

Colagenose pulmão dominante em pacientes com doença pulmonar intersticial: prevalência, estabilidade funcional e manifestações extratorácicas comuns*

Lung-dominant connective tissue disease among patients with interstitial lung disease: prevalence, functional stability, and common extrathoracic features

Daniel Antunes Silva Pereira, Olívia Meira Dias, Guilherme Eler de Almeida, Mariana Sponholz Araujo, Letícia Barbosa Kawano-Dourado, Bruno Guedes Baldi, Ronaldo Adib Kairalla, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Resumo

Objetivo: Descrever as características de uma coorte de pacientes com colagenose pulmão dominante (CPD). **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI), anticorpo antinuclear (ANA) positivo ($\geq 1/320$), com ou sem autoanticorpos específicos, e com a presença de ao menos uma manifestação clínica sugestiva de doença do tecido conjuntivo (DTC). **Resultados:** Dos 1.998 avaliados, 52 preencheram inicialmente os critérios para o diagnóstico de CPD: 37% eram homens; a média de idade ao diagnóstico era de 56 anos e a mediana do tempo de seguimento era de 48 meses. Durante o seguimento, 8 pacientes preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC. Os 44 pacientes restantes formaram o grupo CPD, no qual as manifestações extratorácicas mais prevalentes foram artralgia, doença do refluxo gastroesofágico e fenômeno de Raynaud. Os autoanticorpos mais prevalentes nesse grupo foram ANA (89%) e anti-SSA (anti-Ro, 27%). A média de CVF no início e na última avaliação foi de 69,5% e 74,0% do predito, respectivamente ($p > 0,05$). Pneumonia intersticial não específica e pneumonia intersticial usual foram identificadas em 45% e 9% das TCARs, respectivamente; 36% das TCARs eram não classificáveis. Uma prevalência semelhante foi identificada na histologia. Dilatação esofágica difusa foi identificada em 52% das TCARs. Capilaroscopia subungueal foi realizada em 22 pacientes; 17 apresentavam um padrão de esclerodermia. **Conclusões:** No grupo CPD, houve predominância feminina, e os pacientes apresentaram alterações espirométricas leves ao diagnóstico, com diferentes padrões de DPI, em sua maioria não classificáveis, tanto em TCAR como na histologia. Estabilidade funcional foi identificada no seguimento. A dilatação esofágica em TCAR e o padrão de esclerodermia na capilaroscopia subungueal foram achados frequentes que poderiam servir como critérios diagnósticos.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas; Autoanticorpos; Doenças do tecido conjuntivo; Autoimunidade.

Abstract

Objective: To describe the characteristics of a cohort of patients with lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD). **Methods:** This was a retrospective study of patients with interstitial lung disease (ILD), positive antinuclear antibody (ANA) results ($\geq 1/320$), with or without specific autoantibodies, and at least one clinical feature suggestive of connective tissue disease (CTD). **Results:** Of the 1,998 patients screened, 52 initially met the criteria for a diagnosis of LD-CTD: 37% were male; the mean age at diagnosis was 56 years; and the median follow-up period was 48 months. During follow-up, 8 patients met the criteria for a definitive diagnosis of a CTD. The remaining 44 patients comprised the LD-CTD group, in which the most prevalent extrathoracic features were arthralgia, gastroesophageal reflux disease, and Raynaud's phenomenon. The most prevalent autoantibodies in this group were ANA (89%) and anti-SSA (anti-Ro, 27%). The mean baseline and final FVC was 69.5% and 74.0% of the predicted values, respectively ($p > 0.05$). Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia patterns were found in 45% and 9% of HRCT scans, respectively; 36% of the scans were unclassifiable. A similar prevalence was noted in histological samples. Diffuse esophageal dilatation was identified in 52% of HRCT scans. Nailfold capillaroscopy was performed in 22 patients; 17 showed a scleroderma pattern. **Conclusions:** In our LD-CTD group, there was predominance of females and the patients showed mild spirometric abnormalities at diagnosis, with differing underlying ILD patterns that were mostly unclassifiable on HRCT and by histology. We found functional stability on follow-up. Esophageal dilatation on HRCT and scleroderma pattern on nailfold capillaroscopy were frequent findings and might come to serve as diagnostic criteria.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonias; Autoantibodies; Connective tissue diseases; Autoimmunity.

*Trabalho realizado no Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Daniel Antunes Silva Pereira. Divisão de Pneumologia, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5695. E-mail: daspereira@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 29/9/2014. Aprovado, após revisão, em 27/2/2015.

Introdução

Há um dilema envolvendo a classificação de pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) e características clínicas sugestivas de *formes frustes* (formas limitadas) de doença do tecido conjuntivo (DTC), pois esses pacientes não preenchem os critérios reumatológicos aceitos para um diagnóstico definitivo de DTC.⁽¹⁻³⁾ Desde que o padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE) foi reconhecido pela primeira vez como uma possível doença independente, o mesmo tem sido fortemente associado a DTC.⁽⁴⁾ Estudos anteriores mostraram características diferentes em relação ao prognóstico e história natural da pneumonia intersticial idiopática (PII) com “sabor reumatológico” mas sem um diagnóstico definitivo de DTC.⁽⁵⁻⁷⁾ A maioria desses estudos partiu da histologia de PINE para escrutinar as características clínicas, fisiológicas e tomográficas dos pacientes. Porém, ainda não está claro se outros padrões de DPI estão associados a esse subgrupo, e apenas alguns estudos consideraram padrões que são exclusivamente de pneumonia intersticial usual (PIU)^(8,9) ou mistos.^(6,10) Embora pacientes com DTC e DPI apresentem melhor sobrevida, independentemente da histologia,⁽¹¹⁻¹³⁾ ainda há incertezas em relação a como, isoladamente, a positividade de autoanticorpos em PII afeta a evolução natural da doença e a resposta ao tratamento.^(7,14)

Fischer et al.⁽⁴⁾ recentemente propuseram collagenose “pulmão dominante”, ou CPD, como uma nova classificação e o termo mais adequado para descrever a associação entre DPI e DTC não diferenciada, a qual até então era designada por uma miríade de termos. Os autores propuseram critérios provisórios abrangentes e restritivos que reconhecem qualquer padrão clássico de DPI como uma possível associação com CPD. Positividade para autoanticorpos que são mais específicos, com especial atenção a seus títulos, e características histológicas fortemente associadas a doenças vasculares do colágeno também foram incluídas na definição de CPD proposta pelos autores.⁽⁴⁾

Levantamos a hipótese de que seriam necessários critérios abrangentes e restritivos para se definir a CPD de forma apropriada. Levantamos ainda a hipótese de que a definição seria mais precisa se as DPIs fossem acompanhadas não apenas de positividade de autoanticorpos, mas também de qualquer manifestação extratorácica de DTC. O principal objetivo deste estudo foi caracterizar uma coorte retrospectiva de pacientes brasileiros

que preencheram os critérios clínicos, funcionais, sorológicos, tomográficos e histológicos para um diagnóstico de CPD, incluindo a presença de manifestações extratorácicas. Também se avaliou como a fisiologia pulmonar se comporta durante todo o seguimento em pacientes com CPD.

Métodos

Pacientes

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes com DPI atendidos no ambulatório de um hospital universitário terciário no Brasil ao longo dos últimos 16 anos (1996-2012). Dentre os 1.998 casos do banco de dados de portadores de DPI, foram selecionados 75 nos quais os pacientes preencheram os critérios de CPD propostos por Fischer et al.,⁽⁴⁾ conforme detalhado no Quadro 1, no momento da primeira avaliação clínica. Após os registros terem sido avaliados por uma equipe multidisciplinar composta por radiologistas, patologistas e pneumologistas com experiência no diagnóstico de DPI, foram excluídos os pacientes com formas classificáveis de DTC ou DPIs com etiologias conhecidas, tais como pneumonite de hipersensibilidade, tabagismo e fibrose pulmonar idiopática (FPI). Além disso, foram excluídos os casos nos quais não foram realizados exames complementares básicos iniciais. Um reumatologista também avaliou cada caso incluído na análise.

Coleta de dados

Com base em nossa revisão dos prontuários dos pacientes, selecionamos portadores de DPI com um alto título de anticorpo antinuclear (ANA; $\geq 1/320$) e/ou autoanticorpos específicos positivos, na presença de ao menos uma manifestação extratorácica sugestiva de DTC. Foram coletados dados referentes a características demográficas, comorbidades, características clínicas de DTC (incluindo manifestações extratorácicas clínicas ao diagnóstico e ao longo da evolução da doença), achados de imagem (TCAR de tórax e capilaroscopia subungueal), testes de função pulmonar (TFP) na consulta inicial e na última avaliação disponível, parâmetros biológicos (incluindo os resultados de um amplo painel de autoanticorpos e de exames de sangue de rotina), características histológicas e detalhes do tratamento médico.

Nos dados coletados na avaliação inicial, buscaram-se manifestações extratorácicas sugestivas de DTC, incluindo artrite; artralgia; rigidez matinal; fotossensibilidade; lesões cutâneas,

Quadro 1 – Critérios diagnósticos provisórios propostos para colagenose pulmão dominante.

1. PINE, PIU, PIL, PO e DAD (ou PID se sem história de tabagismo), conforme determinado pela amostra de biópsia pulmonar cirúrgica ou sugerido pela [TCAR] e	
2. Manifestações extratorácicas insuficientes de uma DTC definida para permitir uma designação específica de DTC e	
3. Nenhuma etiologia alternativa identificável para PI e	
4. Qualquer <i>um</i> dos seguintes autoanticorpos ou <i>ao menos duas</i> das [seguintes] características histopatológicas:	
Autoanticorpos	Características histopatológicas
a. ANA de título elevado (> 1:320) ou FR (> 60 IU/mL)	(a) Agregados linfóides com centros germinativos
b. ANA nucleolar	
c. Anti-CCP	
d. Anti-Scl-70	(b) Pleurite extensa
e. Anti-Ro	
f. Anti-La	
g. Anti-dsDNA	(c) Infiltração plasmocitária proeminente
h. Anti-Smith	
i. Anti-RNP	
j. Anti-tRNA sintetase (por ex., Jo-1, PL-7 [e] PL-12)	(d) Colágeno perivascular denso
k. Anti-PM-Scl	
l. Anticentrômero	

Reproduzido, com permissão, de Fischer et al.⁽⁴⁾ e adaptado para uso no Jornal Brasileiro de Pneumologia. PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; PIL: pneumonia intersticial linfocítica; PO: pneumonia de organização; DAD: dano alveolar difuso; PID: pneumonia intersticial descamativa; DTC: doença do tecido conjuntivo; PI: pneumonia intersticial; ANA: anticorpo antinuclear; CCP: *cyclic citrullinated peptide* (peptídeo citrulinado cíclico); Scl: *scleroderma* (esclerodermia); FR: fator reumatoide; Sm: Smith; RNP: ribonucleoproteína; e PM: polimiosite.

tais como “mãos de mecânico” (hiperqueratose das mãos ou dedos), pápulas de Gottron e heliotropo; fenômeno de Raynaud; síndrome *sicca* (boca seca, olhos secos ou resultado positivo no teste de Schirmer); e sintomas gastrointestinais refratários, tais como pirose, regurgitação ácida e disfagia.

Foram coletados os valores iniciais de CVF e VEF₁ e os últimos registrados. Utilizamos técnicas de espirometria padrão, e os valores espirométricos preditos foram derivados a partir dos dados relatados para a população brasileira.⁽¹⁵⁾ Os padrões dos achados de TCAR de tórax provieram de laudos radiológicos feitos por radiologistas experientes na avaliação de DPI e se basearam em critérios de consenso internacional.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Para a padronização dos critérios tomográficos para dilatação esofágica nas imagens de TCAR, dois pneumologistas experientes avaliaram cegamente as TCAR quanto à presença de dilatação esofágica, que ocorre abaixo do arco aórtico com um grande (> 10 mm) foco de ar intraluminal em plano coronal em quatro ou mais imagens axiais consecutivas.⁽¹⁹⁾ O esôfago também foi considerado dilatado quando estava preenchido por líquido ou apresentava nível líquido.⁽²⁰⁾ O painel de autoanticorpos consistiu nos seguintes

testes: ANA (título e padrão), fator reumatoide (FR), anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP, do inglês *anti-cyclic citrullinated peptide*), anti-Ro, anti-La, antirribonucleoproteína (anti-RNP), antitopoisomerase I (anti-Scl-70), anticentrômero, anti-Jo-1, anti-DNA e anti-Smith (anti-Sm). Os padrões histológicos também provieram de laudos anatomopatológicos feitos por experientes patologistas pulmonares e baseados em consensos internacionais.^(16,17)

Análise estatística

As análises estatísticas descritivas foram realizadas utilizando-se o programa estatístico STATA, versão 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). As variáveis categóricas foram expressões em proporções, e as variáveis contínuas foram expressas em mediana (intervalo interquartil [IIQ]) ou em média ± desvio padrão. As medidas estatísticas foram realizadas utilizando-se o teste t de Student, ou o teste de Wilcoxon de postos assinalados (teste U de Mann-Whitney), para variáveis contínuas, e utilizando-se o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Para a avaliação das associações entre duas variáveis contínuas,

utilizou-se regressão linear múltipla, ajustada para covariáveis de acordo com estratégias de construção de modelos. Realizou-se correção de teste múltiplo (correção de Bonferroni) para os testes paramétricos. Os dados faltantes (todos faltantes completamente ao acaso) foram administrados por meio da análise de caso completo. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 75 pacientes selecionados, 23 foram excluídos da análise por dados espirométricos incompletos. Portanto, houve 52 pacientes que preencheram os critérios de CPD no início (Tabela 1). Aproximadamente metade (28 pacientes) apresentava história de tabagismo, e 21 relataram exposição ambiental relevante, principalmente a mofo (13 pacientes), a qual, no entanto, não era suficientemente consistente para produzir o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade. Ao final do seguimento – após mediana de 61 meses (IIQ, 48,5-78,0 meses) – apenas 8 pacientes preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC (grupo DTC definida): síndrome antissintetase ($n = 3$); esclerose sistêmica ($n = 2$); síndrome de Sjögren ($n = 2$); e artrite reumatoide ($n = 1$). Comparados àqueles que não preencheram os critérios para outro diagnóstico definitivo (isto é, os portadores de CPD), os pacientes do grupo DTC definida apresentaram maior tempo de seguimento e piores resultados de TFP na avaliação inicial, embora as diferenças tenham tido significância estatística apenas marginal (Tabelas 1 e 2). Entre os pacientes do grupo DTC definida, as amostras histológicas apresentavam apenas padrões não classificáveis. Porém, quatro desses pacientes foram submetidos à biópsia transbrônquica. Os grupos DTC definida e CPD não diferiram estatisticamente quanto a nenhuma outra característica, seja ela referente a perfis de autoanticorpos ou a manifestações extratorácicas de DTC.

No grupo CPD ($n = 44$), houve predominância feminina e a mediana do tempo de seguimento foi de 30 meses (IIQ, 16-68 meses), como mostra a Tabela 1. O menor tempo de seguimento foi de 6 meses, e o maior, de 120 meses. Como também se pode observar na Tabela 1, as manifestações extratorácicas mais prevalentes foram artralgia e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), ambos em aproximadamente dois terços do grupo, seguidos por fenômeno de Raynaud,

em 14 pacientes (32%); lesões cutâneas, em 13 pacientes (30%); e fraqueza muscular proximal, em 11 pacientes (25%).

Verificou-se que, no grupo CPD, o autoanticorpo mais prevalente foi o ANA, identificado em 39 pacientes, com mediana do título de 1:320 (IIQ, 1:160-1:640), seguido pelo anti-Ro, em 12 pacientes, e pelo FR, em 10 (Tabela 1). Porém, esses pacientes não foram classificados como portadores de CPD somente com base na positividade do ANA. O diagnóstico de CPD pode ser feito com base em título elevado para qualquer autoanticorpo. Portanto, alguns pacientes foram incluídos no grupo CPD por terem título elevado para um autoanticorpo específico apesar de apresentarem título baixo do ANA. Identificou-se título elevado do ANA ($\geq 1:320$) em 22 dos 39 pacientes positivos para ANA, e os demais 17 pacientes positivos para ANA foram incluídos no grupo CPD com base em títulos elevados para anti-Ro (5 pacientes), FR (4 pacientes), anti-Sm (3 pacientes), anti-Jo-1 (2 pacientes), anti-La (2 pacientes) ou anti-DNA (1 paciente).

Capilaroscopia subungueal foi realizada inicialmente em 22 pacientes, dois dos quais posteriormente receberam um diagnóstico definitivo de DTC. Ambos apresentavam alterações capilares com um padrão de esclerodermia e eventualmente preencheram os critérios para esclerose sistêmica. No grupo CPD, anormalidades capilaroscópicas foram identificadas em 15 pacientes, sendo que um padrão de esclerodermia foi observado em 11 (Tabela 1).

Ao diagnóstico, os resultados dos TFP dos pacientes do grupo CPD mostraram restrição leve, evidenciada pelo baixo valor médio da CVF – em porcentagem do predito (CVF%, $69,5\% \pm 21,0\%$) ou em valor absoluto ($2,18 \pm 0,76$ L) – sem padrão obstrutivo (Tabela 2). Após uma mediana de tempo de seguimento de 30 meses (IIQ, 15-57 meses), não houve alterações clinicamente ou estatisticamente significativas no valor médio da CVF ($74\% \pm 22\%$; $2,19 \pm 0,77$ L). Como se pode observar na Figura 1, a análise de regressão linear múltipla comparando a CVF% inicial e final revelou que, mesmo após ajustes para idade, sexo, tratamento, intervalo entre as medidas e título do ANA, os valores iniciais foram os principais preditores dos valores finais ($r^2 = 0,75$; $p < 0,001$). Os indivíduos que preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC tenderam a apresentar pior

Tabela 1 – Características basais e resultados de exames relevantes de 52 pacientes selecionados entre 1.998 portadores de doença pulmonar intersticial atendidos ao longo de 16 anos.

Variável	Total	CPD	DTC definida	Valor de p
	(n = 52)	(n = 44)	(n = 8)	
Idade (anos), média ± dp	56 ± 12	57 ± 12,5	51,5 ± 8,4	NS
Sexo feminino, n (%)	33 (63)	27 (61)	6 (75)	NS
Seguimento (meses), mediana (IIQ)	48 (19-69,5)	30 (16-68)	61 (48,5-78)	0,052
História de tabagismo, n (%)	28 (53)	25 (56)	3 (37)	NS
Manifestações extratorácicas				
Artralgia	34 (65%)	29 (66%)	5 (62%)	NS
Sintomas de DRGE	33 (63%)	30 (68%)	3 (37%)	NS
Fenômeno de Raynaud	17 (32%)	14 (32%)	3 (37%)	NS
Lesões cutâneas	16 (30%)	13 (30%)	3 (37%)	NS
Sintomas sicca	12 (23%)	8 (18%)	4 (50%)	0,07
Fraqueza muscular	13 (25%)	11 (25%)	2 (25%)	NS
Rigidez matinal	6 (11%)	5 (11%)	1 (12,5%)	NS
Positividade de autoanticorpo/título				
ANA, n (%)	44 (84)	39 (89)	5 (62)	0,09
Título, mediana (IIQ)	1:320 (1:160-1:640)	1:320 (1:160-1:640)	1:320 (1:160-1:320)	NS
Título elevado (≥ 1:320), n (%)	25 (58)	22 (57)	3 (60)	NS
FR, n (%)	12 (23)	10 (23)	2 (25)	NS
Título, média ± dp		1:327 ± 224,5	1:293 ± 151	NS
Anti-Ro, n (%)	15 (29)	12 (27)	3 (37)	NS
Anti-La, n (%)	6 (11)	5 (11)	1 (12,5)	NS
Anti-RNP, n (%)	5 (9)	4 (9)	1 (12,5)	NS
Anti-Jo-1, n (%)	6 (11)	4 (9)	2 (25)	NS
Anti-Sm, n (%)	5 (9)	4 (9)	1 (12,5)	NS
Anti-DNA, n (%)	2 (4)	2 (5)	-	NS
Anti-Scl-70, n (%)	1 (2)	1 (3)	-	NS
Anti-CCP, n (%)	2 (4)	1 (3)	1 (12,5)	0,07
Capilaroscopia anormal, n (%)	17 (32)	15 (34)	2 (25)	NS
Padrão de esclerodermia, n (%)	13 (25)	11 (25)	2 (25)	NS
Padrão dos achados de TCAR				
PINE, n (%)	22 (44)	19 (45)	3 (37)	NS
PIU, n (%)	6 (12)	4 (9)	2 (25)	NS
Não classificável, n (%)	18 (36)	16 (38)	2 (25)	NS
Outros, n (%)	4 (8)	3 (7)	1 (12,5)	NS
Envolvimento esofágico, n (%)	26 (52)	22 (52)	4 (50)	NS
Evolução dos achados de TCAR				
Estável, n (%)	22 (55)	19 (57)	3 (42)	NS
Melhora, n (%)	7 (17)	4 (12)	3 (42)	NS
Piora, n (%)	11 (28)	10 (30)	1 (15)	NS
Padrão histológico				
PINE, n (%)	7 (22)	7 (27)	-	NS
PIU, n (%)	4 (13)	4 (15)	-	NS
Outros, n (%)	5 (16)	5 (19)	-	NS
Não classificável, n (%)	15 (48)	10 (38)	5 (100)	0,01
Tratamento				
Nenhum, n (%)	8 (15)	7 (16)	1 (12,5)	NS
Prednisona, n (%)	44 (84)	37 (84)	7 (87)	NS
Prednisona e azatioprina, n (%)	34 (65)	29 (66)	5 (62)	NS

CPD: (pacientes classificados como portadores de) colagenose pulmão dominante; DTC definida: (pacientes que preencheram os critérios para) um diagnóstico definitivo de DTC; NS: não significativo; IIQ: intervalo interquartil; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; ANA: anticorpo antinuclear; FR: fator reumatoide; RNP: ribonucleoproteína; Sm: Smith; Scl: *scleroderma* (esclerodermia); CCP: *cyclic citrullinated peptide* (peptídeo citrulinado cíclico); PINE: pneumonia intersticial não específica; e PIU: pneumonia intersticial usual.

Tabela 2 – Resultados dos testes de função pulmonar nas avaliações inicial e final de 52 pacientes com doença pulmonar intersticial.

Parâmetro	Total	CPD	DTC definida	Valor de p
	(n = 52)	(n = 44)	(n = 8)	
Avaliação inicial				
CVF (L), média ± dp	2,10 ± 0,77	2,18 ± 0,76	1,66 ± 0,75	0,09
CVF (% do predito), média ± dp	67,5 ± 21,9	69,5 ± 21,5	56,6 ± 22,8	0,08
VEF ₁ (L), média ± dp	1,79 ± 0,64	1,86 ± 0,63	1,38 ± 0,63	0,08
VEF ₁ (% do predito), média ± dp	71,9 ± 23,0	74,0 ± 22,3	58,0 ± 24,4	0,08
Avaliação final				
CVF (L), média ± dp	2,14 ± 0,77	2,19 ± 0,77	1,88 ± 0,68	0,24
CVF (% do predito), média ± dp	71,8 ± 22,3	74,0 ± 22,0	61,2 ± 22,2	0,14
VEF ₁ (L), média ± dp	1,74 ± 0,56	1,78 ± 0,56	1,49 ± 0,57	0,28
VEF ₁ (% do predito), média ± dp	72,9 ± 22,0	75,3 ± 21,9	60,0 ± 24,4	0,07

CPD: (pacientes classificados como portadores de) colagenose pulmão dominante; e DTC definida: (pacientes que preencheram os critérios para) um diagnóstico definitivo de DTC.

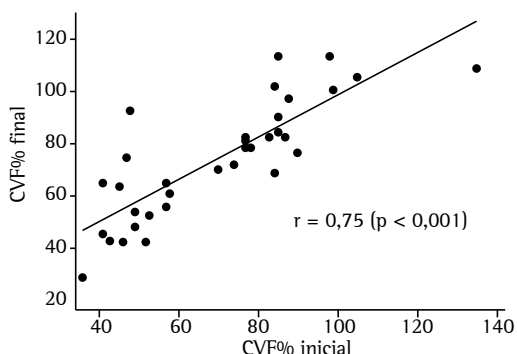


Figura 1 – Análise de regressão linear múltipla entre CVF em porcentagem do predito (CVF%) inicial e final em pacientes com colagenose pulmão dominante (n = 32), mostrando forte correlação entre valores iniciais e finais após ajuste para covariáveis (tempo entre as medidas, idade, sexo, tratamento e título de anticorpo antinuclear).

fisiologia na avaliação inicial, embora a diferença tenha tido significância estatística apenas marginal (Tabela 2).

As TCAR de tórax da primeira avaliação estavam disponíveis em 42 pacientes. Como mostrado na Figura 2, os padrões predominantes foram opacidades em vidro fosco (em 90%), reticulação (em 90%) e bronquiectasias de tração (em 78%). Vinte e dois pacientes apresentaram dilatação esofágica difusa. Distribuição peribroncovascular foi relatada em 11 pacientes, mesmo entre aqueles com padrões de TCAR clássicos considerados definidos. O padrão de TCAR foi classificável em 26 pacientes, sendo que os padrões de PINE e PIU foram identificados em 19 e 4 pacientes, respectivamente. E o mais importante, 36% das TCAR iniciais foram consideradas não classificáveis

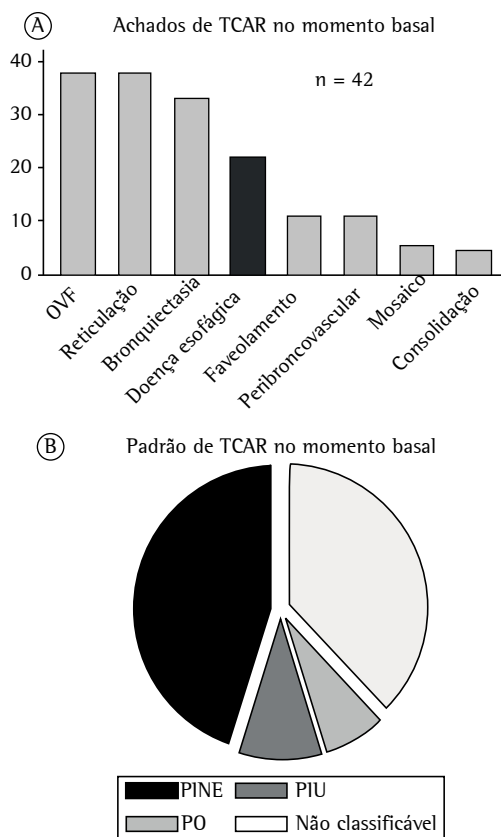


Figura 2 – Achados de TCAR de tórax da primeira avaliação em pacientes com colagenose pulmão dominante. (A) Gráfico de barras da contagem total de achados de TCAR em 42 pacientes. Embora opacidade em vidro fosco (OVF), reticulação e bronquiectasias de tração tenham predominado, cerca de metade das imagens preencheram os critérios publicados para doença esofágica.^[20] (B) Gráfico de pizza dos padrões atribuídos por um radiologista experiente. PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual; e PO: pneumonia em organização.

após avaliação de um radiologista torácico experiente. As TCAR de seguimento estavam disponíveis em apenas 33 pacientes, e os achados permaneceram inalterados em 57%.

Os dados histológicos estavam disponíveis em 26 dos pacientes do grupo CPD. Havia 18 amostras cirúrgicas e 8 amostras transbrônquicas, sendo que a avaliação destas foi conclusiva em apenas um paciente com pneumonia em organização. Um padrão não classificável, principalmente transbrônquico, foi observado em 38% das amostras. O padrão predominante nas amostras cirúrgicas foi o de PINE (em 27%), seguido pelos de PIU (em 15%) e de pneumonia em organização (em 16%). A terapia imunossupressora havia sido iniciada em 44 dos pacientes do grupo CPD, e todos eles receberam prednisona. O esquema terapêutico consistiu na combinação de azatioprina e prednisona em 66% dos casos.

Discussão

Relatamos os achados de uma avaliação retrospectiva de um grupo de portadores de CPD caracterizado pela predominância de pacientes jovens do sexo feminino que se queixavam principalmente de artralgia e sintomas de DRGE, apresentaram restrição discreta nos TFP, ficaram estáveis fisiologicamente durante o seguimento e apresentaram um padrão de PINE (em TCAR e na histologia). Os autoanticorpos mais importantes em nossa amostra foram ANA, anti-Ro e FR. Foram observadas alterações capilares com um padrão de esclerodermia em 75% dos pacientes submetidos a capilaroscopia subungueal, e identificou-se dilatação esofágica difusa em metade das TCAR de tórax. Ambos os achados apoiam a relevância do “sabor reumatológico” nesses casos. De uma grande população de pacientes diagnosticados com DPI, apenas aproximadamente 2,6% inicialmente preencheram os critérios etiológicos de CPD. Até o momento, não há nenhuma estimativa da prevalência de CPD nessa população. Vale ressaltar que, após um tempo de seguimento razoável, 15% desses pacientes prospectivamente preencheram os critérios para um diagnóstico definitivo de DTC.

Há um crescente reconhecimento de que DPI pode ser a primeira manifestação ou uma manifestação isolada de DTC.⁽²¹⁾ Em 1995, Homma et al.,⁽²²⁾ após seguirem, por até 11 anos, 68 pacientes nos quais a avaliação inicial não mostrou nenhuma evidência clínica ou sorológica de DTC,⁽¹⁾ mostraram que é possível que as DPIs sejam a

apresentação isolada de DTC oculta. Homma et al.⁽²²⁾ mostraram que a incidência de DTC definida durante seguimento de longo prazo foi de 19%, semelhante à taxa observada no presente estudo, e também não encontraram nenhuma diferença, do ponto de vista clínico ou sorológico, entre portadores de DTC definida e portadores de CPD. Os autores concluíram que não existem marcadores clínicos que sejam úteis para prever quais pacientes irão desenvolver uma DTC definida.

Desde que Homma et al.⁽²²⁾ sugeriram pela primeira vez que DPIs poderiam ser a manifestação pulmonar de uma doença autoimune sistêmica indefinida, o corpo de literatura sobre o assunto cresceu consideravelmente. Kinder et al.⁽⁵⁾ procuraram determinar se a PINE idiopática é realmente a manifestação pulmonar de uma doença autoimune sistêmica e, conseqüentemente, a contrapartida respiratória do que os reumatologistas conhecem como DTC indiferenciada (DTCI).⁽²³⁾ Aplicando um conjunto mais amplo de critérios de DTCl, os autores compararam portadores de DTCl com portadores de PII (especificamente portadores de FPI) e concluíram que esses critérios poderiam ser utilizados na predição de PINE.⁽⁵⁾ Esses resultados preliminares foram seguidos pelos de vários estudos de coorte retrospectivos que empregaram critérios diagnósticos e terminologia diferentes para se referirem a portadores de DPI com características ambíguas de DTC. Corte et al.⁽⁷⁾ questionaram a especificidade dos critérios de DTCl na predição de PINE e sugeriram que apenas características específicas como o fenômeno de Raynaud e um perfil demográfico compatível (sexo feminino e idade < 50 anos) poderiam prever um padrão de PINE nesses pacientes. Portanto, os autores de alguns estudos aplicaram critérios de inclusão mais rigorosos. Um desses estudos foi realizado por Vij et al.,⁽⁶⁾ que então definiram uma entidade à qual se referiram como DPI com características autoimunes. Os autores descreveram um grupo predominantemente de portadores de PIU, no qual PIU foi definida com base em TCs em 62% e histologia em 81%, com características semelhantes às de portadores de FPI (mais velhos e do sexo masculino) e, assim como no presente estudo, prevalência relevante de sintomas de DRGE. Porém, seus achados contrastam com os nossos em relação à prevalência do padrão de DPI, pois reconhecemos a relevância do padrão não classificável para essa população. Os portadores de PII não classificável apenas recentemente

passaram a ser considerados como um possível subgrupo distinto de portadores de DPI. Quando um paciente não pode ser classificado de forma satisfatória, sugere-se o diagnóstico de PII não classificável, que é o reconhecimento de que pode não se chegar ao diagnóstico final após discussão multidisciplinar.^(17,24) Outro estudo retrospectivo previu uma prevalência de 10% de casos não classificáveis em uma grande coorte de DPI caracteristicamente heterogênea em termos de diversas variáveis clínicas.⁽²⁴⁾ É digno de nota que 70% de nossos padrões patológicos finais não classificáveis foram observados em amostras de biópsia transbrônquica, o que está de acordo como os achados de Ryerson et al.,⁽²⁴⁾ que relataram que 69% dos casos não classificáveis identificados em seu estudo eram atribuíveis a amostras de biópsia insuficientes ou indisponíveis. Nossos resultados incorporam o reconhecimento da declaração conjunta da *American Thoracic Society/ European Respiratory Society*, atualizada (2013), sobre a classificação multidisciplinar de DPI, a qual afirma que a pneumonia intersticial não classificável muitas vezes se mostra relacionada a DTC, especialmente quando há sobreposição de padrões histológicos dentro da mesma amostra.⁽¹⁷⁾ Embora a biópsia transbrônquica desempenhe um papel inequívoco na classificação histológica de DPI, as limitações das amostras de biópsia transbrônquica devem ser reconhecidas.⁽²⁵⁾

Quando excluímos os portadores de DTC definida, verificamos uma forte correlação entre a CVF^{0%} inicial e final, sugerindo que o principal contribuinte para o valor final é a própria medição inicial (Figura 1). Após ajuste para várias covariáveis, verificamos que os TFP permaneceram estáveis durante todo o seguimento. Apesar do papel inconclusivo desempenhado pelos padrões histológicos e da possibilidade de padrões múltiplos em portadores de CPD, a estabilidade da função pulmonar indica que a doença era mais leve em nossa amostra do que em amostras históricas de pacientes com FPI.⁽¹¹⁾ Essa estabilidade também foi identificada nas TCAR de tórax: na última avaliação, 55% das imagens disponíveis mostraram anormalidades intersticiais estáveis. Em contraste com nosso achado de TFP estáveis, Kinder et al.⁽²⁶⁾ relataram melhora significativamente maior da CVF^{0%} durante o seguimento em pacientes com DTCl do que naqueles com FPI. Porém, os autores definiram melhora com um ponto de corte baixo (aumento absoluto \geq 5%), a função pulmonar permaneceu

estável em um terço de sua amostra e os critérios diagnósticos empregados em seu estudo diferiram daqueles aplicados em nosso estudo.

A capilaroscopia subungueal é uma metodologia não invasiva de fácil implementação para avaliação de anormalidades microvasculares comumente encontradas em vários tipos de DTC, especialmente em esclerose sistêmica, polimiosite/ dermatomiosite e DTC mista.⁽²⁷⁾ Em nossa amostra, 22 pacientes foram submetidos a capilaroscopia subungueal, 17 dos quais apresentaram ao menos uma anormalidade microvascular significativa, fundamentando a suspeita de DTC. A sensibilidade e especificidade da capilaroscopia subungueal ainda precisam ser avaliadas. Porém, nos recentes critérios de classificação revisados para esclerose sistêmica do *American College of Rheumatology/ New European League Against Rheumatism*, atribui-se à capilaroscopia apenas um peso menor em um escore de probabilidade – notadamente, o mesmo peso atribuído às anormalidades pulmonares intersticiais.⁽²⁸⁾ Portanto, as alterações microvasculares ainda estão sob escrutínio como preditores de DTC definida.⁽²⁷⁾ Recomendamos fortemente que, em associação com o exame físico minucioso das mãos, a capilaroscopia subungueal seja incluída no arsenal para a avaliação inicial de portadores de DPI, principalmente daqueles sob forte suspeita de DTC, com positividade de autoanticorpo específico, e que apresentam lesões aparentes da pele ou articulações das mãos. Outra característica facilmente identificável e sugestiva de autoimunidade sistêmica associada é a dilatação esofágica em TCAR, reconhecível por um grande foco de ar intraluminal preenchido por líquido ou apresentando nível líquido.⁽²⁰⁾ No presente estudo, observou-se uma prevalência de 50% de comprometimento esofágico, incluindo hérnia de hiato e dilatação esofágica, corroborando nossa alta frequência de sintomas de DRGE e sugerindo que o rastreamento para dismotilidade esofágica é importante quando se suspeita de uma etiologia de DTC.

Nosso estudo apresenta certas limitações, em particular o delineamento retrospectivo, o qual foi responsável por uma considerável quantidade de dados faltantes – obstáculo superado pela realização de uma análise de caso completa. Além disso, os tempos de avaliação variaram muito entre os pacientes, reduzindo a validade externa de nossos resultados e possivelmente contribuindo para uma superestimação da estabilidade fisiológica e uma subestimação das

chances de desenvolvimento de uma DTC definida. O tempo de seguimento foi maior nos pacientes do grupo DTC definida do que nos pacientes do grupo CPD, e a diferença foi estatisticamente significativa, embora apenas marginalmente ($p = 0,052$). Ademais, na maioria dos pacientes da nossa amostra, a difusão do dióxido de carbono não foi medida. Porém, pode-se argumentar que, apesar do debate contínuo sobre a adequação da CVF como um marcador substituto de evolução da doença, a mesma é uma medida fisiológica frequentemente utilizada como tal.^(26,29) Embora as evidências de comprometimento esofágico tenham sido comuns em nossa amostra, isso deve ser interpretado com cautela, pois nossos achados (os quais se basearam em exames de imagem e em sintomas) foram apenas sugestivos de envolvimento esofágico (não foram realizados testes específicos para identificação inequívoca de doença esofágica). Não obstante, este estudo retrospectivo foi o primeiro de seu tipo a incluir pacientes do Brasil, onde a condição econômica pode desempenhar um papel no atraso do diagnóstico e do acesso aos cuidados de saúde. Além do mais, utilizamos um critério mais rigoroso como ponto de partida para a definição de coorte,⁽⁴⁾ permitindo a inclusão de muitos padrões clássicos de DPI no estudo. Até onde sabemos, o nosso é o primeiro estudo a avaliar a importância da avaliação dos capilares subungueais para o diagnóstico de CPD.

Em suma, um bom número de pacientes com DPI pode apresentar uma ou mais características de DTC sem preencher os critérios diagnósticos estabelecidos para tal. Entre esses pacientes, a doença pulmonar parece ser caracteristicamente leve, sendo a estabilidade funcional a principal característica. A atenção às manifestações extratorácicas padrão de DTC deve ser acompanhada de atenção a sintomas menos objetivos de DRGE, a dilatação esofágica difusa em TCAR e a achados capilaroscópicos específicos. Embora grande parte das evidências atuais referentes à CPD, se não todas, se baseie em delineamentos retrospectivos, cabe destacar a importância de estudos prospectivos envolvendo portadores de CPD. Além disso, a relevância de se subagrupar pacientes com DPI nos grupos idiopático, DTC definida e CPD deve ser avaliada de forma mais abrangente, especificamente em relação a prognóstico e resposta ao tratamento. Caso contrário, essa classificação não terá aplicabilidade em situações da vida real.

Referências

1. Pereira DA, Kawassaki Ade M, Baldi BG. Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease. *J Bras Pneumol.* 2013;39(6):728-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000600012>
2. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199402000-00003>
3. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200611-16850C>
4. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194>
5. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):691-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2200C>
6. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662>
7. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2012;39(3):661-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174910>
8. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, Elicker B, Ryerson CJ, Katsumoto TR, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(2):249-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.018>
9. Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA, Raddaoui E, Al-Hajjaj MS, Hajjar W, et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2012;106(11):1575-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.009>
10. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2009;103(8):1152-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.009>
11. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705-11. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200607-9120C>
12. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1410-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200204-3730C>
13. Kairalla RA. Interstitial lung disease in scleroderma. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):1-3.
14. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1600-5.
15. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>

16. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
17. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
18. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):282-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
19. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):99-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
20. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodríguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med.* 2009;103(6):854-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.018>
21. Fischer A, Brown KK. Interstitial lung disease in undifferentiated forms of connective tissue disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(1):4-11. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22394>
22. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, Kusaka H, Munakata M, Kawakami Y, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration.* 1995;62(5):248-51. <http://dx.doi.org/10.1159/000196457>
23. Mosca M, Tavoni A, Neri R, Bencivelli W, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. *Lupus.* 1998;7(2):95-100. <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919787>
24. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42(3):750-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00131912>
25. Oliveira CC, Fabro AT, Ribeiro SM, Defaveri J, Capelozzi VL, Queluz TH, et al. Evaluation of the use of transbronchial biopsy in patients with clinical suspicion of interstitial lung disease. *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):168-75.
26. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung.* 2010;188(2):143-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9226-7>
27. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):405-10. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24274>
28. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
29. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1044-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201201-0006PP>

Sobre os autores

Daniel Antunes Silva Pereira

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Olívia Meira Dias

Médica Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Guilherme Eler de Almeida

Médico Residente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Mariana Sponholz Araujo

Médica. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Letícia Barbosa Kawano-Dourado

Médica Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Bruno Guedes Baldi

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Ronaldo Adib Kairalla

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Professor Titular de Pneumologia. Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Diretor. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.