livres de doença pulmonar (3,1 anos em média de acompanhamento)<sup>116</sup>. Corroborando esse achado, o declínio da CVF nesse grupo de pacientes foi de apenas 2,9%<sup>116</sup>. Esses dados sugerem que o rastreamento com TCAR pode permitir dividir os pacientes em dois grupos: um com risco muito baixo de desenvolver DIP e outro com DIP que necessita de monitorização e vigilância rigorosas<sup>111</sup>. Além disso, como já mencionado, protocolos para realização de TCAR com menor exposição à radiação tem apresentado acurácia diagnóstica comparável à da TCAR convencional<sup>64</sup>, tornando-se uma ferramenta potencial para o rastreamento e diagnóstico precoce da DIP<sup>111</sup>.

Com o surgimento de novas opções para o tratamento da DIP-ES e a facilidade de acesso às ferramentas para investigação pulmonar<sup>56</sup>, ressurgiu o interesse no desenvolvimento de métodos válidos para sua detecção precoce. Nesse ínterim, esforços crescentes devem resultar em algoritmos baseados em evidências para o diagnóstico precoce e determinação do prognóstico da DIP<sup>111</sup>, similarmente ao que ocorreu com a hipertensão arterial pulmonar (HAP) relacionada à ES<sup>120</sup>.

**Tabela 1.** Resumo de alguns dos principais artigos publicados avaliando a utilização de diferentes conjuntos de variáveis clínicas para o diagnóstico e prognóstico da DIP-ES.

<b>Autores</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Publicação</b>	<b>Principais resultados</b>
Schurawitzki H <i>et al</i> <sup>31</sup>	Estudo transversal (23 pacientes)	1990	TCAR mais sensível que RXT para detecção de DIP-ES.
Launay D <i>et al</i> <sup>61</sup>	Coorte retrospectiva (90 pacientes)	2006	Bom prognóstico em longo prazo se TCAR sem achados de DIP no início do acompanhamento.
Quadrelli S <i>et al</i> <sup>47</sup>	Coorte retrospectiva (40 pacientes)	2007	Redução da DLCO associa-se fortemente com distúrbio ventilatório restritivo e com achados de DIP na TCAR.
Goh NS <i>et al</i> <sup>11</sup>	Coorte prospectiva (215 pacientes)	2008	Estadiamento para DIP envolvendo TCAR e CVF. Doença extensa (acometimento excedendo 20% do parênquima ou acometimento indeterminado e CVF <70%) associou-se com maior mortalidade.

Steele R <i>et al</i> <sup>13</sup>	Estudo transversal (1168 pacientes)	2012	Algoritmos combinando ausculta pulmonar, RXT e CVF apresentaram boas características como preditores de DIP na TCAR.
Winklehner A <i>et al</i> <sup>63</sup>	Estudo transversal (45 pacientes)	2012	Realização de séries restritas de imagens na TCAR tem alta acurácia na detecção da DIP, com exposição a doses muito menores de radiação.
Moore OA <i>et al</i> <sup>85</sup>	Coorte prospectiva (172 pacientes)	2013	Doença extensa (acometimento excedendo 20% do parênquima na TCAR ou, acometimento indeterminado, e CVF <70%) associou-se com risco três vezes maior de deterioração clínica ou morte em 3,5 anos.
Gatta G <i>et al</i> <sup>45</sup>	Coorte prospectiva (42 pacientes)	2013	Extensão do envolvimento intersticial na TCAR é inversamente proporcional aos resultados da espirometria e da DLCO.
Colaci M <i>et al</i> <sup>44</sup>	Coorte retrospectiva (107 pacientes)	2014	Forte associação entre achados no RXT e na TCAR. Extensão do acometimento intersticial na TCAR correlacionou-se significativamente com parâmetros espirométricos.
Moore OA <i>et al</i> <sup>82</sup>	Coorte prospectiva (264 pacientes)	2015	Pacientes com PFP estáveis nos 4 primeiros anos de doença tem melhores desfechos. Declínio na DLCO $\geq 15\%$ em 1 ano é fator de mau prognóstico.
Suliman YA <i>et al</i>	Coorte prospectiva (102 pacientes)	2015	Uso isolado das PFP implica em uma alta taxa de falsos negativos para DIP, não se justificando seu uso isoladamente no rastreamento da DIP-ES.
Hoffmann-Vold AM <i>et al</i>	Coorte prospectiva (305 pacientes)	2015	TCAR realizada no <i>baseline</i> prediz o desenvolvimento de DIP, a taxa de progressão da fibrose pulmonar e o declínio na função pulmonar.

Abreviaturas: CVF: capacidade vital forçada; DIP: doença de intersticial pulmonar; DLCO: capacidade difusional de monóxido de carbono; ES: esclerose sistêmica; PFP: provas de função pulmonar; RXT: radiografia de tórax; TCAR: tomografia computadorizada torácica de alta resolução.

### **3. MARCO TEÓRICO**

A esclerose sistêmica é uma patologia crônica, cujo acometimento visceral predominante determina o prognóstico da doença. Doença intersticial pulmonar é atualmente a principal causa de óbito atribuível a doença e seu diagnóstico precoce pode modificar esse desfecho. Com o surgimento de novas opções terapêuticas e a facilidade de acesso às ferramentas para adequada investigação pulmonar, faz-se extremamente importante o diagnóstico precoce e a instituição de tratamento em momento oportuno. Estudos recentes têm proposto diversos algoritmos clínicos para a predição do diagnóstico e do prognóstico da pneumonite intersticial, objetivando ampliar sua detecção e auxiliar na determinação de sua evolução e desfechos.

#### 4. JUSTIFICATIVA

A ES é uma patologia autoimune multissistêmica, cuja principal causa de mortalidade é o acometimento pulmonar pela doença. O diagnóstico precoce da DIP-ES, possibilitando a instituição de intervenção terapêutica em momento oportuno, pode modificar este paradigma, permitindo obter melhores desfechos funcionais pulmonares e evitando a progressão para fibrose pulmonar estabelecida.

A utilização de algoritmos clínicos como preditores de DIP-ES visa permitir o diagnóstico mais precoce, de forma mais acessível e com menor custo, dessa manifestação grave da doença. Além disso, esses algoritmos podem ainda permitir selecionar pacientes com menor probabilidade de evolução da DIP-ES e melhor prognóstico, evitando a realização de extensa investigação adicional desnecessária, que expõe o paciente aos riscos inerentes de cada procedimento e onera o sistema de saúde. Contudo, escassos estudos validaram e reproduziram os achados desses algoritmos em diferentes populações. Não há dados referentes à aplicação desses algoritmos clínicos para o diagnóstico e prognóstico da DIP-ES na população brasileira.

No contexto atual, com o avanço no desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas, há necessidade de uma melhor estratificação de risco individual visando modificar o prognóstico ainda sombrio da DIP-ES.



## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo primário

Avaliar o desempenho diagnóstico (sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo e razão de verossimilhança [*likelihood ratio*] positiva e negativa) de cada um dos algoritmos clínicos propostos na literatura na identificação da DIP-ES definida por TCAR.

### 5.2. Objetivos secundários

Avaliar a prevalência de DIP nessa coorte de pacientes.

Estimar a correlação dos algoritmos clínicos propostos na literatura e dos achados específicos na TCAR com a mortalidade nessa coorte de pacientes.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Vol Sixth edit. (Elsevier, ed.). Philadelphia; 2015.
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's Textbook of Rheumatology. Vol Ninth edit. (Elsevier, ed.). Philadelphia; 2013.
3. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(3):134-144.
4. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):516-524.
5. Steen VD, Medsger T a. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2347-2444.
6. Steen VD, Medsger T a. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-944.
7. Altman RD, Medsger TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1991;34(4):403-413.
8. Wells a. U. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2009;47(SUPPL. 5):59-61.
9. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411-419.
10. Cappelli S, Bellando-randone S, Guiducci S, Matucci-cerinic M. Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(6):975-987.
11. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254.
12. Solomon JJ, Olson a. L, Fischer a., Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):6-19.
13. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):519-524.
14. Dobrota R, Mihai C, Distler O. Personalized medicine in systemic sclerosis: facts and promises. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(6):425.

15. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-205.
16. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-235.
17. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-2255.
18. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum.* 1996;39(8):1362-1370.
19. Bernatsky S, Joseph L, Pineau C a., Belisle P, Hudson M, Clarke a. E. Scleroderma prevalence: Demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Care Res.* 2009;61(3):400-404.
20. Steen VD, Oddis C V., Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger T a. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):441-445.
21. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(2):59-63.
22. Walker U a, Tyndall A, Czirjak L, 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(6):754-763.
23. Galluccio F, Walker U a., Nihtyanova S, et al. Registries in systemic sclerosis: A worldwide experience. *Rheumatology.* 2011;50(1):60-68.
24. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (Scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1359-1362.
25. Feghali-Bostwick C, Medsger T a., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956-1963.
26. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557-567.
27. Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung

diseases. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):102-114.

28. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor- $\beta$  as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(4):200-206.

29. Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, et al. Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor-B responses: A novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol.* 2013;182(1):192-205.

30. Wynn TA. Fibrotic disease and the Th1/Th2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2009;4(8):583-594.

31. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1363-1373.

32. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(6):778-784.

33. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 2006;169(3):954-966.

34. 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(5):581-590.

35. Walker JG, Pope J, Baron M, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1401-1409.

36. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-1576.

37. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-3912.

38. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-2747.

39. Avouac J, Fransen J, Walker U a, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476-481.

40. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2087-2093.
41. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208-219.
42. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2398-2405.
43. Ioannidis JP a, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118(1):2-10.
44. Colaci M, Sebastiani M, Manfredi A, et al. Lung involvement in systemic sclerosis: role of high resolution computed tomography and its relationship with other pulmonary and clinico-serological features. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(3):481-488.
45. Gatta G, Di Grezia G, Iacomino A, et al. HRCT in systemic sclerosis: correlation between respiratory functional indexes and extension of lung failure. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(2):579-587.
46. Lopes AJ, Capone D, Mogami R, de Menezes SLS, Guimarães FS, Levy RA. Systemic sclerosis-associated interstitial pneumonia: evaluation of pulmonary function over a five-year period. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2011;37(2):144-151.
47. Quadrelli S, Ciallella L, Catalán Pellet AC, et al. Lung involvement in systemic sclerosis. *Medicina (B Aires)*. 2007;67(5):429-435.
48. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176(3):755-759.
49. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1355-1360.
50. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):728-739.

51. Iudici M, Moroncini G, Cipriani P, Giacomelli R, Gabrielli A, Valentini G. Where are we going in the management of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis? *Autoimmun Rev.* 2015;14(7):575-578.
52. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-1815.
53. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-2666.
54. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-3970.
55. Clements PJ, Tashkin D, Roth M, Khanna D, Furst DE. The Scleroderma Lung Study II (SLS II) Shows That Both Oral Cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil Are Efficacious in Treating Progressive Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. In: Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology. 2015: N° 1075.
56. Silver KC, Silver RM. Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):439-457.
57. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):462-468.
58. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How Similar and Distinct? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):1967-1978.
59. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary Manifestations of Scleroderma and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):433-449.
60. Wells a. U, Rubens MB, Du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: Prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol.* 1993;161(6):1159-1165.
61. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1789-1801.

62. 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):120-124.
63. Winklehner A, Berger N, Maurer B, Distler O, Alkadhi H, Frauenfelder T. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: the diagnostic accuracy of HRCT image series with high increment and reduced number of slices. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):549-552.
64. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TDL, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2069-2073.
65. 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 Diffus lung Dis.* 2009;26(1):32-38.
66. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):11-16.
67. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4 Suppl 91):S136-41.
68. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4 Suppl 91):S87-91.
69. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:390-395.
70. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, 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. *Eur J Radiol.* 2014;83(2):391-397.
71. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S. State-of-the-Art Imaging of the Lung for Connective Tissue Disease (CTD). *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:1-12.
72. Pinal-Fernandez I, Pineda-Sanchez V, Pallisa-Nuñez E, et al. Fast 1.5 T chest MRI for the assessment of interstitial lung disease extent secondary to systemic

sclerosis. *Clin Rheumatol*. April 2016:1-7.

73. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625-1635.

74. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):588-593.

75. Yanaba K, Yoshizaki A, Muroi E, Ogawa F, Shimizu K, Sato S. Increased circulating soluble vascular adhesion protein-1 levels in systemic sclerosis: Association with lower frequency and severity of interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4):442-447.

76. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, 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):435-446.

77. Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-Reactive Protein Predict the Long-Term Progression of Interstitial Lung Disease and Survival in Patients With Early Systemic Sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1375-1380.

78. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses. *J Dermatol*. 2016;43(1):29-38.

79. Hoffmann-Vold A-M, Tennoe A, Garen T, et al. High level of chemokine CCL18 is associated with pulmonary function deterioration, lung fibrosis progression and reduced survival in systemic sclerosis. *Chest*. 2016;150(2):299-306.

80. Lakota K, Carns M, Podluszky S, et al. Serum amyloid a is a marker for pulmonary involvement in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(1):1-12.

81. Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S131-5.

82. Moore OA, Proudman SM, Goh N, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S111-6.

83. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(4):459-466.



84. Ryerson CJ, O'Connor D, Dunne J V., et al. Predicting Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Using Risk Prediction Models Derived From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015;148(5):1268-1275.
85. Moore O a., Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):155-160.
86. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):236-245.
87. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143(3):814-824.
88. Clements P, Furst D, Silver R, et al. Outcomes at 24-months are Better for Patients Who Received One-year of Cyclophosphamide (CYC) Therapy for SSc Alveolitis Than in Those Who Received One-year of Placebo in the Scleroderma Lung Study. In: Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology. 2006: N° 1252.
89. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):205-212.
90. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1064-1072.
91. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R124.
92. Chakr R, Gasparin A, Neves M, et al. FRI0494 Long-Term Effectiveness and Safety of Cyclophosphamide in Systemic Sclerosis Lung Disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):565.4-566.
93. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and Safety of Mycophenolate Mofetil or Sodium in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Meta-Analysis. *Pulm Med*. 2012;2012:1-7.
94. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral

cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016:1-12.

95. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: Results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology.* 2010;49(2):271-280.

96. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1188-1194.

97. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378(9790):498-506.

98. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(24):2490-2498.

99. SCOT Study | Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation. <http://www.sclerodermatrial.org/>. Accessed August 21, 2016.

100. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281-1285.

101. Zaccara E, Sambataro D, Maglione W, et al. Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Rapidly Progressive Systemic Sclerosis: Prolonged Remission of Disease Activity in a Long-Term Follow up. In: Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology. 2014.

102. Rodrigues MC de O, Hamerschlak N, Moraes DA de, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on hematopoietic stem cell transplantation as a treatment for the autoimmune diseases systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(2):134-143.

103. Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2010;104(SUPPL. 1):59-69.

104. Launay D, Savale L, Berezne A, et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the

literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Med.* 2014;43(10):345-363.

105. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3954-3961.

106. Einstein AJ. Beyond the bombs: Cancer risks of low-dose medical radiation. *Lancet.* 2012;380(9840):455-457.

107. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-2284.

108. Hill CL, Nguyen a-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):728-731.

109. Roumm AD, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum.* 1985;28(12):1336-1340.

110. Picano E, Semelka R, Ravenel J, Matucci-cerinic M. Rheumatological diseases and cancer: the hidden variable of radiation exposure. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2065-2068.

111. Molberg Ø, Hoffmann-Vold A-M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;6:1-6.

112. Manzano JA. Algoritmos: Lógica Para Desenvolvimento de Programação de Computadores. Editora Érica; 2000.

113. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202-1218.

114. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-1093.

115. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67(12):3256-3261.

116. Hoffmann-Vold A-M, Aaløkken TM, Lund MB, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67(8):2205-2212.

117. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum*

Dis. 2003;62:97-99.

118. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C-H, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):372.

119. Winstone T a., Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: A systematic review. *Chest.* 2014;146(2):422-436.

120. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1340-1349.

## 7. ARTIGO EM INGLÊS

### CLINICAL ALGORITHMS FOR THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Vanessa Hax<sup>1,2</sup>, Markus Bredemeier<sup>3</sup>, Ana Laura Didonet Moro<sup>1</sup>, Thaís Rohde Pavan<sup>1</sup>,  
Marcelo Vasconcellos Vieira<sup>4</sup>, Eduardo Hennemann Pitrez<sup>4</sup>, Rafael Mendonça da Silva  
Chakr<sup>1,2</sup>, Ricardo Machado Xavier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup>Rheumatology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup>Rheumatology Service, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup>Radiology Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil

Correspondence to: Vanessa Hax. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350/645, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brazil. E-mail:

vanessahax@gmail.com

**Abstract**

**Introduction:** Interstitial lung disease (ILD) is currently the primary cause of death in systemic sclerosis (SSc). Thoracic high-resolution computed tomography (HRCT) is considered the gold standard for diagnosis. Recent studies have proposed several clinical algorithms to predict the diagnosis and prognosis of SSc-ILD.

**Objective:** To test the clinical algorithms to predict the presence and prognosis of SSc-ILD, and to evaluate the association of extent of ILD with mortality in a cohort of SSc patients.

**Methods:** Prospective cohort study, including 177 SSc patients assessed by clinical evaluation, laboratory tests, pulmonary function tests, and HRCT. Three clinical algorithms, combining lung auscultation, chest radiography and % predicted forced vital capacity (FVC), were applied for the diagnosis of different extents of ILD on HRCT. Univariate and multivariate Cox proportional models were used to analyze the association of algorithms and the extent of ILD on HRCT with the risk of death using hazard ratios (HR).

**Results:** The prevalence of ILD on HRCT was 57.1% and 79 patients died (44.6%) in a median follow-up of 11.1 years. For identification of ILD with extent  $\geq 10$  and  $\geq 20\%$  on HRCT, all algorithms presented a high sensitivity ( $>89\%$ ) and a very low negative likelihood ratio ( $<0.16$ ). For prognosis, survival was decreased for all algorithms, especially the algorithm C (HR 3.47, 95% CI 1.62-7.42), which identified the presence of ILD based on crackles on lung auscultation, findings on chest X-ray or FVC  $<80\%$ . Extensive disease as proposed by Goh and Wells (extent of ILD  $>20\%$  on HRCT or, in indeterminate cases, FVC  $<70\%$ ) had a significantly higher risk of death (HR 3.42, 95% CI 2.12 to 5.52). Survival was not different between patients with extent of 10 or 20% of ILD on HRCT, and analysis of 10-year mortality suggested that a threshold of 10% may also have a good predictive value for mortality. However, there is no clear cutoff above which mortality is sharply increased.

**Conclusion:** Clinical algorithms had a good diagnostic performance for extents of SSc-ILD on HRCT with clinical and prognostic relevance ( $\geq 10$  and  $\geq 20\%$ ), and were also strongly related to mortality. Therefore, they probably could be used to obviate the requirement of HRCT in some cases.

**Key Words:** systemic sclerosis, scleroderma, interstitial lung disease, interstitial pneumonia, algorithms, diagnosis, prognosis, cohort.

## Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem autoimmune disease of complex etiopathogeny, characterized by the presence of autoantibodies and interplay between three main components: vascular dysfunction, dysregulation of innate and adaptive immunity, and excessive activation of fibroblasts and related cells, resulting in the development of progressive tissue fibrosis<sup>1-3</sup>. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most frequent visceral manifestations and is, currently, the leading cause of disease-related deaths (35% in the largest study to date)<sup>4-6</sup>. In early autopsy studies, nearly 100% of patients have parenchymal involvement<sup>7</sup>. As many as 50-90% of patients will have interstitial abnormalities on high-resolution computed tomography (HRCT)<sup>8,9</sup> and 30-75% will have changes in pulmonary function tests<sup>10</sup>. Currently, HRCT is considered the standard method for the noninvasive diagnosis of SSc-ILD<sup>8,11</sup>. When analyzed in conjunction with the pulmonary function tests, HRCT defines the staging of disease and assists in determining the appropriate therapeutic approach<sup>12,13</sup>.

Several authors have worked to establish and validate clinical algorithms that can predict the diagnosis and estimate prognosis of SSc-ILD<sup>8,14,15</sup>. A Canadian group<sup>14</sup> developed a set of clinical decision rules (combining findings of physical examination, chest radiography and pulmonary function tests) to identify patients with high probability of ILD on HRCT. Goh and Wells developed an algorithm, integrating disease extent on HRCT and spirometry, that had good performance in predicting the risk of death related to ILD in English SSc patients<sup>15</sup>, which was also validated in Australian patients<sup>16</sup>. This simple classification system showed significant clinical relevance as a prognostic predictor in SSc-ILD, characterizing a subgroup of patients with extensive pulmonary involvement, higher mortality and lower progression-free survival<sup>15,16</sup>. In the concept of personalized medicine, these algorithms may help to stratify patients according to their individual risk of progression of ILD<sup>17</sup>. In this study, we aim to evaluate the performance of these clinical algorithms in a cohort of SSc patients from Southern Brazil.

## Methods

### *Patients and study design*

One hundred and eighty-eight consecutive patients with SSc were prospectively evaluated between April 2000 and November 2009. All patients were Brazilian and the great majority inhabitants of the urban area of Porto Alegre/RS. To be included, the

patient was required to meet the 1980 American College of Rheumatology (ACR) criteria for SSc<sup>18</sup> or the criteria suggested by LeRoy and Medsger<sup>19</sup> for diagnosis of early forms of SSc. Patients with overlapping syndromes were excluded. However, patients with definite diagnosis of SSc who developed inflammatory myopathy or secondary Sjogren's syndrome were not excluded from the analysis. All patients signed written informed consent and this research protocol was approved by the institutional ethics committee.

### *Clinical assessment*

All patients were interviewed and examined by the same researcher (MB), according to an extensive standardized questionnaire to assess lesions in target organ in SSc, as previously described<sup>20,21</sup>. Demographic data as well as patient's and close family member's addresses and telephones were registered at baseline. Disease duration was defined as the time interval since the onset of either Raynaud's phenomenon or skin symptoms (whatever came first). Disease subtype was classified as follows: diffuse cutaneous SSc (involving trunk and acral skin), limited cutaneous SSc (restricted to extremities and/or face) or *sine* scleroderma<sup>2</sup>. The severity of skin disease was evaluated using the modified-Rodnan skin score<sup>22</sup>.

Patients were also submitted to thoracic high-resolution computed tomography (HRCT), and pulmonary function tests regardless of the presence of signs or symptoms of pulmonary involvement. The performance of chest X-ray was not predicted in the original study protocol, but was used frequently in order to check the fulfillment of the 1980 ACR criteria for SSc or according to clinical judgment of the assisting physician. The evaluation of other clinical features, laboratory tests, serology, nailfold capillary microscopy, Doppler echocardiography and pulmonary function tests were made as previously described<sup>20,21</sup>.

### *Thoracic HRCT*

The scans were obtained with no use of intravenous contrast, during breath holding after deep inspiration in supine position. The interval between sections (varying between 10 and 30 mm) was determined by the radiologist who executed the exams. The CT scans were viewed at window level appropriate for pulmonary parenchyma and pleura. All exams were performed within 6 months of the interview and were held by the research team for future analysis with permission of the patients. The CT scans were



assessed for the presence and extent of interstitial disease (ground-glass opacities, reticular pattern, and honeycombing) by two radiologists (EHP and MVV). They estimated the percentage (to the nearest 5%) of parenchyma affected by interstitial disease in each lung, according to the method proposed by Staples *et al*<sup>23</sup>. The overall percentage of interstitial disease represents the mean value of both lungs. Most CT scans were evaluated in consensus by both radiologists (92); however a significant minority of exams was evaluated by a single radiologist (49 by EHP and 31 by MVV). Considering this, we selected cases with different degrees of tomographic extension for reassessment by one of the radiologist (MVV). This radiologist reassessed, in a blinded fashion and with an interval of several years between measurements, the CT scans evaluated in consensus as well as scans evaluated exclusively by the other examiner (EHP) to measure intraobserver and interobserver agreement.

#### *Clinical algorithms*

For the evaluation of protocols for prediction of SSc-ILD, we used three clinical decision rules proposed by Steele *et al*<sup>14</sup>, which use readily available variables. These algorithms are represented schematically in supplementary figure 1. The first algorithm (A) defined ILD if the study physician reported the presence of typical velcro-like crackles on lung auscultation and/or chest X-ray with findings suggestive of ILD or lung fibrosis. The second algorithm (B) also included patients with a predicted forced vital capacity (FVC) <70% and a ratio of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) to FVC >70% as having evidence of ILD, according to the American Thoracic Society recommendations for identifying restrictive lung disease<sup>24</sup>. To include the full spectrum of ILD, the third rule (algorithm C), was similar to B except that the cutoff for FVC was set at <80%. The diagnostic accuracy of the algorithms was tested in relation to the result of HRCT. Considering that small extent of lung disease on HRCT appears not to provide clinical and prognostic relevance<sup>13,15,25,26</sup>, results of CT scans were evaluated in three different ways: any extent of ILD; extent  $\geq 10\%$  of ILD; and extent  $\geq 20\%$  of ILD.

#### *Prognostic algorithms*

The three aforementioned algorithms proposed by Stelle *et al*<sup>14</sup> were tested for their potential to prognostic prediction of SSc-ILD. Further, the staging system proposed by Goh and Wells<sup>15</sup> was applied in this cohort. These algorithms are

represented schematically presented in supplementary figure 2. HRCTs were graded according to the extent of lung disease: extensive disease was characterized as pulmonary involvement exceeding 20%, and limited disease when less than 20%. For indeterminate cases (extent of 10-30% because there may be a measurement error by visual reading), an FVC of less than 70% determined extensive disease.

### *Evaluation of outcomes*

The medical records of all patients were reviewed in August and September 2016 to spot the last day on which the patient attended a clinical consultation or died. For patients who attended medical consultations within the previous 6 months, the date of the last consultation was considered the moment of censoring. For patients whose medical records did not permit identification of the life status, telephone contact with the patient or family members was made. If direct contact with the patient was not possible, or family members informed that the patient was dead, we made contact with the regional Health Information Center (*Núcleo de Informações em Saúde*). This government agency is responsible for the Mortality Information System (*Sistema de Informações sobre Mortalidade*), centralizing all information based on death certificates in the state of Rio Grande do Sul (RS)<sup>27</sup>. In 12 cases (6.6%), life status could not be verified neither by telephone contact, nor by death registry analysis. These patients were censored at the moment of the last contact with the research team made in July 2014<sup>28</sup>.

### *Study size*

We calculated the sample size based on the study of Flahault *et al*<sup>29</sup>. For a sensitivity estimated at 0.7 for the identification of ILD with the algorithms<sup>14</sup>, we calculated a number of 67 cases corresponding to the lower limit of the confidence interval of 0.5. For analysis of mortality, we calculated a number required of 118 cases, based in a hazard ratio of 2.8 for mortality in SSc patients with pulmonary involvement<sup>6</sup>, assuming a 10% error.

### *Statistical analyses*

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0, Epi-Info 6, Winpepi version 11.32, and MedCalc version 16.8.4. Variables with a normal distribution were presented as mean and standard deviation (SD), and non-normal quantitative variables were presented as the median

(25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles). Standard measures of diagnostic accuracy, with their respective 95% confidence intervals (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and positive and negative likelihood ratio of the diagnostic algorithms), were computed using HRCT as the gold standard. Univariable and multivariable Cox proportional hazards model were built to evaluate the different cutoffs of extent of ILD with the risk of death. The selection of covariates for the models was made considering the univariate association with mortality and evidence from previous studies. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used for analysis of HRCT extent cutoff against 10-years mortality. Discrimination was quantified using the area under the curve (AUC), and the best cutoff point was estimated using the Youden Index. Kaplan-Meier survival curves were used to determine the relationship between proposed algorithms and outcome. The log-rank test was used to compare survival plotted in Kaplan-Meier curves. P values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant (all presented P values are 2-tailed). Missing data were assumed to occur absolutely at random, and there was no data imputation.

## **Results**

### *Patient characteristics*

Out of 188 patients evaluated initially, six were excluded for not meeting inclusion criteria. One patient was excluded after diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonia, confirmed by lung biopsy. Of these 181 SSc patients, 4 had not HRCT, remaining a total of 177 patients followed by a median of 11.1 years (ranging from 17 days to 16.2 years), whose characteristics are described in table 1.

### *HRCTs assessment*

Of the 177 patients, 57.1% presented ILD on HRCT. Among the patients with ILD, median extent of pulmonary involvement on HRCT was 10% (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentile ranges 2.5% to 37.5%), and 28.5% of the patients presented an extent of ILD  $\geq 10\%$ , while 23.3% had an extent  $\geq 20\%$ . Reliability of measurements for the extent of lung disease on HRCT was excellent (intraclass correlation coefficient: 0.890 [95% CI 0.663 to 0.967] for EHP vs. MVV; 0.908 [95% CI 0.756 to 0.967] for MVV vs. both examiners in consensus).

### *Test characteristics of the algorithms*

Standard measures of accuracy for each diagnostic method that compose the evaluated algorithms are presented in supplementary table 1. Regardless of the tomographic extension used as cutoff for the presence of ILD, the algorithm A had the lowest sensitivity (ranging from 59% to 96%) but the highest specificity (ranging from 59% to 66%), and algorithm C had the highest sensitivity (ranging from 74% to 100%) but the lowest specificity (ranging from 41% to 46%), as shown in table 2. As expected, algorithm B had intermediate sensitivity and higher specificity than the C algorithm. For any extent of ILD on HRCT, positive and negative predictive value presented small variation between tests, similarly to what occurred with the likelihood ratios. However, considering extent  $\geq 10\%$  or  $\geq 20\%$  of lung disease on HRCT, all algorithms showed high sensitivity ( $>89\%$ ) and negative predictive value ( $>93\%$ ), in addition to a low negative likelihood ratio ( $<0.16$ ). In relation to definition of extensive disease as proposed by Goh and Wells (using for indeterminate cases an extent of 10-30% on HRCT), all algorithms also presented high sensitivity ( $>94\%$ ) and negative predictive value ( $>97\%$ ), as well as a very low negative likelihood ratio ( $<0.09$ ).

#### *ILD and mortality*

Seventy nine of 177 patients died (44.6%), with a 5- and 10-year survival rate of 79.7% and 63.7%, respectively. The 10-year survival rate was 53.8% vs. 76.9% in patients with and without ILD, respectively ( $p=0.001$  by log rank test).

To compare our results with those of Goh and Wells<sup>15</sup>, we show in supplementary table 2 the risk of mortality related to different cutoffs of extent of ILD on HRCT. All cutoffs were significantly associated with a higher risk of death, with no clear threshold above which there is a steep increase in mortality. Figure 1 shows a comparison of survival curves according to the extent of ILD on HRCT. The curves suggest that the risk of death is similar among patients without ILD and those with  $\leq 10\%$  of extent of ILD. Patients with 10-20% of ILD had a similar reduction in survival compared to those with  $>20\%$  extent on HRCT. Accordingly, an extent threshold of 10% on HRCT subdivided the cohort in two groups: one with a 10-year survival of 74.3% ( $\leq 10\%$ ) and other with a 10-year survival of 39.1% ( $>10\%$ ).

In a different way, we performed a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis whose outcome is 10-year mortality (excluding patients whose interval between baseline and evaluation of outcomes was shorter than 10 years). In this analysis, we observed an area under the curve for extent of ILD on HRCT of 0.642

(95% CI 0.557 to 0.720; see supplementary figure 3). The extent of ILD that represents the best tradeoff between sensitivity and specificity for mortality at 10 years is >10% (sensitivity = 41.3% and specificity = 86.5%).

#### *Algorithms and mortality*

Mortality was strongly linked to diagnosis of ILD made by different algorithms of Steele *et al*<sup>14</sup>. Figure 2 shows the Kaplan-Meier curves and univariate comparison of survival between subgroups according to the clinical decision rules, showing lower survival rate in the positive patients for all algorithms.

The comparison of survival between patients with limited versus extensive disease defined according to the algorithms proposed by Goh and Wells<sup>15</sup> is demonstrated in figure 3, showing significantly higher mortality in extensive disease.

#### **Discussion**

The importance of ILD as a major cause of morbidity and mortality has been increasingly recognized<sup>30</sup>. In the present study, which followed a cohort of 177 SSc patients for up to 16 years and included 79 deaths, we demonstrated that mortality was strongly associated to diagnosis and severity of ILD.

The prevalence of ILD in our SSc cohort was 57.1%. This estimate is consistent with the literature, despite the wide variability reported for several authors (reaching values as high as 91%)<sup>8,9</sup>. In our study, all diagnostic algorithms (A, B, and C) presented a poor performance for identifying ILD of any extent on HRCT. However, considering only extents of ILD that have clinical and prognostic relevance (10 and 20%)<sup>13,15,25,26</sup>, all algorithms presented high sensitivity and negative predictive values, in addition to a very low negative likelihood ratio. Algorithm A had the highest specificity and algorithm C had the highest sensitivity, probably due to the inclusion of patients with less severe disease (considering the use of a higher cutoff of FVC: 80% instead of 70%), what is in agreement with the findings of Steele *et al*<sup>14</sup>. In that study, 1168 SSc patients were retrospectively included, but actually only 289 patients had HRCT at baseline (data were imputed for patients without HRCT to adjust for the verification bias). Steele *et al* considered the algorithm A as having the better test characteristics with an estimate positive likelihood ratio of 3.9 for the presence of ILD (of any extent) on HRCT. This results contrast with ours, which found only a positive likelihood ratio of 1.5 in the same context (although reaching a value of 2.6 considering

extent  $\geq 10\%$  or  $\geq 20\%$ ). However, if we consider the diagnostic properties for identifying a significant extent of ILD on HRCT ( $\geq 10\%$  and  $\geq 20\%$ ), our results confirm the usefulness of the algorithms proposed by Steele *et al*<sup>14</sup>. We observed a very low negative likelihood ratio of these algorithms (especially B and C) in relation to extents of lung disease with clinical and prognostic relevance, greatly reducing the posttest probability of clinically significant ILD in the presence of a negative result. The prognostic relevance of these algorithms was additionally supported by data on mortality, in which survival was decreased for all algorithms. Positivity in the algorithm C presented the highest hazard ratio for death (HR 3.47), even including less strict cutoff of FVC. Considering this low negative likelihood ratio, our results suggest that HRCT may not be necessarily required for evaluation of ILD in all SSc patients, but only in those with positive clinical algorithm.

Another objective of our study was to evaluate the use of the semiquantitative staging system developed by Goh and Wells for SSc-related ILD, which is based on the extent of HRCT interstitial abnormalities and predicted FVC<sup>15</sup>. In that cohort, which included 215 British patients and 75 deaths with a median follow-up of 7.4 years, the limited/extensive staging system had a greater prognostic value than either HRCT or FVC thresholds alone. An HRCT extent cutoff of 20% was selected because it signaled a substantial increase in mortality. Few previous studies tried to replicate the findings of this easily applicable prognostic algorithm. Moore *et al*, in a multicenter cohort (Australian Scleroderma Cohort Study) including 172 patients (with 19 deaths) who had baseline HRCT followed for a mean of 3.5 years, observed a three-fold increased risk of deterioration or death in patients with extensive disease, compared with limited disease<sup>16</sup>. Khanna *et al*, in 2015, evaluated the performance of the prognostic algorithm proposed by Goh and Wells in the Scleroderma Lung Study I (oral cyclophosphamide vs. placebo) over a 1-year period<sup>30</sup>. In this study, HRCT-defined lung involvement was a predictor of decline in FVC, but follow-up time was brief and survival was not evaluated. A systematic review including 1616 SSc-ILD patients also identified disease extent on HRCT as the only variable independently predicting both disease progression and mortality<sup>31</sup>; however most studies did not fully account for potential confounders, and none of the studies included a validation cohort<sup>32</sup>.

For the best of our knowledge, the present study was the first attempt to validate the prognostic algorithm proposed by Goh and Wells in a sample of patients from a developing country, encompassing a more multiracial population. Our results agree to

some extent with those observed by Goh and Wells<sup>15</sup> and Moore *et al*<sup>16</sup>, considering that we also demonstrated a three-fold increased risk of death in patients with extensive disease, compared with limited disease. However, our results suggested that an extent of 10% may be the most appropriate threshold of lung disease on HRCT. Survival was not significantly different in patients with no disease lung or with disease extent between 1 and 10%. Patients with extent of ILD higher than 10% behave similarly (in relation to mortality) to patients with more than 20% involvement. In addition, ROC curve analysis also suggested a best tradeoff between sensitivity and specificity in relation to 10-year mortality for a threshold of 10% of extent of ILD on HRCT. On the other hand, our analysis may be limited by the fact that the number of patients with extent of ILD between 10 and 20% was small (only 9 patients). Also, our ROC curve analysis presented a relatively low area under the curve and the suggested cutoff value presented a considerably low sensitivity.

In their study, Goh and Wells concluded that the extent threshold at which treatment should be instituted cannot be indicated based on their data, because patients with extensive disease had a worse outcome even with treatment<sup>15</sup>. Despite the absence of studies showing that extensive disease should be a criterion to start treatment, most experts will treat patients with extensive disease<sup>12,16,32</sup>. This may be inappropriate in some cases, since even patients with extent between 10 and 20% on HRCT also seem to have a worse prognosis. However, there are no randomized controlled trials evaluating the best treatment threshold of SSc-ILD, and the recommendation to treat patients with early disease and extensive ILD (as well as other factors of worse prognosis) seems to be rational in face of the current knowledge on the prognosis of SSc. Future studies are needed to determine which patients who may derive the greatest benefit from novel treatment strategies in this important clinical dimension of SSc.

Our study should be interpreted within its limitations. The sample size and the duration of follow-up may not be large and long enough to detect a possible better cutoff of extent on HRCT. A significant number of patients had not chest X-ray, decreasing the number of SSc patients that could be assessed by some algorithms. We also did not have access to detailed information concerning the cause of death of the majority of patients, making impossible to distinguish deaths related and unrelated to SSc.

## Conclusions

The diagnosis and severity of ILD were associated with mortality in this cohort of SSc patients of Southern Brazil. Our results in general confirm previous evidence suggesting that an extent around 10-20% may be a reasonable threshold for defining a clinically significant ILD on HRCT, although there is no clear cutoff point above which a steep increase in the risk of death is observed. We also demonstrated that the algorithms proposed by Steele *et al*<sup>14</sup> are effective for excluding the presence of extent of ILD with clinical and prognostic relevance on HRCT, probably abbreviating the necessity of HRCT in some cases. These algorithms were also shown to be strongly related to mortality. In the context of personalized medicine, algorithms easily applicable provide significant diagnostic and prognostic information in SSc-ILD, and can avoid the use of unnecessary and costly workup in some cases.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.



**Table 1.** Demographic, clinical, and laboratory features of SSc patients with and without ILD. Data are presented as number (percentage) of patients, except when indicated otherwise

Patients features	Whole (n=177)	SSc patients without ILD (n=76)	SSc patients with ILD (n=101)
Females	149 (84.2)	66 (86.8)	83 (82.2)
Caucasian	142 (80.2)	64 (84.2)	78 (77.2)
Age (years) - mean (SD)	50.9 (13.9)	49.8 (14.3)	51.8 (13.6)
Diffuse skin involvement	54 (30.5)	19 (25.0)	35 (34.7)
Disease duration (years) - median (25th, 75th percentiles)	7.0 (3.0, 17.0)	9.5 (3.0, 21.7)	7.0 (3.0, 15.0)
Smoking status			
Never	97 (54.8)	39 (51.3)	58 (57.4)
Previous	56 (31.6)	26 (34.2)	30 (29.7)
Current	24 (13.6)	11 (14.5)	13 (12.9)
Rodnan skin score - median (25th, 75th percentiles)	6.0 (2.0, 13.0)	5.0 (1.0, 11.0)	7.0 (3.0, 16.5)
Autoantibodies			
Anticentromere*†	61/167 (36.5)	39/74 (52.7)	22/93 (23.7)
Antitopoisomerase I*†	34/167 (20.4)	8/72 (11.1)	26/95 (27.4)
Positive for ILD on physical examination	66 (37.3)		
Positive for ILD on chest X-ray*	28/97 (28.9)		
Positive for ILD on HRCT	101 (57.1)		
FVC (% predicted) - mean (SD)*	81.8 (21.7)	91.6 (17.4)	74.9 (21.9)
Reduced FVC (<80% of predicted)*†	71/169 (42.0)	9/71 (12.7)	56/98 (57.1)
DLCO (% predicted) - mean (SD)*	55.4 (19.6)	62.2 (19.9)	50.2 (17.7)
Reduced DLCO (<75% of predicted)*†	136/159 (85.5)	54/70 (77.1)	82/89 (92.1)
Pulmonary hypertension (PSAP $\geq$ 40 mmHg)*	29/162 (17.9)	9/67 (13.4)	20/95 (21.1)

\*Data not available for all patients; values represent number of patients with the indicated abnormalities over number of patients examined (percentages).

† $p < 0.05$

Abbreviations: DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide; FVC: forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; ILD: interstitial lung disease; PSAP: pulmonary systolic arterial pressure on Doppler echocardiography; SD: standard deviation; SSc: systemic sclerosis.

**Table 2.** Test characteristics and likelihood ratios of the 3 algorithms<sup>1</sup>

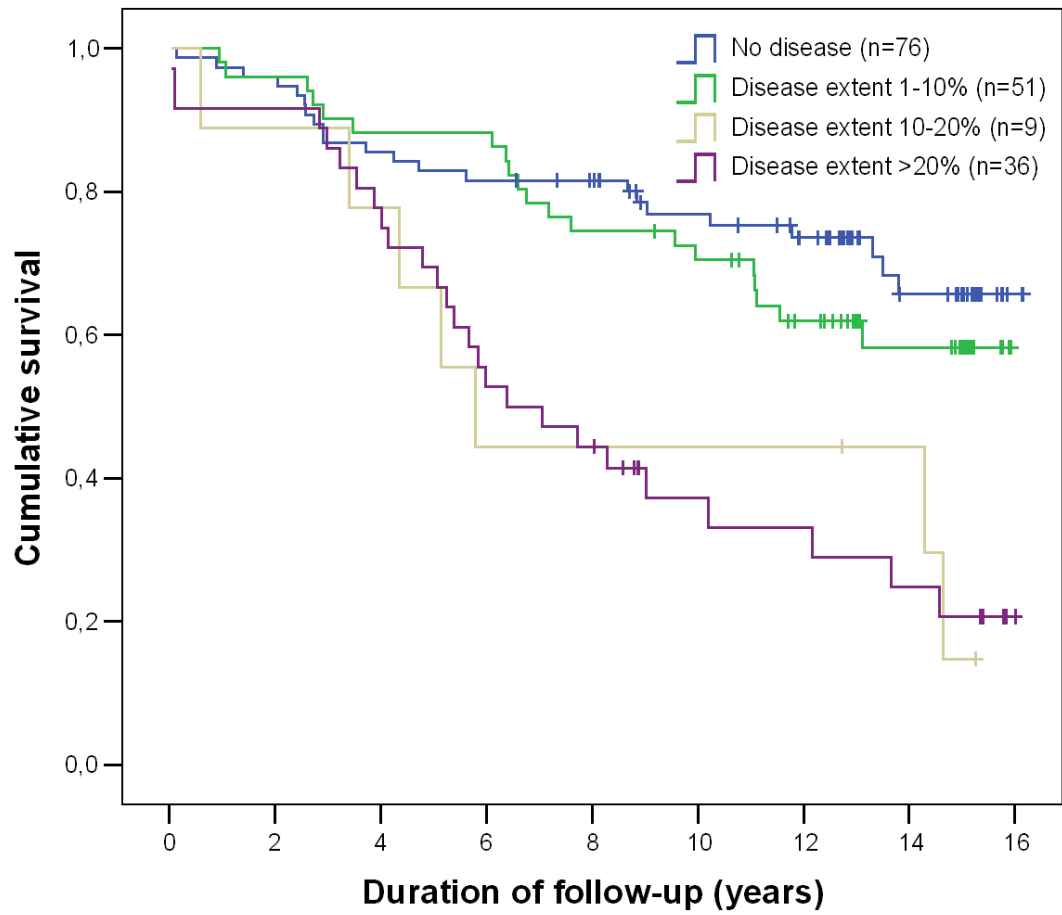
Algorithm	Sensitivity*	Specificity*	Positive predictive value*	Negative predictive value*	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio	Accuracy
<b>In relation to presence of any extent of ILD on HRCT (n=93)</b>							
A	58.6 (49.9-66.6)	60.0 (45.5-73.3)	70.8 (60.3-80.5)	46.7 (35.4-57.0)	1.47 (0.92-2.49)	0.69 (0.45-1.10)	59.1%
B	70.7 (62.3-78.7)	48.6 (34.6-61.8)	69.5 (61.2-77.4)	50.0 (35.6-63.7)	1.37 (0.95-2.06)	0.60 (0.34-1.09)	62.4%
C	74.1 (65.9-82.0)	45.7 (32.0-58.7)	69.4 (61.6-76.7)	51.6 (36.1-66.3)	1.37 (0.97-1.98)	0.57 (0.31-1.07)	63.4%
<b>In relation to the extent <math>\geq 10\%</math> of ILD on HRCT (n=92)<sup>†</sup></b>							
A	89.3 (73.4-97.1)	65.6 (58.7-69.0)	53.2 (43.7-57.9)	93.3 (83.5-98.2)	2.60 (1.78-3.14)	0.16 (0.04-0.45)	72.8%
B	92.9 (77.6-98.7)	50.0 (43.3-52.6)	44.8 (37.4-47.7)	94.1 (81.5-99.0)	1.86 (1.37-2.09)	0.14 (0.02-0.52)	63.0%
C	92.9 (77.6-98.7)	45.3 (38.7-47.9)	42.6 (35.6-45.3)	93.5 (79.8-98.9)	1.70 (1.27-1.89)	0.16 (0.03-0.56)	59.8%
<b>In relation to the extent <math>\geq 20\%</math> of ILD on HRCT (n=92)<sup>†</sup></b>							
A	95.7 (78.3-99.8)	63.8 (58.0-65.1)	46.8 (38.3-48.8)	97.8 (88.9-99.9)	2.64 (1.86-2.86)	0.07 (0.01-0.37)	71.7%
B	100.0 (84.1-100.0)	49.3 (44.0-49.3)	39.7 (33.3-49.7)	100.0 (89.2-100.0)	1.97 (1.50-1.97)	0.00 (0.00-0.36)	62.0%
C	100.0 (84.1-100.0)	44.9 (39.6-44.9)	37.7 (31.7-37.7)	100.0 (88.2-100.0)	1.82 (1.39-1.82)	0.00 (0.00-0.40)	58.7%
<b>In relation to extensive disease as proposed by Goh and Wells - using for indeterminate cases an extent of 10-30% on HRCT (n=92)<sup>†</sup></b>							
A	94.7 (74.1-99.7)	58.9 (53.5-60.2)	37.5 (29.3-39.5)	97.7 (88.8-99.9)	2.30 (1.60-2.51)	0.09 (0.01-0.48)	66.3%
B	100.0 (81.1-100.0)	45.2 (40.3-45.2)	32.2 (26.1-32.2)	100.0 (89.1-100.0)	1.82 (1.36-1.82)	0.00 (0.00-0.47)	56.5%
C	100.0 (81.1-100.0)	41.1 (36.2-41.1)	30.6 (24.9-30.6)	100.0 (88.0-100.0)	1.70 (1.27-1.70)	0.00 (0.00-0.52)	53.3%

<sup>1</sup>This analysis included only patients who underwent all the tests required for the algorithms (there was no significant difference in the prevalence of ILD on HRCT in this subgroup: 62.4% vs. 57.1% in the whole cohort). Algorithm A: positive for ILD by lung auscultation or chest X-ray; Algorithm B: positive for ILD by lung auscultation or chest X-ray or FVC <70% and a FEV1/FVC >70%; Algorithm C: positive for ILD by lung auscultation or chest X-ray or FVC <80% and a FEV1/FVC >70%.

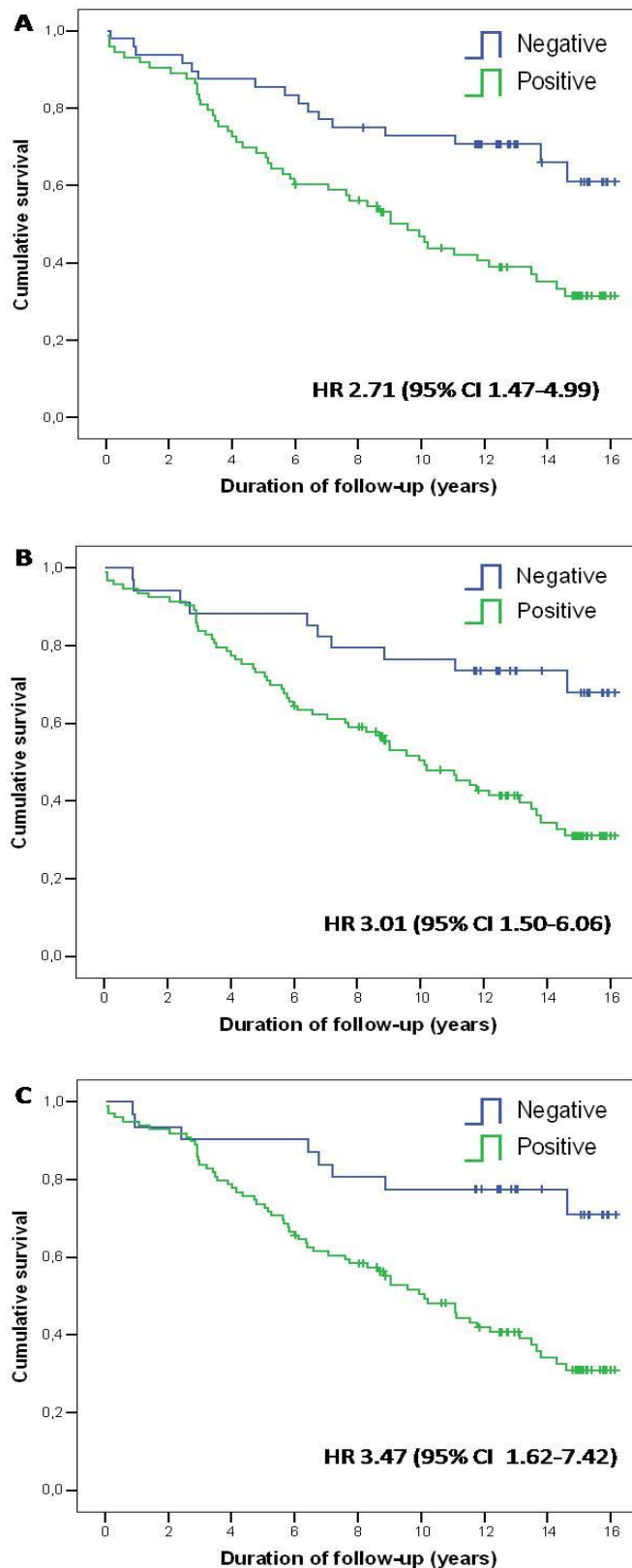
\* Values are % (95% confidence interval).

<sup>†</sup>All patients had baseline HCRT permitting the identification of ILD; however evaluation of the extent of ILD on HRCT was not available for all cases.

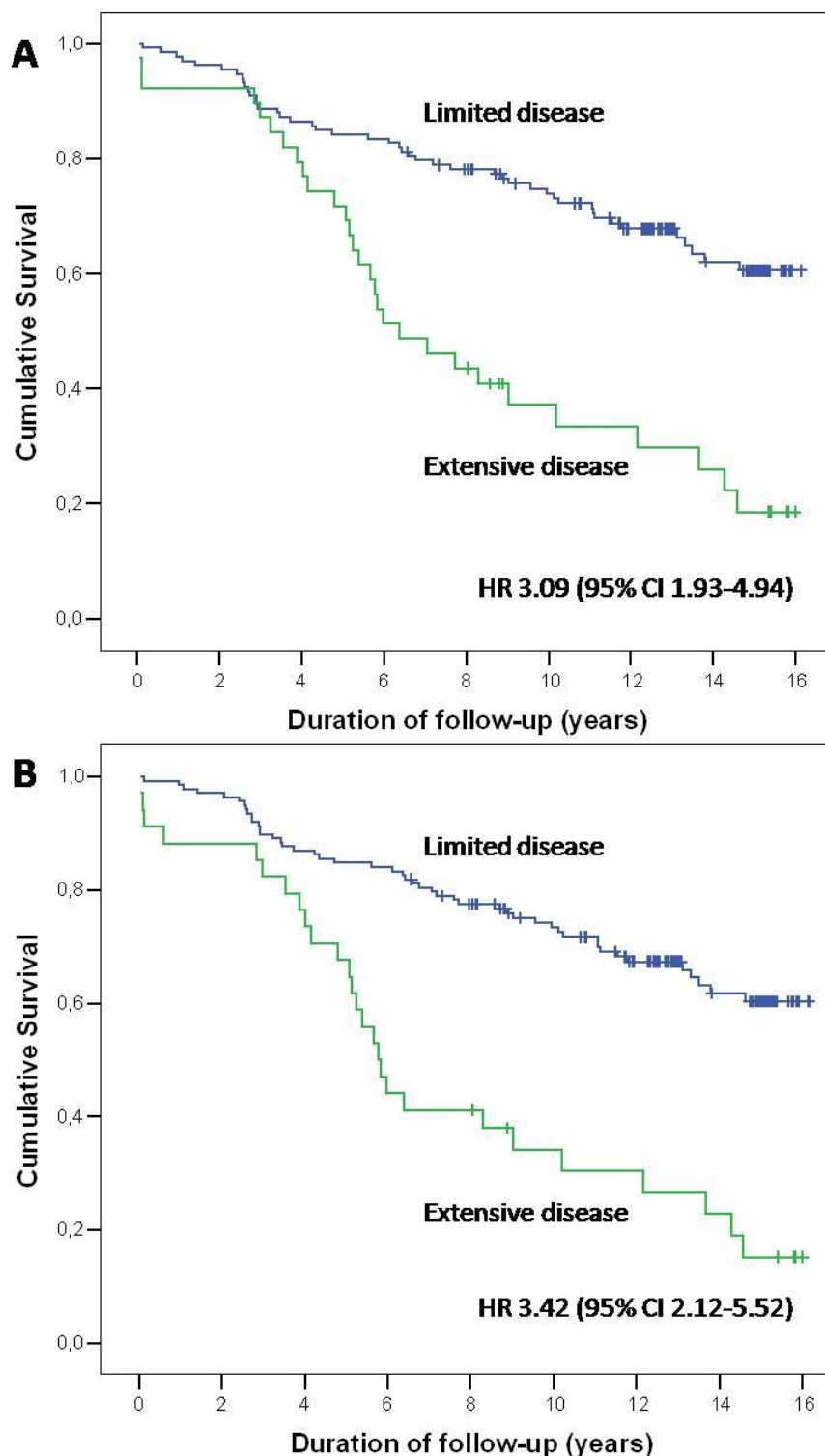
Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ILD: interstitial lung disease; HRCT: high resolution computed tomography.



**Figure 1.** Survival in relation to the extent of lung disease on high-resolution computed tomography ( $p < 0.0001$  by log rank test).



**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves are shown in relation to the algorithms proposed by Steele *et al*<sup>14</sup> ( $p=0.001$  by log rank test). **Algorithm A:** positive for interstitial lung disease (ILD) by lung auscultation or chest X-ray. **Algorithm B:** positive for ILD by lung auscultation or chest X-ray or forced vital capacity (FVC) <70% and a ratio of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) to FVC >70%; **Algorithm C:** positive for ILD by lung auscultation or chest X-ray or FVC <80% and FEV1/FVC >70%.



**Figure 3.** Survival compared between patient subgroups with limited versus extensive disease as proposed by Goh and Wells<sup>15</sup> ( $p < 0.0001$  by log rank test). In **A**, extensive disease was characterized as pulmonary involvement exceeding 20%, and limited disease when less than 20% (for indeterminate cases, an FVC of less than 70% determines extensive disease). In **B**, extensive disease was characterized as pulmonary involvement exceeding 30%, and limited disease when less or equal than 10% (for cases with extent of 10–30%, an FVC of less than 70% determines extensive disease).

**Supplementary table 1.** Characteristics of different diagnostic tests in relation to extent of ILD on HRCT

Extent of ILD on HRCT	Sensitivity*	Specificity*	Positive predictive value*	Negative predictive value*	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio	Accuracy
<b>Lung auscultation</b>							
Any (n=177)	48.5 (41.9-54.1)	77.6 (68.9-85.1)	74.2 (64.2-82.8)	53.2 (47.2-58.3)	2.17 (1.35-3.63)	0.66 (0.53-0.84)	61.0%
≥10% (n=172)†	67.3 (54.9-78.1)	75.6 (70.6-79.9)	52.4 (42.7-60.7)	85.3 (79.7-90.1)	2.76 (1.87-3.88)	0.43 (0.27-0.64)	73.3%
≥20% (n=172) †	72.5 (58.1-84.0)	74.2 (69.9-77.7)	46.0 (36.9-53.3)	89.9 (84.6-94.1)	2.81 (1.93-3.77)	0.37 (0.21-0.60)	73.8%
<b>Chest X-ray</b>							
Any (n=97)	45.8 (38.8-47.4)	97.4 (86.6-99.9)	96.4 (81.8-99.8)	53.6 (47.7-55.0)	17.39 (2.90-343.45)	0.56 (0.52-0.71)	66.0%
≥10% (n=96) †	75.9 (61.1-85.4)	92.5 (86.2-96.7)	81.5 (65.7-91.8)	89.9 (83.7-93.9)	10.17 (4.42-25.73)	0.26 (0.15-0.45)	87.5%
≥20% (n=96) †	83.3 (66.1-93.8)	90.3 (84.5-93.8)	74.1 (58.8-83.4)	94.2 (88.2-97.8)	8.57 (4.28-15.03)	0.18 (0.07-0.40)	88.5%
<b>Restrictive lung disease on spirometry**</b>							
Any (n=169)	57.1 (50.5-62.6)	78.9 (69.8-86.4)	78.9 (69.8-86.4)	57.1 (50.5-62.6)	2.70 (1.67-4.60)	0.54 (0.43-0.71)	66.3%
≥10% (n=164) †	66.7 (53.9-77.8)	69.0 (63.7-73.6)	47.1 (38.0-54.9)	83.3 (76.9-88.9)	2.15 (1.48-2.94)	0.48 (0.30-0.72)	68.3%
≥20% (n=164) †	74.4 (59.7-85.7)	68.8 (64.2-72.3)	42.6 (34.2-49.2)	89.6 (83.6-94.2)	2.38 (1.67-3.10)	0.37 (0.20-0.63)	70.1%

\* Values are % (95% confidence interval).

\*\* Defined as FVC <80% and a FEV1/FVC >70%, according to the American Thoracic Society<sup>23</sup> recommendations for identifying restrictive lung disease.

†All patients had baseline HCRT permitting the identification of ILD; however evaluation of the extent of ILD on HRCT was not available for all cases.

Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ILD: interstitial lung disease; HRCT: high resolution computed tomography.

**Supplementary table 2.** Mortality in relation to cutoff for the extent of ILD on HRCT. Hazard ratios (HR) are presented with their respective 95% CI

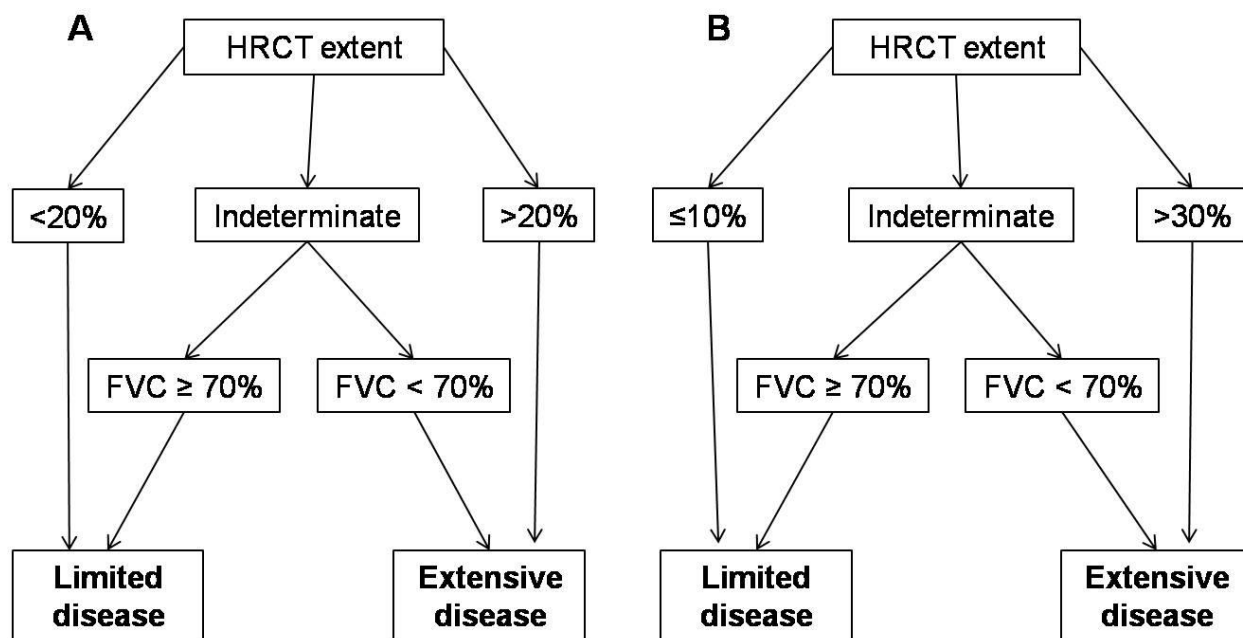
Extent of disease	HR (n=172)	HR adjusted* (n=158)
5%	2.65 (1.68-4.18)	2.06 (1.27-3.32)
10%	2.80 (1.77-4.43)	2.17 (1.35-3.50)
15%	2.81 (1.77-4.47)	2.16 (1.33-3.53)
20%	2.89 (1.80-4.62)	2.07 (1.26-3.42)
25%	2.86 (1.76-4.66)	2.09 (1.24-3.55)
30%	2.91 (1.77-4.77)	2.47 (1.46-4.17)
35%	3.17 (1.89-5.31)	3.05 (1.75-5.33)
40%	2.92 (1.71-4.98)	2.89 (1.62-5.17)

\*Adjusted for age and pulmonary systolic arterial pressure on Doppler echocardiography (not available for all cases).

Abbreviations: CI: confidence interval; HRCT: high resolution computed tomography; ILD: interstitial lung disease.

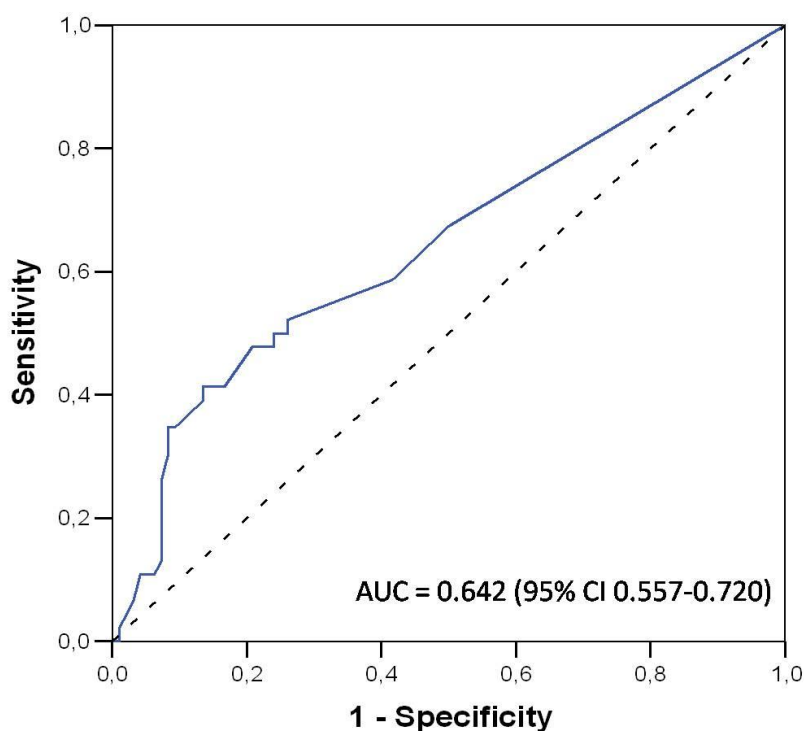
- Algorithm A:
  - Presence of typical velcro-like crackles on lung auscultation **or**
  - Chest X-ray with findings suggestive of ILD or lung fibrosis
- Algorithm B:
  - Presence of typical velcro-like crackles on lung auscultation **or**
  - Chest X-ray with findings suggestive of ILD or lung fibrosis **or**
  - FVC < 70% and a FEV1/FVC > 70%
- Algorithm C:
  - Presence of typical velcro-like crackles on lung auscultation **or**
  - Chest X-ray with findings suggestive of ILD or lung fibrosis **or**
  - FVC < 80% and a FEV1/FVC > 70%

**Supplementary figure 1.** Schematic representation of clinical algorithms proposed by Stelle *et al*<sup>14</sup>. Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ILD: interstitial lung disease.



**Supplementary figure 2.** Schematic representation of prognostic algorithms as proposed by Goh and Wells<sup>15</sup>.

Abbreviations: FVC: forced vital capacity; HRCT: high resolution computed tomography.



**Supplementary figure 3.** Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of extent of lung disease on high-resolution computed tomography in relation to 10-years mortality (n=142). Discrimination was quantified using the area under the curve (AUC). The extent of ILD that represents the best tradeoff between sensitivity and specificity for death at 10 years is > 10%.



## References

1. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):516-524.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-205.
3. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(3):134-144.
4. Steen VD, Medsger T a. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-944.
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-1815.
6. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208-219.
7. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969;46(3):428-440.
8. Solomon JJ, Olson a. L, Fischer a., Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):6-19.
9. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176(3):755-759.
10. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1355-1360.
11. Wells a. U. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2009;47(SUPPL. 5):59-61.
12. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411-419.
13. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms

and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):728-739.

14. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):519-524.

15. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254.

16. Moore O a., Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):155-160.

17. Dobrota R, Mihai C, Distler O. Personalized medicine in systemic sclerosis: facts and promises. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(6):425.

18. 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(5):581-590.

19. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573-1576.

20. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31(2):286-294.

21. Bredemeier M, Chies JAB, Wieck A, et al. TCRBV20S1 and TCRBV3S1 gene segment polymorphisms in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1058-1063..

22. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1281-1285.

23. Staples CA, Müller NL, Vedal S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology*. 1987;162(2):377-381.

24. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-1218.

25. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2398-2405.

26. Iudici M, Moroncini G, Cipriani P, Giacomelli R, Gabrielli A, Valentini G. Where are we going in the management of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis?

Autoimmun Rev. 2015;14(7):575-578.

27. SIM/NIS/DGTI/SES/RS. Sistema de Informações sobre Mortalidade do Núcleo de Informações em Saúde/RS. [http://www.saude.rs.gov.br/lista/246/Nascimentos\\_e\\_mortalidade](http://www.saude.rs.gov.br/lista/246/Nascimentos_e_mortalidade). Accessed September 25, 2016.

28. Pavan TR. Capilaroscopia periungueal como preditor de mortalidade em pacientes com esclerose sistêmica. 2015.

29. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(8):859-862.

30. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C-H, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):372.

31. Winstone T a., Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: A systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422-436.

32. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):236-245.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a mortalidade em pacientes com ES foi fortemente associada com o diagnóstico e a gravidade da DIP. Algoritmos clínicos de fácil aplicação, combinando apenas dados obtidos na ausculta pulmonar, RXT e espirometria, apresentaram alta sensibilidade e valor preditivo negativo em relação a extensões de acometimento pulmonar na TCAR com significado clínico e relevância prognóstica bem estabelecidas. Esses algoritmos apresentam ainda uma muito baixa razão de verossimilhança negativa. Assim sendo, pacientes negativos para os algoritmos testados apresentam uma probabilidade pós-teste muito baixa de apresentar DIP com repercussão clínica significativa. Este foi o primeiro estudo a testar a aplicação dos algoritmos propostos por Steele *et al*<sup>11</sup> na predição prognóstica, demonstrando uma expressiva redução na sobrevida entre os pacientes positivos para os algoritmos testados. Nesse contexto, surge um questionamento à luz da prática clínica atual: o amplo uso da TCAR na DIP-ES, diagnosticando casos de relevância clínica e risco de progressão incertos, tem de fato trazido algum benefício para os nossos pacientes?

Além disso, este foi o primeiro estudo a aplicar o algoritmo prognóstico proposto por Goh e Wells<sup>9</sup> em um país em desenvolvimento, abrangendo uma população mais miscigenada e geneticamente heterogênea, confirmando um aumento de três vezes no risco de morte em pacientes com doença extensa, em comparação a pacientes com doença limitada. Em nosso estudo, a sobrevida não foi significativamente diferente em pacientes sem doença pulmonar e em pacientes sem doença clinicamente significativa (envolvimento de 1 a 10% do parênquima pulmonar na TCAR). Contudo, sobrevida foi reduzida para todos os níveis de acometimento pulmonar superiores a 10% do parênquima na TCAR e não houve uma diferença clara na mortalidade entre pacientes com 10% e 20% de extensão da DIP na TCAR. Esses dados sugerem que a extensão de 10% possa ser um ponto de corte mais adequado na determinação prognóstica da DIP-ES.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Atualmente, o principal objetivo do tratamento da DIP-ES consiste em prevenir sua progressão, sendo esperado um maior efeito em pacientes com doença inicial e evidência de fibrose de maior extensão na TCAR. No momento, o objetivo de estabilizar a função pulmonar deve ser visto como um objetivo legítimo e realístico para todos os pacientes com DIP, com um possível impacto em seu sombrio prognóstico. Com o avanço na área de pesquisa farmacêutica e com o desenvolvimento de medicações alvo-específicas, espera-se que novas opções possam ser agregadas ao, até então escasso, arsenal terapêutico disponível para tratamento da DIP-ES.

Para acompanhar os avanços na área terapêutica, faz-se necessário também aperfeiçoar as estratégias de rastreamento e seguimento dessa complicação grave da ES. Estudos futuros são necessários para avaliar também o papel da inserção da US pulmonar em algoritmos para rastreamento e monitoramento da DIP. A utilização desse exame pode facilitar o diagnóstico e seguimento dos pacientes com DIP-ES, reduzindo os custos da investigação e minimizando a exposição à radiação, possivelmente sem prejudicar os cuidados oferecidos ao paciente, auxiliando na determinação do prognóstico e na definição da conduta terapêutica mais apropriada.

Além disso, futuros estudos são imprescindíveis para determinar quais pacientes irão se beneficiar com as novas estratégias de tratamento e qual o momento oportuno para a instituição da terapêutica. Nesse contexto, algoritmos clínicos facilmente aplicáveis fornecem importantes informações prognósticas e podem permitir modificar o atual paradigma que é o tratamento da DIP-ES.

Na era da medicina personalizada, o desenvolvimento de algoritmos clínicos e a identificação de preditores prognósticos podem auxiliar na estratificação dos pacientes de acordo com seu risco individual, otimizando o potencial benefício do tratamento e minimizando seus riscos.

## 10. ANEXOS

Anexo I. Critérios de classificação de 1980 do ACR para ES.

<b>Critérios de classificação para ES - ACR 1980</b>	
Critério maior	Esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas
Critério menor	Esclerodactilia Úlceras ou reabsorção de polpas digitais Radiografia com fibrose em bases pulmonares.

Presença do critério maior ou de, no mínimo, 2 dos critérios menores.

Anexo II. Critérios de classificação para ES precoce sugeridos por LeRoy e Medsger em 2001.

<b>Critérios de classificação para ES precoce - LeRoy e Medsger 2001</b>
Evidência objetiva de Raynaud + Capilaroscopia com padrão SD <b>O</b> U autoanticorpos específicos (anti-centrômero, anti-Scl70, anti-RNA polimerase III)
Relato subjetivo de Raynaud + Capilaroscopia com padrão SD <b>E</b> autoanticorpos específicos (anti-centrômero, anti-Scl70, anti-RNA polimerase III)

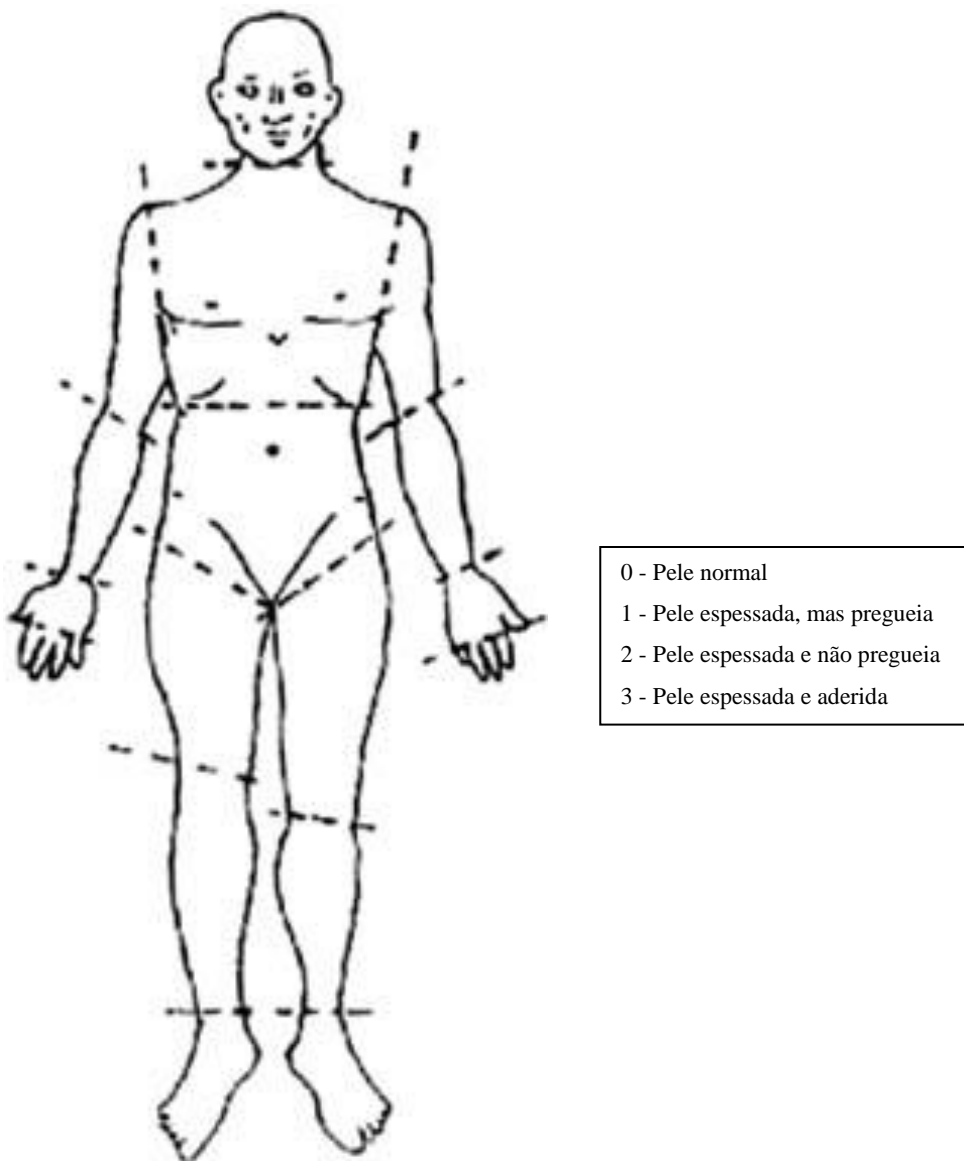
## Anexo III. Critérios de classificação ACR/EULAR 2013

<b>Critérios de classificação ACR/EULAR 2013</b>	
Espessamento cutâneo proximal às metacarpofalangeanas (critério suficiente)	9
Espessamento cutâneo dos dedos (apenas o maior escore):	
<i>Puffy fingers</i>	2
Esclerodactilia (distal às MCF e proximal às IFP – sobre a falange proximal)	4
Lesões nas pontas dos dedos (apenas o maior escore):	
Úlceras digitais	2
<i>Pitting scar</i>	3
Telangiectasia	2
Capilaroscopia anormal	2
Hipertensão arterial pulmonar OU doença intersticial pulmonar	2
Fenômeno de Raynaud	3
Autoanticorpos associados à ES:	
Anti-centrômero OU Antitopoisomerase I (anti-Sc170) OU anti-RNA polimerase III	3

Pacientes com pontuação  $\geq 9$  são classificadas como apresentando Esclerose Sistêmica definitiva.



## Anexo IV. Escore cutâneo de Rodnan modificado.



Índice cutâneo de Rodnan modificado. A superfície cutânea total é dividida em 17 áreas indicadas pelas linhas tracejadas e em cada uma dessas áreas o índice cutâneo é estimado pela palpação manual. O escore final é a soma dos pontos de cada uma das áreas.

## Anexo V. Protocolo de pesquisa.

## PROTOCOLO DE PESQUISA - AMBULATÓRIO DE ESCLEROSE SISTÊMICA

CASO: \_\_\_\_

DATA DA ENTREVISTA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_/\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_ anos

SEXO \_\_\_\_ (1-masc 2-fem) COR: \_\_\_\_ (1-branco 2-preto3-misto) --- observar

ENDEREÇO \_\_\_\_\_

NOME E ENDEREÇO DE PARENTE: \_\_\_\_\_

TELEFONE: casa: \_\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_\_ TELEFONE DE PARENTE: \_\_\_\_\_

NYHA: \_\_\_\_ (classe)

sem limitação; atividade rotineira sem fadiga exagerada ou dispnéia ou palpitação;

com pequena limitação de atividade física; bem em repouso; atividade rotineira causa fadiga, dispnéia ou palpitação;

limitação importante; dispnéia aos mínimos esforços; bem em repouso;

dispnéia em repouso; qualquer atividade com muito desconforto;

Fumo: \_\_\_\_ (1-sim 2-não 3- no passado) dos \_\_\_\_ aos \_\_\_\_ anos \_\_\_\_ cigs/dia.

O Sr.(a) tem pressão alta? \_\_\_\_ (1-sim 2-não)

Sr(a) tem diabetes? \_\_\_\_

Medicação em uso (listar):

Data de início do Raynaud: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data de início da Doença: (primeira manifestação da doença não-Raynaud: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qual foi essa manifestação? \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico da doença: - \_\_\_\_

Forma da doença (difusa, limitada, sineescleroderma): \_\_\_\_\_

FAN em 1/ \_\_\_\_ data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_) - o título mais alto. Na dúvida anotar todos, com data.

Anti SS-A: \_\_\_\_ Anti SS-B: \_\_\_\_ Scl70: \_\_\_\_ (data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_), antiDNA: \_\_, antiSM: \_\_

Capilaroscopiaperiungueal: padrão SD ou não (data)

EXAME FÍSICO em cada consulta:

Pittingscars: \_\_\_\_ Ativas ou cicatriz? \_\_\_\_\_

Perda de substância distal: \_\_\_\_

Calcinosis: \_\_\_\_\_

Teleangiectasias: \_\_\_\_

Apresenta amputação de extremidades MsSs: \_\_\_\_ (1-sim 2-não). Quantos dedos: \_\_\_\_

Apresenta amputação de extremidades MsIs: \_\_\_\_ (1-sim 2-não). Quantos dedos: \_\_\_\_

Apresenta úlceras ativas em MsIs: \_\_\_\_ (1-sim 2-não).

ESCORE CUTÂNEO -Rodnan modificado por Clements:

	DIREITA	ESQUERDA	
quirodactilos	0 1 2 3	0 1 2 3	
mãos	0 1 2 3	0 1 2 3	
antebraços	0 1 2 3	0 1 2 3	
braços	0 1 2 3	0 1 2 3	
face		0 1 2 3	
tórax anterior		0 1 2 3	
ABD		0 1 2 3	0 - pele normal
coxas	0 1 2 3	0 1 2 3	1- pele levemente espessado ou aderida, com perda de pregas cutâneas
pernas	0 1 2 3	0 1 2 3	2- pele incapaz de formar dobras cutâneas
dorso dos pés	0 1 2 3	0 1 2 3	3- pele incapaz de ser movida

Pele em sal e pimenta: \_\_\_\_ (1-sim 2-não). Onde? \_\_\_\_\_

*Puffy hands*: \_\_\_\_ (1-sim 2-não).

Apresenta dores articulares à palpação das articulações? \_\_\_\_ (1.sim 2.não)

Se a resposta anterior for sim: \_\_\_\_ (1. artrite evidente 2. só dor à palpação)

Contraturas articulares ou mão em garra? \_\_\_\_ (1-sim2-não). Quais juntas ? \_\_\_\_\_

Crepitação em tendões: \_\_\_\_ (1-sim 2-não).

PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ cm.

EXAMES DE LABORATÓRIO:

HMG, plaquetas, TGO, TGP, creatinina, EQU, VSG, PCR, C3, C4, glicose, CK, LDH, aldolase, potássio, LDL, TGL, calcemia, calciúria de 24 horas).

ESCORE DE ATIVIDADE DE ESCLEROSE SISTÊMICA:

\* Escore cutâneo de Rodnan modificado >14= 1

\* Escleroderma = 0,5 (aumento na massa de tecidos moles [particularmente nos dedos] devido à infiltração da pele e abolição dos contornos e dobras da pele).

\* Piora da pele = 2 (Perguntar => suas manifestações de pele mudaram durante o último mês?)

\* "Necrose" digital = 0,5 (inclui úlceras digitais ativas até gangrena digital)

\* Piora Vascular = 0,5 (Perguntar => suas manifestações de fluxo sanguíneo [extremidades] mudaram durante o último mês?)

\* Artrite = 0,5 (edema simétrico + dor à palpação das extremidades).

\* Difusão pulmonar (DLCO)<80% = 0,5

\* Piora do coração/pulmão = 2 (Perguntar => suas manifestações de coração e pulmão mudaram durante o último mês?)

\* VSG >30 = 1,5

\* Hipocomplementemia (C3 ou C4 baixo) = 1.

SOMAR OS PONTOS E COLOCAR NA EVOLUÇÃO: \_\_\_\_\_

## Anexo VI. Termo de consentimento livre e esclarecido.

### APÊNDICE B – Termo de Consentimento

Estamos convidando o Sr. (a) para participar de um estudo clínico sobre esclerose sistêmica. Nesse estudo, os pacientes deverão passar por :

- **coleta de sangue** (aprox. 20 ml);
- **entrevista e exame físico**;
- **capilaroscopia periungueal**, que é feita com uma lupa (aparelho parecido com um microscópio) que examina a pele de perto das unhas. É um exame que **não** causa dor e **não** leva qualquer risco para o paciente;
- **tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do pulmão**, que **não** utiliza contraste endovenoso (e que **não** tem risco de causar reações na hora do exame) e utiliza menos da metade da radiação de uma TC normal de tórax. É um exame que faz parte da avaliação de pacientes com fibrose pulmonar causada pela esclerose sistêmica;
- **cintilografia de trânsito esofágico**, exame no qual o paciente deve engolir mais ou menos 10 ml de comida pastosa (que libera quantidades muito pequenas de radiação) e avalia o funcionamento do esôfago. O esôfago é um órgão que funciona como um tubo que transporta a comida da boca para o estômago. Esse exame faz parte da avaliação dos pacientes com esclerose sistêmica;
- **espirometria, teste de difusão pulmonar e volumes pulmonares**, que são exames da capacidade de funcionamento do pulmão e que **não** causam qualquer dor. Todos os pacientes com esclerose sistêmica devem fazer esses exames pelo menos uma vez em cada ano.
- **ecocardiografia** (ecografia do coração) e **eletrocardiograma**.

Todas as informações derivadas dos exames acima podem ter importância clínica na avaliação de sua doença, sendo que todos os dados significativos serão comunicados ao Sr.(a) e ao seu médico assistente.

#### CONSENTIMENTO PARA PESQUISA:

Eu, \_\_\_\_\_, autorizo a utilização dos dados coletados durante a investigação, estando ciente que serão utilizados com finalidade científica e clínica, respeitando os todos preceitos da ética.

Assinatura: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Pesquisador responsável: Prof. Ricardo Machado Xavier - CRM 15491  
 Doutor em imunologia. Professor de Reumatologia e  
 do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da  
 UFRGS.



### Anexo VIII. Roteiro para ligação telefônica.

Meu nome é (nome do pesquisador) e telefono a respeito de uma pesquisa que está sendo realizada com os pacientes atendidos no ambulatório de Esclerose Sistêmica do HCPA. Gostaria de falar com (nome do paciente ou responsável, exclusivamente).

Caso o paciente não possa atender ao telefone, é perguntado sobre seu estado de saúde (vivo / morto).

Caso o paciente atenda o telefone, lhe é explicado que aquela ligação está sendo realizada para verificar seu estado de saúde para fins de pesquisa. É explicado ao paciente que não haverá qualquer prejuízo ao seu relacionamento com o HCPA, mas sim apenas a verificação de seu estado de saúde.

Anexo VIII. Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - checklist of items that should be included in reports of observational studies

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – <b>Pg. 52</b> (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found – <b>Pg. 52</b>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – <b>Pg. 53</b>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses – <b>Pg. 53</b>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper – <b>Pg. 53-54</b>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection – <b>Pg. 54</b>
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up – <b>Pg. 53-56</b> (b) <i>Cohort study</i> - For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable – <b>Pg. 53-56</b>
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group – <b>Pg. 53-56</b>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias – <b>Pg. 54-56</b>
Study size	10	Explain how the study size was arrived at – <b>Pg. 56</b>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why – <b>Pg. 54-55</b>
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding – <b>Pg. 56-57</b> (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions – <b>Pg. 57</b> (c) Explain how missing data were addressed – <b>Pg. 57</b> (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed – <b>Pg. 56</b> (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed – <b>Pg. 57</b> (b) Give reasons for non-participation at each stage – <b>Pg. 57</b> (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders – <b>Pg. 57</b> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest – <b>Pg. 57 and table 1</b> (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) – <b>Pg. 57</b>
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time – <b>Pg. 58-59</b>
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included – <b>Pg. 58-59</b> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized – <b>Pg. 58</b> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period – <b>Pg. 58-59</b>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives – <b>Pg. 59</b>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias – <b>Pg. 61</b>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence – <b>Pg. 59-61</b>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results – <b>Pg. 60-61</b>
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based – <b>Pg. 62</b>