

Provas de função pulmonar na esclerose sistêmica progressiva

Estudo clínico, radiológico e funcional, evolução e correlação com a terapêutica

Clinical, radiological, pulmonary function findings and follow-up of pulmonary function tests in progressive systemic sclerosis correlation with therapy

Andréa M. Boaventura, Alfred Lemle, José Ângelo de Souza Papi, Alycia Coelho C. da Fonseca, Maria Luiz Varella, Rosangela A. Noé

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram avaliar as alterações pulmonares na esclerose sistêmica progressiva (ESP) e analisar o valor das provas de função pulmonar (PFP) no controle evolutivo do acometimento pulmonar, considerando regimes terapêuticos diferenciados. Foi feito um levantamento retrospectivo de todos os prontuários de pacientes de ESP atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, de 1978 até 1994, e selecionados os referentes a pacientes que tivessem sido submetidos às PFP em pelo menos duas ocasiões. Foram obtidos 29 casos agrupados de acordo com a medicação que usavam para controle da doença, a saber: grupo 0 (sem terapêutica inicial), grupo 1 (em uso de d-penicilamina), grupo 2 (em uso de prednisona) e grupo 3 (em uso da associação de d-penicilamina e prednisona). Quatro doentes usavam outros medicamentos. Foram consideradas as variáveis clínicas, radiológicas, espirográficas e gasométricas arteriais. Em 25 casos, compararam-se os resultados das PFP do primeiro exame com os do último em vigência do mesmo regime terapêutico para cada grupo, separadamente. Observou-se que os valores médios iniciais e finais de cada parâmetro funcional eram semelhantes e a diferença entre eles não mostrou significância estatística em nenhum dos grupos terapêuticos. Assim, concluímos que as PFP tendem à estabilidade nestes pacientes de ESP, apesar das diferentes intervenções medicamentosas, sugerindo que, caso os resultados destas provas piorem, deve haver piora importante da doença ou complicação intercorrente. Neste sentido, como a espirografia é exame simples e barato, cabe incluí-la na avaliação dos pacientes com ESP, mais como medida de estabilidade do que de melhora.

ABSTRACT

This study presents the pulmonary clinical, radiological and functional findings of a 29 patients with progressive systemic sclerosis (PSS), and it also attempts to evaluate the role of the pulmonary function tests (PFT) in monitoring the respiratory abnormalities. The role of the PFT in the management of the pulmonary localization of PSS has not been universally established. We report the results of the 25 patients, out of the 29 who had more than two sets of PFT, in different occasions among the PSS cases treated at our institution from 1978 to 1994. The sample was classified, according to the therapeutic regimen, as group 0 (no initial treatment), group 1 (d-penicilamine), group 2 (prednisone) and group 3 (both drugs). Four patients had different treatment. We looked at clinical, radiological, spirometrical and arterial blood gas data. The initial results were compared with the last ones, before the change of therapeutic regimen. No statistically significant differences were found between the initial and final means in any of the groups. We concluded that results of PFT in PSS tend to be stable even during different therapeutic regimens. Thus, any important deterioration should suggest the presence of important worsening of the disease or complications. Since spirometry is a simple, cheap and non-invasive test, it should be included in the routine evaluations of PSS, rather as a baseline for eventual deterioration than with the expectation of improvement.

Palavras-chaves: provas funcionais na esclerose sistêmica progressiva, tratamento na esclerose sistêmica progressiva.

Key-words: pulmonary function tests in progressive systemic sclerosis, treatment in progressive systemic sclerosis.

Trabalho do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina e dos Serviços de Pneumologia e Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência: Alfred Lemle – Rua Nascimento Silva, 178 / 501 – Ipanema, CEP: 22421-020, Rio de Janeiro – RJ.

Artigo recebido para publicação no dia 07/05/2000 e aceito no dia 23/05/2000.

Introdução

O presente trabalho constitui um estudo retrospectivo de todos os prontuários de pacientes portadores de esclerose sistêmica progressiva (ESP) atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), de 1978 até 1994, e que foram submetidos a provas de função pulmonar (PFP) em duas ou mais ocasiões. O objetivo é avaliar as alterações clínicas, radiológicas e funcionais pulmonares e analisar o valor destas provas no controle evolutivo da doença pulmonar e da terapêutica empregada.

As PFP têm sido consideradas como importantes parâmetros para a identificação das repercussões pulmonares que ocorrem na ESP desde o estudo de Miller, Fowler e Helmholz, em 1959, citado por Adhikari⁽¹⁾. Neste estudo, todos os 22 pacientes examinados apresentavam redução da capacidade vital. Em 1993, Remy-Jardim et al.⁽²⁾, numa investigação com 53 pacientes, listam as PFP entre os parâmetros úteis para identificar o envolvimento pulmonar na ESP.

Os resultados destas provas podem ser modificados pelos medicamentos atualmente empregados no tratamento da ESP, em especial a d-penicilamina e a prednisona. A primeira influencia a função dos fibroblastos, interferindo no "cross-linking" molecular do colágeno⁽³⁾; atua sobre a pele, diminuindo o espessamento; diminui a incidência de doença renal e melhora a função pulmonar e o débito cardíaco⁽⁴⁾. O efeito sobre a função pulmonar ocorre principalmente através do aumento da capacidade de difusão⁽⁵⁾.

Apesar de não haver terapia aceita para a hipertensão pulmonar, a combinação de ciclofosfamida e prednisona em baixa dose ou em pulsos mostra o melhor benefício, melhorando a capacidade de difusão e o volume expiratório forçado⁽⁴⁾.

Os esteróides são indicados em pacientes com alveolite inflamatória, isto é, em presença de neutrófilos no lavado broncoalveolar (LBA)⁽⁵⁾. A deterioração da função pulmonar associada ao aumento de células no LBA, principalmente mais de 10% de linfócitos, é indicação de tratamento com altas doses de prednisona⁽³⁾. Nem todos encontraram alteração consistente no LBA⁽²⁾. A resposta do paciente deve ser monitorada com PFP, e os esteróides interrompidos, quando há insucesso⁽⁵⁾.

Além disso, as PFP têm sido empregadas para avaliar a eficácia de medicamentos em fase de pesquisa, como no estudo de Balaban et al.⁽⁶⁾ sobre globulina antitimócito, em que foi observada a

melhora da capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade de difusão (DI_{CO}). Em 1992, Hein et al.⁽⁷⁾, estudando o δ -interferon, observaram aumento da PaO_2 e PaO_2 após exercício em sete pacientes de nove estudados.

Contudo, a evolução das PFP não é uniforme, variando de série para série de doentes. Assim, nosso objetivo foi verificar o valor de algumas PFP no acompanhamento de pacientes portadores de ESP em uso de prednisona e δ -penicilamina, usadas isoladamente ou em associação.

Casuística e metodologia

Foram consultados os prontuários de pacientes com diagnóstico institucional de ESP, cadastrados até 1994, e selecionados os casos com diagnóstico confirmado pelos critérios da Associação Americana de Reumatologia (ARA) e que tivessem comparecido mais de uma vez ao laboratório de fisiopatologia pulmonar para exames segundo critério clínico. A amostra foi observada num período que variou de 3,6 a 158,5 meses, sendo a mediana 30,25 meses. Foram excluídos os pacientes com pneumopatias e cardiopatias associadas.

A amostra ficou composta por 29 pacientes, sendo 28 do sexo feminino e um do sexo masculino. A média das idades foi $40,7 \pm 9,3$ anos. Havia oito tabagistas e um com história de exposição ocupacional a poluentes químicos.

Foram tabuladas as seguintes variáveis:

- 1) clínicas: idade, sexo, profissão, cor da pele, sintomas, história de tabagismo ou outros antecedentes patológicos e exame físico.
- 2) radiológicas: telerradiografia do tórax em PA e lateral.
- 3) funcionais pulmonares: capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF , fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF (FEF 25-75), ventilação voluntária máxima (VVM), pressão parcial de O_2 no sangue arterial em repouso (PaO_2) e pressão parcial de CO_2 no sangue arterial em repouso ($PaCO_2$).

Os exames espirográficos foram realizados com espirografos de campânula, em posição sentada e com *clamp* nasal, até a obtenção de três traçados aceitáveis. A maioria foi feita antes das atuais normas da ATS. Consideramos aceitáveis os exames com curvas volume-tempo com início sem retardo, sem vacilações, final com *plateau*

definido, impressão de esforço máximo e com CVF diferindo em menos 5%. Computaram-se os melhores valores de CV, CVF e VEF_1 , mesmo que de traçados diferentes. O FEF 25-75 foi obtido do traçado com a maior soma CVF + VEF_1 . Realizada gasometria do sangue arterial no equipamento MK1 da Radiometer (Copenhague). Os exames foram feitos em duplicata, com sangue colhido da artéria umeral.

Considerou-se um acréscimo maior ou igual a 10% no valor de cada um dos parâmetros funcionais como melhora, e decréscimo maior ou igual a 10% como piora.

Os critérios para classificação de forma clínica de ESP foram os da ARA:

Tipo I: difusa - espessamento cutâneo no tronco além de face e extremidades proximais e distais;

Tipo II: limitada - alterações cutâneas em face, pescoço e distais ao ombro e joelho (CREST);

Tipo III: "sine" esclerodermia - sem alterações cutâneas, mas com alterações viscerais, vasculares e sorológicas;

Tipo IV: superposição - preenche critérios de esclerose sistêmica, ocorrendo concomitantemente com lúpus, artrite reumatóide e doenças inflamatórias musculares;

Tipo V: doença do tecido conjuntivo indiferenciada - Raynaud com achados clínicos e laboratoriais de esclerose sistêmica, incluindo anticorpo anticentrômero, capilaroscopia anormal, edema de dedos e injúria isquêmica.

De acordo com a forma clínica de ESP, os pacientes se distribuíram nas seguintes classes:

- I) difusa: 8 casos;
- II) limitada: 16 casos;
- III) sine esclerodermia: 3 casos;
- IV) superposição: 1 caso;
- V) doença do tecido conjuntivo indiferenciada: 1 caso.

Os pacientes selecionados foram divididos em cinco grupos conforme o regime terapêutico ao qual estavam submetidos, a saber:

Grupo 0: sem terapia inicial;

Grupo 1: em uso de δ -penicilamina;

Grupo 2: em uso de prednisona;

Grupo 3: δ -penicilamina e prednisona associadas;

Grupo 4: outros medicamentos não-específicos para a doença pulmonar.

Nenhum paciente foi incluído em mais de um grupo. Quando, porventura, ocorria mudança na terapêutica de um dado paciente, os exames seguintes a esta mudança não eram mais considerados. Logo, o período de observação se restringia àquele em que cada paciente permaneceu em uso de uma mesma droga.

Quanto à metodologia estatística, a análise foi realizada pelo teste t de Student emparelhado ou pelo teste de Wilcoxon para mostras emparelhadas, quando as variáveis não apresentavam distribuição aproximadamente normal. O critério de determinação de significância foi um nível de 5%.

Resultados

Os principais sintomas respiratórios no momento das PFP iniciais foram: dispnéia (21 casos - 48%), tosse (12 casos - 27%), dor torácica (8 casos - 18%) e chiado (3 casos - 7%).

Dezenove pacientes (65,5%) apresentavam alterações ao exame físico do aparelho respiratório: diminuição da expansibilidade torácica (9 casos - 31,0%) e estertores crepitantes ou subcrepitantes (9 casos - 31,0%).

As alterações da telerradiografia do tórax, sempre por ocasião das PFP iniciais, se caracterizaram por infiltrados intersticiais em 9 (31%), condensações em 2 (7%) e atelectasias em 2 (7%). Em 16 pacientes (55%), não havia alterações radiológicas.

As alterações espirográficas foram mais frequentes do que as radiológicas. Apenas sete doentes tinham a CV, CVF e o VEF_1 /CVF inalterados.

Em 21 casos havia redução importante da CV e/ou da CVF (valores inferiores a 80% dos teóricos) com relação VEF_1 /CVF preservada. Em apenas um caso havia redução importante de CV-CVF, bem como da redução VEF_1 /CVF.

Apresentamos a evolução dos resultados de espirografia e gasometria segundo o grupo terapêutico (Tabelas I e II). Estão incluídos apenas 25 dos 29 pacientes que puderam ser classificados num dos grupos terapêuticos propostos. Foram comparados os valores absolutos, como se recomenda em estudos longitudinais, e não os percentuais dos teóricos. O intervalo de tempo entre as observações torna improváveis alterações importantes nos valores teóricos previstos.

Em nenhum dos grupos terapêuticos, a variação dos parâmetros foi significativa. Ainda havia um pequeno grupo que usava outros regimes terapêuticos diferentes dos demais (antimaláricos, colchicina e outros), o qual não apresentou variação significativa dos mesmos parâmetros.

Os quadros I, II, III e IV apresentam a evolução individual das PFP nos grupos terapêuticos.

Selecionamos a CV por refletir a possível restrição volumétrica; a relação VEF_1/CVF , por exprimir a possível obstrução ao fluxo aéreo; e a PaO_2 por refletir as trocas gasosas.

A figura I mostra a correlação da CVF com a forma clínica e o tratamento. Foi feita esta análise por ser a CVF o parâmetro que mais freqüentemente esteve alterado, embora também não apresentasse melhora consistente no grupo total.

Observamos na figura I que a maioria dos pacientes cuja CVF melhorou ou permaneceu estável era do tipo II (limitada). Dos pacientes com doença difusa, nenhum obteve melhora da CVF, a maioria permaneceu estável e o restante piorou. Dos que tiveram melhora da CVF, dois usavam prednisona e um, DPA. Dos que tiveram piora, dois não usaram terapêutica inicialmente, três usavam DPA, um usava DPA mais prednisona e

dois usavam outros medicamentos. Dos que tiveram CVF estável e não usaram terapêutica inicial, sete usavam DPA; cinco, prednisona; e dois, outros medicamentos.

Discussão

Os achados clínicos, radiológicos e funcionais pulmonares da presente amostra não diferem das classicamente apresentadas. Predominam alterações infiltrativas intersticiais e redução da CV-CVF. O aspecto mais importante de nossos achados é o da evolução terapêutica, relativamente pouco localizado na literatura.

A análise da evolução de algumas PFP em 25 pacientes com ESP permite alcançar duas conclusões importantes: não houve variação significativa do grupo ou de subgrupos terapêuticos; por outro lado, o grupo que usou prednisona incluiu alguns casos com melhora das provas. O pequeno número de casos em cada grupo é compensado pela duração relativamente longa das observações. Por outro lado, talvez por haver alta proporção de pacientes com CREST, muitos não apresentavam alterações pulmonares de monta. Concluímos que as provas analisadas tiveram uma evolução estável durante o período de observa-

Tabela I

Médias iniciais (i) e finais (f) da capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF , fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75}) e ventilação voluntária máxima (VVM) de 25 doentes com esclerose sistêmica progressiva em tratamentos diversos.

Grupos *	CV i	CV f	CVF i	CVF f	VEF_1 i	VEF_1 f	VEF_1/CVF i	VEF_1/CVF f	FEF_{25-75} i	FEF_{25-75} f	VVM i	VVM f
Grupo 0 s/terapêutica n=4	3,04	2,91	2,91	2,74	2,15	2,09	73,75	75,00	2,03	2,00	78,50	74,00
DP	0,49	0,56	0,49	0,65	0,47	0,69	6,65	9,63	0,92	1,36	24,61	26,68
Grupo 1 d-penicilamina n=11	2,49	2,37	2,39	2,31	2,00	1,91	83,09	83,27	2,59	2,24	66,27	68,73
DP	0,80	0,70	0,75	0,65	0,69	0,56	8,04	6,60	1,43	0,85	17,02	15,18
Grupo 2 prednisona n=7	2,03	2,33	2,18	2,41	1,69	2,00	77,86	82,00	1,83	2,49	79,25	85,00
DP	0,66	0,99	0,73	1,03	0,56	0,98	4,53	5,29	0,58	1,93	33,78	37,64
Grupo 3 DP+PRED n=3	2,50	2,43	2,45	2,32	1,54	1,81	62,67	77,67	1,13	2,01	51,00	68,67
DP	0,17	0,21	0,08	0,09	0,47	0,29	18,15	9,71	0,82	0,92	19,31	8,39

* >>> quatro pacientes usaram outras medicações >>> DP: desvio padrão
>>> d-penicilamina: dose de 250mg/d >>> Prednisona: dose variável de 5 a 20mg/d

Quadro I

Evolução de quatro pacientes escleroérmicos sem tratamento inicial específico.

CV - CVF	VEF ₁ /CVF	PaO ₂
2/4 piora	4/4 estável	1/4 piora
2/4 estável	-	3/4 estável

Quadro II

Evolução de 11 pacientes escleroérmicos tratados com d-penicilamina.

CV - CVF	VEF ₁ /CVF	PaO ₂
1/11 melhora	2/11 melhora	1/10 melhora
3/11 piora	1/11 piora	4/10 piora
7/11 estável	8/11 estável	5/10 estável

Quadro III

Evolução de sete pacientes escleroérmicos tratados com prednisona.

CV - CVF	VEF ₁ /CVF	PaO ₂
2/7 melhora	2/7 melhora	2/4 melhora
5/7 estável	5/7 estável	2/4 estável

Quadro IV

Evolução de três pacientes escleroérmicos tratados com d-penicilamina mais prednisona.

CV - CVF	VEF ₁ /CVF	PaO ₂
1/3 piora	1/3 melhora	1/2 melhora
2/3 estável	2/3 estável	1/2 estável

ção, com algumas exceções no grupo prednisona. Isto confirma os achados de Lomeo⁽⁹⁾: de dois pacientes que usavam corticóides, um estabilizou e o outro melhorou. No estudo de Balaban⁽⁶⁾, no qual os pacientes usavam a associação prednisona mais globulina antitimócito, os dois casos apresentaram aumento da CVF. Estas observações con- dizem com o conceito de que a fibrose pulmonar é de evolução lenta e pouco influenciada pela terapêutica, exceto em alguns casos que usam corticóides. Estes, provavelmente, têm ainda um componente inflamatório significativo. O outro medicamento muito usado, d-penicilamina (DPA), apesar de mostrar benefícios quanto aos outros acometimentos viscerais da ESP, não melhora sig-

nificativamente as PFP. Geppert⁽⁵⁾, em 1990, já citava dois estudos retrospectivos que mostravam que a DPA não tinha qualquer efeito sobre a CVF. Clerk⁽¹⁰⁾, em 1987, mostrou, inclusive, redução da relação VEF₁/CVF em 17 pacientes em uso da DPA. Akesson et al.⁽¹¹⁾ também observaram pouco efeito da d-penicilamina sobre a função pulmonar. Silver et al.⁽¹²⁾ encontraram aumento muito pequeno, porém estatisticamente significativo da CVF, usando DPA associada à prednisona. Steen et al.⁽¹³⁾ encontraram aumento significativo da CVF em pacientes tratados com ciclofosfamida. Uma alternativa a ser estudada para casos que evoluem mal é a pulsoterapia com dexametasona, que surtiu efeito sobre a CVF num número limitado de casos⁽¹⁴⁾.

Outras relações importantes que se puderam tecer durante este estudo se referem à evolução da CVF de acordo com as formas clínicas da doença. Observou-se que grande parte dos pacientes cuja CVF melhorou ou permaneceu estável era do tipo II (tipo limitado), caracteristicamente conhecida como a forma mais benigna da doença. Do ponto de vista terapêutico, os pacientes que usavam prednisona não apresentaram piora da CVF; ao contrário, apresentaram maior tendência à estabilização.

Tabela II

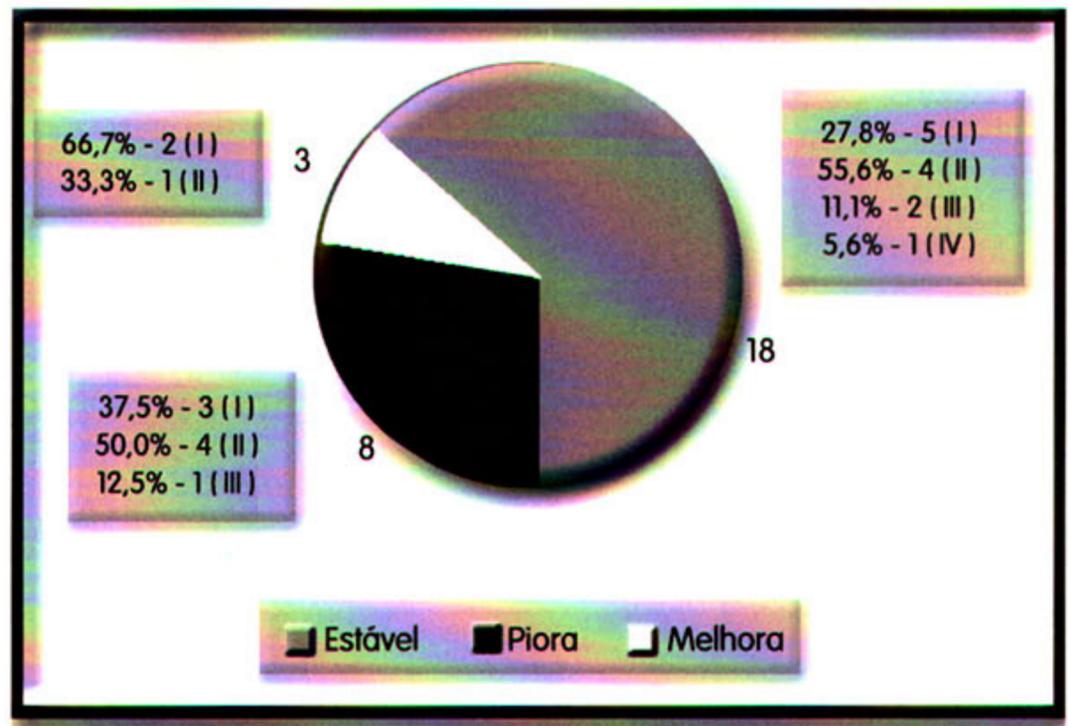
Médias iniciais (i) e finais (f) da PaO₂ e PaCO₂ de 25 doentes com esclerose sistêmica progressiva em tratamentos diversos.

Grupos *	PaO ₂ i	PaO ₂ f	PaCO ₂ i	PaCO ₂ f
Grupo 0 s/terapêutica n=4	88,65	89,08	36,38	34,73
DP	10,13	13,04	6,26	1,25
Grupo 1 d-penicilamina n=11	87,09	84,86	36,16	36,46
DP	11,92	9,67	2,29	3,57
Grupo 2 prednisona n=7	77,60	85,75	38,43	39,48
DP	16,07	9,03	3,12	2,81
Grupo 3 DP+PRED n=3	96,65	84,40	35,60	38,80

* >>> quatro pacientes usaram outras medicações
>>> DP - desvio padrão

Figura 1

Correlação da evolução da CVF com a forma clínica e o tratamento de 29 pacientes com esclerose sistêmica progressiva; I, II, III, IV (grupos terapêuticos) - vide texto.



Por outro lado, a própria estabilidade dos testes analisados sugere que, caso os parâmetros espirográficos piorarem, deve haver piora importante da doença ou complicação intercorrente. Neste sentido, como a espirografia é um exame simples, barato e reprodutível, cabe incluí-la na avaliação dos pacientes com ESP, principalmente como medida de estabilidade e não como avaliação de melhora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Adhikari PK, Bianchi FA, Boushy SF, Sakamoto A, Lewis BM. Pulmonary function in scleroderma. *Am Rev Resp Dis* 1962; 86: 823-829.
- 2-Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron P. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499-506.
- 3-Medsger TA Jr. Treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 877-886.
- 4-Muller-Ladner U, Benning K, Lang B. Current therapy of systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1993; 71: 257-263.
- 5-Geppert T. Southwestern Internal Medicine Conference: clinical features, pathogenic mechanisms and new developments in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 1990; 299: 193-209.
- 6-Balaban EP, Zashin SJ, Geppert TD, Lipsky PE, Condie RM. Treatment of systemic sclerosis with anti thymocyte globulin. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 244-245.
- 7-Hein R, Behr J, Hundgen M, Humzelmann N, Meurer M, Braun-Falco D, Urbanski A, Krieg T. Treatment of systemic sclerosis with dd-interferon. *Br J Dermatol* 1992; 126: 496-501.
- 8-Morris JF, Koski A, Johnson CC. Spirometric standards for healthy non smoking adults. *Am Rev Resp Dis* 1971; 103: 57-67.
- 9-Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting a pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87: 525-527.
- 10-Clerk LS, Dequeker J, Francx L, Démédts M. D-penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 643-650.
- 11-Akesson A, Blom-Bulow B, Scheja A, Wollmer P, Valind S, Wollheim FA. Long-term evaluation of penicillamine or cyclofenil in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 238-244.
- 12-Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 838-844.
- 13-Steen VD, Lanz JK Jr, Cont C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1.290-1.296.
- 14-Pai BS, Srinivas CR, Sabitha L, Shenoi SD, Balachandran CN, Acharya S. Efficacy of dexamethasone pulse therapy in progressive in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 726-728. ■