

CLÁUDIA DOS SANTOS BORGES

***AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DA FORÇA MUSCULAR
RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE***

**CAMPINAS-SP
2010**

CLÁUDIA DOS SANTOS BORGES

***AValiação da Função e da Força Muscular
Respiratória em Pacientes com Artrite
Reumatóide***

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Ciências Básicas.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo, UNICAMP

CAMPINAS-SP

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B644a Borges, Cláudia dos Santos
Avaliação da função e da força muscular respiratória em pacientes
com artrite reumatóide / Cláudia dos Santos Borges. Campinas, SP :
[s.n.], 2010.

Orientador: Manoel Barros Bértolo
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artrite reumatóide. 2. Testes de função pulmonar. 3. Força
muscular. I. Bértolo, Manoel Barros. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Evaluation of function and respiratory muscle strength in
patients with rheumatoid arthritis**

Keywords: • Rheumatoid arthritis
• Lung function tests
• Strength respiratory

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Ciências Básicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo
Profa. Dra. Lilian Tereza Lavras Costallat
Prof. Dr. João Paulo Chierregato Matheus

Data da defesa: 25-08-2010

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Cláudia dos Santos Borges

Orientador: Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

Membros:

1. Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

2. Prof^a. Dr^a. Lilian Tereza Lavras Costallat

3. Prof. Dr. João Paulo Chieregato Matheus

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/08/2010

DEDICATÓRIA

Para meu esposo Anderson pela força, compreensão, apoio e muita paciência durante este período de ausência e ansiedade. Aos meus pais, Carlos e Vilsa por todo incentivo e apoio ao longo dessa jornada. A minha querida irmã e amiga Clarissa. Aos meus avós Anaur e Luzia (em memória) por serem meus exemplos de vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar força e coragem para encurtar as distâncias deste sonho.

Ao Dr. Eduardo Magalhães por ter possibilitado esta oportunidade e mais do que isso por ter sido um verdadeiro pai acolhendo, apoiando e sendo crítico quando necessário.

Ao Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo por todo apoio e orientação.

Ao Dr. Silvio Moraes de Resende e a equipe do laboratório de função pulmonar da UNICAMP por toda ajuda prestada.

A amiga do coração Jordana que dividiu não somente o medo e a saudade de casa, mas que me ajudou a sonhar e mais apoiou, encorajou e facilitou este sonho.

Ao Prof. Dr. João Paulo Chieragato Matheus sempre amigo, que foi fundamental no meu despertar para iniciação científica.

A Dra. Ana Paula Del Rio, Dra. Zoraida Sachetto, Dr. Michel, Dr. Bruno e residentes da Disciplina de Reumatologia da UNICAMP pelo auxílio na pesquisa.

As amigas Priscila, Lidiane, Fernanda, Mariana, Cecília, Maria Estela, Maria de Lourdes, Vanessa, Ana Graziela e Dirce que sempre me incentivaram através de palavras e gestos.

Ao Sr. Ronaldo do Centro de Reabilitação de Uberaba pelo apoio.

Ao Serviço de Estatística da FCM pelo grande auxílio prestado.

Aos pacientes que acreditaram e doaram parte de seu tempo e sua história a esta pesquisa.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO	xiv
ABSTRACT	xvi
1-INTRODUÇÃO	18
2-OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo Geral	28
2.2 Objetivos específicos	28
3-PACIENTES E MÉTODOS	29
3.1-Desenho do Estudo	30
3.2-Seleção dos Sujeitos	30
3.3-Aspectos éticos	31
3.4-Coleta de dados	31
3.5-Técnicas e Equipamentos	32
3.5.1-Espirometria	32
3.5.2-Manovacuometria.....	33
3.5.3-Medical Research Council (MRC).....	36
3.5.4-Avaliação da dor	36
3.5.5-Questionário de qualidade de vida -SF-36	36
3.5.6-HAQ-DI.....	37
3.5.7-DAS-28	37
3.6-Análise Estatística	38
3.7-Fluxograma do estudo	39
4- RESULTADOS	40
5- DISCUSSÃO	46
6-CONCLUSÕES	53

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8-ANEXOS	62
ANEXO 1 -Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63
ANEXO 2 -Ficha de coleta de dados	65
ANEXO 3 - <i>Medical Research Council</i> (MRC)	66
ANEXO 4 -Escala Visual Analógica de Dor	67
ANEXO 5 -Versão Brasileira do SF-36.....	68
ANEXO 6 - <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ)	71
ANEXO 7 - <i>Disease Activity Score</i> –DAS-28	72
ANEXO 8 -Artigo Submetido.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-CCP	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado
AR	Artrite reumatóide
BO	Bronquiolite obliterante
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPT	Capacidade pulmonar total
CO	Monóxido de carbono
CVF	Capacidade vital forçada
DAS-28	Disease activity score
DPI	Doença pulmonar intersticial
DMARD	Drogas modificadoras da doença
EVA	Escala visual analógica de dor
FAN	Fator anti-nuclear
FEF25-75%	Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da curva da CVF
FEF25%	Fluxo expiratório forçado em 25% da CVF
FEF50%	Fluxo expiratório forçado em 50% da CVF
FEF75%	Fluxo expiratório forçado em 75% da CVF
FR	Fator reumatóide
HAQ-DI	Stanford Health Assessment Questionnaire
HLA	Antígeno linfocitário de histocompatibilidade
IMC	Índice de massa corpórea
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MTX	Metotrexato

NAD	Número de articulações dolorosas
NAE	Número de articulações edemaciadas
PCR	Proteína C reativa
PE _{máx}	Pressão expiratória máxima
PFPs	Provas de função pulmonar
PFE	Pico de fluxo expiratório
PI _{máx}	Pressão inspiratória máxima
RX	Raio-X
SF-36	<i>Medical outcome study MOS Short-Form Health Survey-36</i>
TB	Tuberculose
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada- índice tiffenau
VR	Volume residual

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Manifestações pulmonares na artrite reumatóide	21
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características dos Grupos AR e Controle.....	42
Tabela 2- Análise comparativa dos resultados da espirometria e das pressões respiratórias máximas entre os grupos AR e controle.....	43
Tabela 3- Padrões respiratórios observados na espirometria dos grupos AR e controle.....	43
Tabela 4- Correlação entre as variáveis respiratórias e os índices de atividade de doença (DAS-28), FR, dispnéia (MRC), dor (EVA), incapacidade (HAQ) e qualidade de vida (SF-36)	44
Tabela 5- Correlação entre variáveis espirométricas e pressões respiratórias máximas.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Paciente submetida a prova de função pulmonar	33
Figura 2- Manovacúômetro	35
Figura 3- Posicionamento para verificação da PImáx e PEmáx.....	35

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função pulmonar e a força muscular respiratória em pacientes com artrite reumatóide (grupo AR) em comparação a grupo controle e avaliar a relação entre os resultados obtidos com atividade de doença, dor, comprometimento funcional e qualidade de vida.

Pacientes e Métodos: Foram avaliadas a função pulmonar através da espirometria (volume expiratório forçado no primeiro secundo – VEF1, capacidade vital forçada – CVF, VEF1/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada-FEF25-75% e o pico de fluxo expiratório – PFE), e as pressões inspiratória máxima (PI_{máx}) e a expiratória máxima (PE_{máx}) através do manovacuômetro de 50 pacientes reumatóides e 50 controles pareados por sexo e idade. Foi analisada a influência da atividade da doença (DAS-28), fator reumatóide (FR), dor (escala visual analógica – EVA), qualidade de vida (SF-36), incapacidade (HAQ) e dispnéia (escala *Medical Research Council* – MRC) nos resultados do grupo AR e a correlação entre a função e a força muscular respiratória.

Resultados: No grupo AR 28% dos pacientes apresentaram alteração da função pulmonar, sendo oito pacientes (16%) com padrão ventilatório restritivo e seis (12%) com padrão ventilatório obstrutivo (VEF1, CVF e FEF25-75% reduzidos). A PI_{máx} esteve reduzida de forma significativa e a PE_{máx} apresentou uma tendência a redução. O DAS-28 esteve relacionado a menores valores do VEF1, VEF1/CVF, FEF25-75, PI_{máx} e PE_{máx}; o FR esteve associado a VEF1, CVF, FEF25-75; maior índice de dor foi associado a menores VEF1/CVF e FEF25-75%; maior HAQ com menores valores VEF1, FEF25-75% e PE_{máx}; maior MRC com menores VEF1, CVF e FEF25-75. VEF1 e CVF reduzidos relacionaram-se aos componentes limitação de atividade, dor e vitalidade do SF-36. O FEF25-75 relacionou-se apenas ao componente de limitação de atividade. Na correlação entre força e função no grupo AR a PE_{máx} correlacionou-se com VEF1, CVF, VEF1/CVF, FEF25-75% e com PFE, a PI_{máx} também apresentou relação com todas as variáveis da função pulmonar exceto com VEF1/CVF apesar da tendência a redução.

Conclusão: Pacientes com AR apresentaram pior função respiratória e força muscular inspiratória em relação aos controles. A função pulmonar e a força muscular respiratória podem ser associadas a maior atividade da doença. Os índices de função pulmonar podem também estar relacionados a maiores títulos de FR, incapacidade, pior qualidade de vida, dor e dispnéia. É importante que pacientes reumatóides com maior atividade inflamatória articular e comprometimento progressivo da função e qualidade de vida sejam adequadamente investigados e monitorizados quanto a parte respiratória.

ABSTRACT

Objective: To assess the pulmonary function and respiratory muscular strength, in rheumatoid arthritis (RA) patients and to evaluate its correlation with disease activity, pain, disability and quality of life.

Patients and Methods: Pulmonary function using spirometry (forced expiratory volume in one second – FEV1, forced vital capacity – FVC, FEF1/FVC, forced expiratory flow from 25% and 75% of vital capacity – FEF 25-75% and the peak expiratory flow- PEF) and respiratory muscle strength (maximum inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures of 50 RA patients and 50 age and sex-matched healthy subjects were assessed. The influence of disease activity (Disease Activity Score, DAS-28), rheumatoid factor (RF), pain (visual analogue scale – VAS), quality of life (SF-36), disability (Health Assessment Questionnaire – HAQ-DI) and dyspnea (Scale of the British Research Council –MRC) in the RA group was evaluated and the correlation between function and respiratory muscle strength.

Results: In RA group 28% of patients had pulmonary function changes, eight patients (16%) with restrictive ventilatory pattern and six (12%) with obstructive ventilatory pattern (FEV1, FVC, FEF25-75 reduced). The MIP was significantly reduced and MEP showed a trend. The DAS-28 was related to lower values of FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75, MIP and MEP; RF was associated to FEV1, FVC, FEF 25-75; pain was related to FEV1/FVC and FEF25-75; HAQ was related to FEV1, FEF25-75 and MEP; MRC was combined with FEV1, FVC and FEF25-75. Lower FEV1 and FVC were related to SF-36 limitation of activities, pain and vitality components. Decreased FEF25-75 was related only to limitation of activities component. In the correlation between strength and function in the RA group MEP correlated with FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75% and PEF, MIP also showed a correlation with all pulmonary function variables except FEV1/FVC despite trend.

Conclusion: RA patients exhibited worse pulmonary function and inspiratory muscle strength compared to healthy subjects. Respiratory function and respiratory muscle strength may be related to disease activity. Pulmonary function indexes impairment may be also associated with higher RF titers, disability, worse quality of life, dyspnea and pain. Rheumatoid patients with respiratory symptoms, disease activity, progressive disability and worsening of quality of life should have respiratory function carefully investigated and monitored.

1-INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, crônica, não supurativa do tecido conjuntivo que acomete predominantemente a membrana sinovial podendo resultar em deformidade e na destruição articular (Bértolo et al., 2007). Estudos epidemiológicos mostram uma prevalência de 0,5% a 2% com a maior incidência entre os 30-50 anos, com predileção no sexo feminino (3-4:1) (Bértolo e Magalhaes 2006; Carvalho et al., 2008). No Brasil, estudo multicêntrico de prevalência da artrite reumatóide do adulto verificou variância de 0,2 a 1% (Marques Neto et al., 1993). Sua etiologia parece ser multifatorial com participação de fatores ambientais, hormonais e genéticos. O tabagismo tem sido considerado fator de risco importante estando também relacionado à doença mais grave. Os hormônios esteróides parecem ter grande influência o que se reflete na incidência maior em mulheres que em homens (Bértolo e Magalhaes 2006; Carvalho et al., 2008). Dentre os fatores genéticos foi observada a maior frequência da doença em portadores do antígeno linfocitário histocompatibilidade (HLA) DR4 em caucasóides (alelos HLA DR B1* 0401, DR B1*0404 e HLA DRB1*0405) e o HLA DR1 (HLA DRB1*0101) e DR10 em outros grupos. Em estudo realizado em pacientes com AR na UNICAMP o antígeno HLA-DR1 foi o mais frequente e a presença do HLA-DR4 esteve associada aos casos mais graves, com títulos de fator reumatóide (FR) mais elevados, maior número de erosões ósseas e pior grau na classificação funcional. Os subtipos do HLA-DR1 (HLA-DRB1*0101) e HLA-DR4 (HLA-DRB1*0401 e 0404) estavam associados à doença mais agressiva (Bértolo et al., 2001). Vários patógenos já foram sugeridos como possíveis gatilhos do processo auto-imune nessa patologia com o mycoplasma, clostridium, proteus, retrovírus e o vírus de Epstein Barr (Carvalho et al., 2008). Não existem exames específicos para o diagnóstico da AR sendo a doença definida a partir de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos. A apresentação clínica pode variar de oligoarticular até a poliarticular, associada ou não ao envolvimento sistêmico (Bértolo e Magalhães, 2006). A forma poliarticular é a mais frequente, presente em torno de 60% a 70%

dos pacientes. O FR encontra-se positivo em cerca de 80% dos casos, o fator anti-nuclear (FAN) pode ser detectado em cerca de 30% dos pacientes. O anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) tem sido verificado em 80% dos pacientes com uma especificidade de 90 a 98% sendo relacionado à doença mais grave. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), apesar de serem provas inespecíficas de fase aguda, estão geralmente elevados na doença em atividade servindo como parâmetros úteis no seguimento do paciente em tratamento (Carvalho et al., 2008). O estudo radiológico articular pode evidenciar alterações desde tumefação de partes moles e osteopenia até erosões e deformidades articulares (Van Der Heidje, 2000). A ressonância nuclear magnética (RNM) é uma técnica mais sensível que a radiografia simples para identificar erosões cartilaginosas, mas tem no custo elevado um fator limitante (Carvalho et al., 2008).

Por tratar-se de patologia sistêmica pode ter manifestações extra-articulares variadas como astenia, anorexia, emagrecimento, febre, nódulos subcutâneos, linfonodopatia, alterações oftálmicas, serosites, miosites, parotidite, alterações pulmonares, renais, vasculite cutâneo-visceral, anemia, entre outras. Quando há o acometimento de outros órgãos e sistemas a morbidade e a gravidade da doença tendem a serem maiores (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, 2002; Bértolo e Magalhães, 2006; Bértolo et al., 2007).

O envolvimento pulmonar na AR é frequente, ainda que nem sempre diagnosticado. O primeiro relato data de 1948 quando Ellman e Ball descreveram três pacientes com poliartrite e pneumonia intersticial, dois dos quais tiveram acometimento fatal. Em 1953 Caplan descreveu associação entre nódulos pulmonares reumatóides e mineradores posteriormente associando esses achados a pneumoconiose (Anaya et al., 1995). Em 1955, Sinclair e Cruikshank observaram uma taxa duas vezes maior de doença pleural em pacientes com AR em relação à população geral. Cudkiewicz et al. (1961) descreveram além sinais clínicos,

achados histológicos e espirométricos de pacientes reumatóides com envolvimento pulmonar.

Com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e aperfeiçoamento de técnicas de função pulmonar o conhecimento sobre envolvimento pulmonar na AR apresentou um grande avanço sendo hoje conhecida uma ampla gama de manifestações sendo as principais descritas no Quadro 1.

Quadro 1- Manifestações pulmonares na artrite reumatóide

Estrutura	Achados
Pleura	Pleurite, derrame pleural, empiema e pneumotórax
Parênquima	Pneumonia intersticial, fibrose pulmonar, infecções, nódulos pulmonares, síndrome de Caplan e doença pulmonar induzidas por drogas
Via aérea	Bronquiectasias e bronquiolites
Vasos sanguíneos	Vasculite pulmonar, hipertensão pulmonar e hemorragia pulmonar
Músculos respiratórios	Fraqueza da musculatura respiratória

Quadro adaptado de Nannini et al., 2008.

A patogênese da doença pulmonar reumatóide é também desconhecida tendo sido associada a pacientes com maior atividade inflamatória articular, ao sexo masculino, presença do FR positivo, HLA-DR4, hiperreatividade brônquica, deficiência de α -1 antitripsina, tabagismo e a medicações (Cannon, 1993; Saag et. al., 1996; Kremer, 1997; Howes et al., 1999; Dawson et al., 2001).

As manifestações pulmonares iniciam-se na maioria das vezes após os sintomas articulares (Anaya et al., 1995) com prevalência de 1 a 58% dependendo do método de diagnóstico e do critério usado para definir a doença pulmonar e da população estudada. Pode ir desde pacientes assintomáticos até casos grave disfunção respiratória. A restrição da deambulação e da mobilidade impostas pelo acometimento osteoarticular podem também mascarar os sintomas respiratórios (Nannini et al., 2008).

A confirmação diagnóstica é realizada por exames de imagem e provas de função pulmonar (PFPs). O raio-x (RX) pode estar alterado, mas apresenta baixa sensibilidade. A TCAR é o melhor exame para determinar as lesões pulmonares, sendo eficiente para detecção de bronquiectasias, nódulos pulmonares e doença pulmonar intersticial (DPI) mesmo em seus

estágios iniciais. Dentre as PFPs são de grande utilidade a espirometria (mais utilizada pela praticidade), os testes de difusão de monóxido carbono e a pletismografia (Nannini et al., 2008).

Em relação ao acometimento pleural, tem sido referido em 50% dos pacientes com AR com manifestação clínica em apenas 10% dos casos (Turesson e Matteson, 2008). A biópsia pleural revela em geral uma inflamação inespecífica, mas pode em alguns casos ser observada uma inflamação granulomatosa semelhante à encontrada em nódulos reumatóides (Helmers et al., 1991). O derrame pleural quando presente costuma ser pequeno, assintomático e unilateral, embora em alguns casos possa ser extenso com dor pleurítica e dispnéia. O RX de tórax é frequentemente o meio diagnóstico e o líquido puncionado desses derrames apresenta-se exsudativo, com linfocitose, níveis de proteínas e desidrogenase láctica elevados com baixo nível de glicose, podendo ser detectada a presença de FR. O empiema e o pneumotórax são raros na AR e em geral secundários a ruptura de nódulos pulmonares espaço pleural (Morrison et al., 1996).

Os nódulos pulmonares reumatóides são em geral assintomáticos, mas podem ser causa de tosse e hemoptise. Apresentam evolução clínica variável podendo aumentar de tamanho, ter resolução espontânea ou ainda aparecer em novos locais enquanto os mais antigos regredem. São geralmente encontrados em pacientes com nódulos subcutâneos e FR positivo (Martinez et al., 2008). São identificados em menos de 1% das radiografias de tórax, mas são frequentemente verificados na TCAR (Cortet et al., 1997). Representam o achado histológico mais comum em biópsias pulmonares e caracterizam-se por uma zona central de necrose fibrinóide, cercada por uma camada de células mononucleadas em paliçada, dentro de outra zona de tecido de granulação vascular (Anaya et al., 1995).

A DPI difusa apresenta incidência variável, dependendo do método diagnóstico com prevalência estimada de 30% sendo que até 6% dos pacientes com mais de 10 anos de artrite

desenvolvem sintomas relacionados a essa alteração (Turesson e Matteson, 2008). A fibrose pulmonar reumatóide apresenta-se de maneira semelhante à idiopática, com a alveolite como alteração histológica inicial, em geral assintomática, com provas de função pulmonar e RX de tórax normais. Na persistência da atividade inflamatória pulmonar ocorre comprometimento de capilares e paredes alveolares com fibrose intersticial, que pode avançar até fibrose pulmonar terminal sintomática (Hayakawa et al., 1996). A apresentação radiológica clássica é um padrão reticular, reticulo-nodular ou em favo de mel nas bases pulmonares melhor caracterizado através da TCAR que evidencia alterações em até 80% dos pacientes reumatóides com suspeita de DPI (Dawson et al., 2001; Kim, 2006). As PFPs nos pacientes com DPI em geral apresenta padrão ventilatório restritivo (Klareskog et al., 2006), com diminuição na capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade pulmonar total (CPT) (Dawson et al., 2001). Uma combinação de restrição e obstrução pode ser vista, quando há associação de processos como a bronquiectasia e pneumonia criptogênica organizada (Gauhar et al., 2007). O curso clínico da DPI é extremamente heterogêneo, com alguns pacientes assintomáticos e outros com queixa de dispnéia referida aos esforços (Gabbay et al., 1997). As pneumonias intersticiais são um grupo heterogêneo de doenças com lesão do parênquima pulmonar por vários padrões de inflamação e fibrose que pode também ser verificado na AR (Nannini et al., 2008).

A bronquiolite obliterante com pneumonia em organização pode ser associada na AR, tem resposta favorável a corticóides e bom prognóstico. Ao contrário bronquiolite construtiva ou obliterante (BO) que tem pior resposta ao tratamento e pior prognóstico (Turesson e Matteson, 2008). Pode manifestar-se de forma aguda com tosse seca, dispnéia rapidamente progressiva, redução do murmúrio vesicular e estertores basais. O RX de tórax pode ser normal ou com hiperinsulflação e infiltrados alveolares. Na TCAR observa-se densidade pulmonar heterogênea devido a ar bloqueado nos alvéolos distais e pequenas opacificações

ramificadas na periferia dos pulmões atribuídas a tamponamento bronquiolar das vias aéreas mais proximais, desenvolvendo bronquiectasias secundárias. As PFPs geralmente mostram padrão ventilatório obstrutivo (Gauhar et al., 2007).

A presença de bronquiectasias tem sido o principal achado pelo TCAR, referida em até 50% dos pacientes (Turesson e Matteson, 2008). Acredita-se que possa ser uma sequela comum da DPI (Anaya et al., 1995), secundária a infecções do trato respiratório ou que compartilhe com a AR uma predisposição genética comum (Cohen e Sahn, 1999; Turesson e Matteson, 2008). Seu aparecimento pode preceder a ou vir depois das manifestações articulares e nota-se uma diminuição da sobrevida de pacientes que possuem as duas patologias (Swinson et al., 1997). Na avaliação da função pulmonar pode-se observar redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), da capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada (VEF1/CVF) com uma alta prevalência de reatividade brônquica (Cortet et al. 1995).

A vasculite pulmonar, rara na AR, pode ocorrer por um processo vascular sistêmico com envolvimento cutâneo e renal e, menos comumente, de forma isolada nos pulmões. A histologia demonstra que a vasculite necrotizante acomete artérias de pequeno e médio calibre. Os sintomas que o paciente pode apresentar são tosse, dispnéia, ocasionalmente hemoptise ou insuficiência respiratória aguda (Rockall et al., 2001). A hipertensão pulmonar isolada também é incomum, sendo em geral secundária a DPI (Dawson et al., 2001; Nannini et al., 2008).

Algumas das drogas utilizadas no tratamento da AR tem sido relacionadas como causa primária de comprometimento pulmonar (Schoe et al., 2006). Principalmente o metotrexate (MTX), atualmente o fármaco mais utilizado nesta patologia, pode levar ao desenvolvimento de pneumonite em alguns indivíduos (Carroll et al., 1994) fato que pode estar mais relacionada a uma reação imune do que com efeito cumulativo desta medicação (Kremer et

al., 1997). Foram sugeridos como fatores de risco para desenvolvimento de lesão pulmonar pelo MTX a idade avançada dos pacientes, presença de *diabetes-mellitus*, envolvimento pleuro-pulmonar anterior ao uso de MTX e o uso prévio de outra droga modificadora de ação da doença (DMARD) (Carrol et al., 1994; Ohosone et al., 1997). Os exames radiológicos em geral evidenciam um comprometimento pulmonar intersticial difuso podendo ocorrer também espessamento e derrame pleural. Os estudos de função pulmonar de pacientes em uso de baixas doses de MTX referem poucas anormalidades. O aumento do volume residual (VR) e a diminuição do VEF1/CVF foram as anormalidades mais comumente relatadas (Beyeler et al., 1996; Dawson et al., 2002). O leflunomide também já foi associado como fator de lesão pulmonar com melhora de alguns pacientes com o tratamento com colestiramina (Alcorn et al., 2009; Kamata et al., 2004; Wong et al., 2009). Nos últimos anos o uso de anti-TNF- α na AR foi associado ao desenvolvimento de DPI ou ao agravamento de DPI pré existente e ao aparecimento de nódulos pulmonares (Dixon et al., 2010), bronquiolite obliterante e pneumonia intersticial (Ostor et al., 2006). Maior importância tem sido dada ao fato dessas medicações diminuírem a resistência às infecções causadas por patógenos intracelulares, principalmente a tuberculose (Bértolo et al., 2007).

Após esta breve discussão sobre as manifestações pulmonares na AR cabe ainda ressaltar que para que a função respiratória seja adequada é importante também a integridade dos músculos envolvidos. Os principais músculos relacionados à inspiração são o diafragma (responsável por cerca de 70% das alterações do volume torácico) e os intercostais externos (Guyton, 2000). A inspiração segue-se a expiração que é em geral um processo passivo, resultado da retração elástica dos pulmões e das estruturas da caixa torácica com diminuição do volume pulmonar e expulsão de gás pelas vias aéreas. Os principais músculos expiratórios são os abdominais (reto-abdominal, oblíquos interno e externo e transversos do abdome) e intercostais internos sendo ativos apenas na expiração forçada, no ato da tosse e durante

exercícios (Bethlehem, 2002; Guyton, 2000). (Lippert, 1996; Guyton, 2000). Existem na literatura poucas referências sobre a força e resistência muscular respiratória na AR. Dois estudos um de Gorini et al., em 1990, e outro de Çimen et al., em 2001, referem comprometimento da força muscular respiratória mesmo com preservação da função pulmonar e ausência de lesões pulmonares significativas. Os fatores que podem levar ao comprometimento da força muscular respiratória na AR são vários indo desde o acometimento pleuro-pulmonar reumatóide até ao pior condicionamento cardiorespiratório promovido pela maior restrição mantida mesmo em períodos de remissão da doença (Ekdahl e Broman, 1992; Çimen et al., 2001).

Sendo assim estudo do comprometimento da força muscular respiratória na AR bem como sua relação com os parâmetros de função pulmonar e com os índices de atividade da doença, incapacidade e qualidade de vida mostram-se importantes e foi o objetivo do presente estudo.

2-OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar a força muscular respiratória e a função pulmonar em indivíduos com AR em comparação a um grupo controle sem doença, todos não fumantes.

2.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar a força muscular respiratória através do manovacuômetro;
- Avaliar a função pulmonar através da espirometria;
- Analisar a correlação entre força respiratória e função pulmonar na AR;
- Analisar a correlação entre títulos do FR, atividade da doença (DAS-28), dor (Escala visual analógica-EVA), incapacidade (HAQ-DI), qualidade de vida (SF-36) com a força respiratória e função pulmonar nos pacientes reumatóides;
- Avaliar a presença de dispnéia através da MRC e sua correlação com a força muscular respiratória e função pulmonar.

3-PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Este foi um estudo transversal, comparativo entre pacientes com AR e indivíduos controles, sobre a função pulmonar e força muscular respiratória. Foi realizado no ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas (HC-UNICAMP) no período de março a novembro de 2009.

3.2 Seleção dos Sujeitos

Foram selecionados 100 indivíduos, sendo 50 com AR (Grupo AR) e 50 saudáveis (Grupo controle) de acordo com o cálculo amostral realizado pela equipe de estatística da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp.

Foram critérios de inclusão:

- Diagnóstico de AR conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1987 ;
- Interesse em participar da investigação;
- Serem alfabetizados e capazes de responder aos questionários do estudo.

Foram critérios de exclusão:

- Presença de patologias respiratórias concomitantes, exceto as consideradas secundárias à AR;
- Histórico atual ou anterior de tabagismo;
- Exposição ocupacional respiratória;
- Patologias neuromusculares;
- Deformidades torácicas acentuadas.

3.3 Aspectos éticos

O estudo foi realizado seguindo as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos contidas na resolução nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, protocolo 143/2009 . Todos os pacientes selecionados leram e assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (ANEXO 1), antes de aderirem ao estudo.

3.4 Coleta de dados

Os pacientes com AR eram convidados a participar do estudo enquanto eram atendidos em suas consultas de rotina no ambulatório de reumatologia do HC-UNICAMP. Os indivíduos do grupo controle convidados a participar eram pessoas saudáveis que freqüentavam o ambiente hospitalar sendo constituído em sua maioria por funcionários da instituição ou acompanhantes de pacientes durante suas consultas nos diversos ambulatórios do Hospital das Clínicas. Os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão eram orientados sobre o objetivo do estudo, os procedimentos envolvidos, as técnicas a serem utilizadas, salientando-se seu caráter não-invasivo. Consecutivamente, todos os pacientes liam e, estando de acordo, assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido.

Em seguida, todos os sujeitos eram avaliados com preenchimento da ficha de coleta de dados que incluía nome, sexo, idade, profissão, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), biótipo e circunferência (ANEXO 2). Eram então orientados a ler e responder os questionários *Stanford Health Assessment Questionnaire disability index* (HAQ-DI), *Medical Outcome Study MOS Short-Form Health Survey* (SF-36), escala visual analógica de dor (EVA) e

Medical Research Council (MRC). Os pacientes reumatóides eram avaliados também quanto a atividade de doença pelo *Disease Activity Score* (DAS-28), FR pela técnica de nefelometria e encaminhados para realização de RX de tórax. Após esses procedimentos todos os sujeitos eram encaminhados ao Laboratório de função pulmonar para medida das pressões respiratórias com o manovacuômetro e para espirometria. Todas essas avaliações eram realizadas em um mesmo dia com uma duração prevista de 2 horas para conclusão de todos os procedimentos.

3.5 Técnicas e Equipamentos

3.5.1-Espirometria

A espirometria é a prova mais simples e importante na avaliação da função pulmonar (Dias et al., 2002). Permite a mensuração dos volumes de ar inspirados e expirados e dos fluxos respiratórios através de traçado gráfico representativo destes, auxilia desta forma na prevenção, no diagnóstico e na quantificação dos distúrbios ventilatórios. Para um bom exame é importante boa compreensão do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas por profissional habilitado. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada (Pereira, 2002).

Neste estudo o exame foi realizado no Laboratório de função pulmonar do HC-UNICAMP por profissional técnico habilitado conforme as normas da *American Thoracic Society* e do Consenso Brasileiro sobre Espirometria (Pereira, 2002) utilizando-se o espirômetro portátil Microloop (Micro Medical, Kent, UK) que através do software SPIDA 5, fornecia os valores do VEF1, da CVF, da VEF1/CVF, do pico de fluxo expiratório (PFE) e do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF25-75%).

Para realização do exame os indivíduos eram posicionados sentados, cabeça na posição neutra com um clipe nasal vedando o escape de ar pelas narinas. Os pacientes eram orientados a acoplar os lábios ao tubo conectado ao computador e a realizar uma inspiração máxima seguida de uma expiração rápida e sustentada (Pereira, 2002). Foram realizadas pelo menos duas manobras aceitáveis e reproduzíveis em cada teste. Os exames foram laudados pelo médico responsável pelo laboratório de função pulmonar da UNICAMP sendo classificados em padrão normal, restritivo (com CVF e VEF1 reduzidos e VEF1/CVF normal) e obstrutivo (redução do VEF1/CVF).



Figura 1-Paciente submetida a prova de função pulmonar

3.5.2-Manovacuometria

A manovacuometria é um teste simples e de fácil aplicação que reflete a força dos músculos inspiratórios e expiratórios por meio da mensuração das pressões estáticas máximas em nível da boca (Paisani et al., 2005), durante esforços respiratórios em um dado volume pulmonar (Caruso, 2005).

Neste foi utilizado o manovacuômetro (Gerar, São Paulo/SP) consiste em um manômetro aneróide, escalonado de -300 a 300 centímetros de água (cmH₂O) capaz quantificar as pressões negativas durante a inspiração, ou seja, a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), e as pressões positivas durante a expiração, ou seja, a pressão expiratória máxima (PE_{máx}). Possui uma extremidade onde se encaixa uma peça bucal, através da qual era solicitado ao indivíduo que realizasse esforços expiratórios ou inspiratórios máximos. Possui também um orifício de ar com 2 mm controlado pelo examinador (Figura 2). Todos os testes foram realizados pela própria pesquisadora com os indivíduos posicionados sentados com o tronco em um ângulo de 90° com as coxas e com as narinas ocluídas com um clipe nasal para realização do exame (Figura 3).

Para a medida da PI_{máx}, solicitava-se a cada indivíduo uma expiração máxima, até o VR e, em seguida, um esforço inspiratório máximo mantido por cerca de um segundo, com a oclusão completa do orifício de saída de ar do manovacuômetro feita manualmente pelo pesquisador. Neste momento era realizada a leitura do valor da pressão no visor do aparelho. Repetiam-se essas manobras três vezes, com intervalos de um minuto, sendo considerado o maior valor. A última manobra não poderia ser a maior da série e a variabilidade entre as duas melhores leituras não deveria exceder 10% da maior. Para avaliação da PE_{máx} utilizou-se a mesma técnica da PI_{máx}, porém era solicitado um esforço inspiratório máximo até alcançar o nível da CPT, e a leitura era feita após um esforço expiratório máximo com o orifício de saída de ar ocluído parcialmente pelo examinador para minimizar o efeito da força da musculatura bucal (Dias et al., 2000).



Figura 2- Manovacuômetro



Figura 3- Posicionamento para verificação da PImáx e PEmáx

3.5.3-MRC

Para avaliar a dispnéia foi utilizada a escala *Medical Research Council* (MRC) (Bestall et. al., 1999) na sua versão brasileira (Kovelis et. al., 2008) onde era solicitado ao paciente que assinalasse uma escala de 0 a 4 no número que melhor representasse a sua sensação de dispnéia (ANEXO 3).

3.5.4-Avaliação da dor

Para avaliação da dor foi utilizada a escala visual analógica da dor (EVA) que consiste numa linha de 10 cm de comprimento desprovida de números, na qual havia apenas indicação no extremo esquerdo de “ausência de dor” e, no extremo direito, “dor insuportável”. Era solicitado a cada indivíduo que representasse nela com um traço o ponto que caracterizasse sua dor naquele dia, sendo que quanto maior o escore, maior a intensidade da dor (Scott e Huskisson, 1976) (ANEXO 4).

3.5.5- Questionário de qualidade de vida SF-36

Para avaliar a qualidade de vida dos pacientes foi utilizado o *Medical Outcome Study MOS Short-Form Health Survey* (SF-36) (Ware e Sherbourne, 1992) na sua versão brasileira (Ciconelli et. al., 1999) que consiste em 36 questões abrangendo oito componentes (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação emocional e saúde mental). Para cada componente era calculado um valor de 0-100 (ANEXO 5).

3.5.6-HAQ-DI

Para avaliação da incapacidade utilizou-se o *HAQ-Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) (Fries et al., 1980) na sua versão brasileira (Ferraz et al., 1990) composto de 20 itens subdivididos em 8 categorias (vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene, alcançar objetos, preensão e desempenho de atividade). Para cada item era solicitado ao paciente que assinalasse uma escala de 0 a 3 representativa de sua dificuldade em realizar cada atividade proposta. Obtinha-se o índice do HAQ-DI pela média aritmética dos maiores escores de cada componente (ANEXO 6).

3.5.7-DAS-28

Para a avaliação da atividade da AR foi utilizado uma forma simplificada do *Disease Activity Score*, o DAS-28 que consiste na avaliação de 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos) quanto a presença de dor e edema associado a avaliação do VHS e da avaliação global de saúde expressa pelo paciente obtida por uma escala analógica visual de 0 a 100 mm. (Aletaha e Smolen, 2005).

Para obtenção do valor do DAS-28 emprega-se a seguinte fórmula:

$$0,56 \times \sqrt{\text{NAD}28} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAE}} + 0,70 \\ \times \ln\text{VHS} + 0,014 \times \text{AGS}$$

Onde NAD corresponde ao número de articulações dolorosa, NAE ao número de articulações edemaciadas, e AGS a avaliação global de saúde pelo paciente expressa em mm (ANEXO 7).

3.6-Análise Estatística

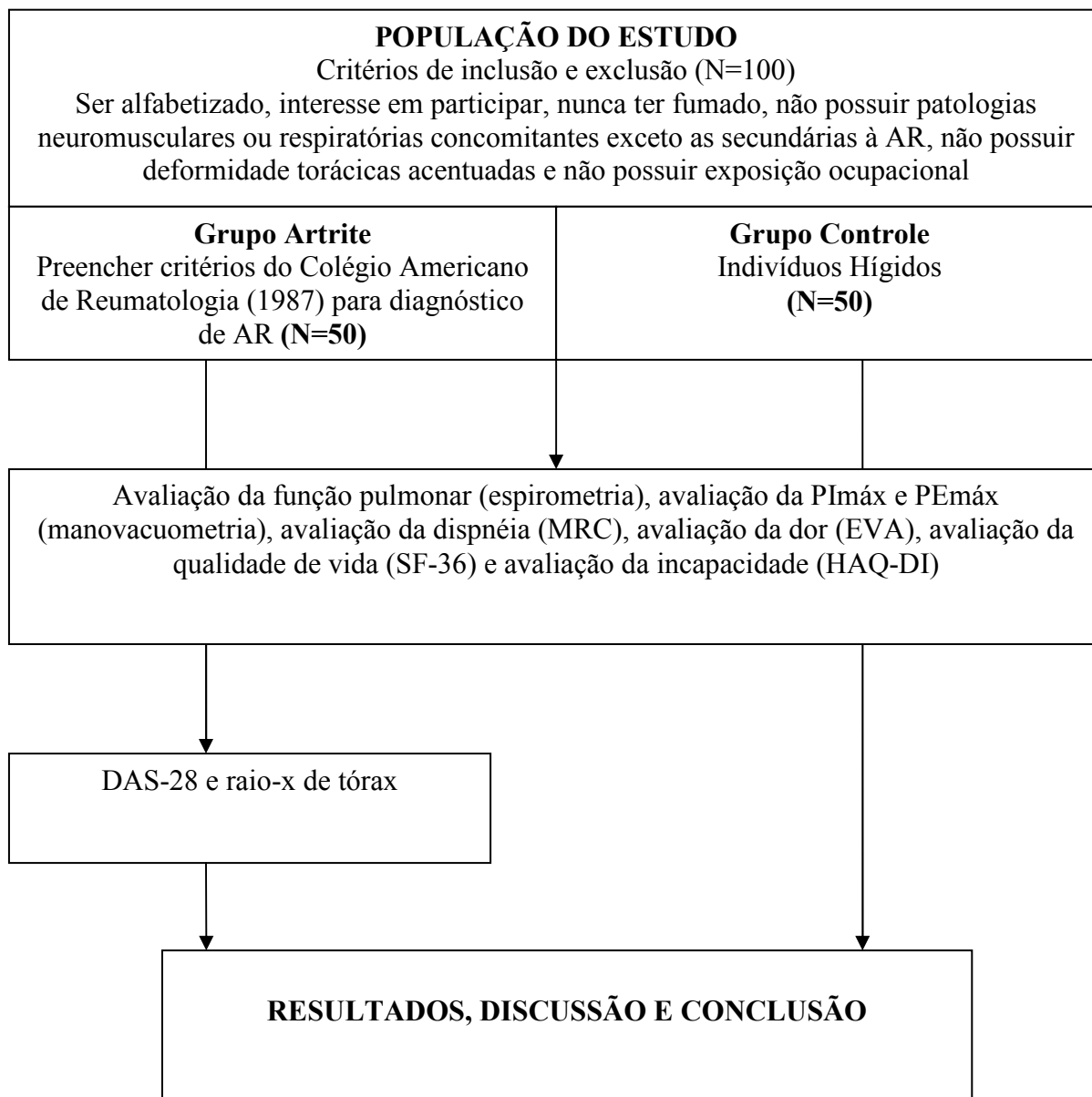
Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foi feito tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, raça, biótipo e padrão respiratório), com os valores de frequência absoluta (n) e relativa (%). Para as variáveis numéricas foi realizado estatística descritiva com valores (idade, peso, altura, IMC, tempo de doença, variáveis espirométricas, pressões respiratórias máximas, EVA-dor, MRC, HAQ-DI, SF-36 e DAS-28), com os valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher (presença de valores esperados menores que 5). Para comparar as variáveis numéricas entre os dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney, devido a ausência de distribuição normal.

Para analisar a correlação entre MRC, EVA-dor, HAQ-DI, SF-36 e DAS-28 e as variáveis espirométricas e as pressões respiratórias máximas no grupo AR foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, devido a ausência de distribuição normal.

A análise foi realizada pela equipe de estatística da FCM através do software *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.1.3 SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA e estabelecido um nível de significância de 5%, ou seja $p < 0.05$.

3.7- Fluxograma do estudo



4-RESULTADOS

Foram estudados 100 indivíduos sendo 50 pacientes com AR (Grupo AR) e 50 controles sadios (Grupo Controle). Ambos os grupos apresentaram-se homogêneos em relação a sexo e dados antropométricos. No grupo AR (44 mulheres, 6 homens) a idade média foi de 51,82 anos (29-75) com duração média de doença de 11,05 anos ($\pm 5,86$) e FR positivo em 42 indivíduos. Esses dados são mostrados na Tabela 1 bem como os resultados do DAS-28, HAQ, EVA e SF-36.

Todos os pacientes do grupo AR estavam em uso de pelo menos uma DMARD. Dez utilizavam MTX isoladamente, 24 MTX em combinação com outras DMARD (dez pacientes com leflunomide, nove pacientes com sulfassalazina e cinco com cloroquina) e cinco MTX em combinação com agentes anti-TNF α (quatro com infliximab e um com adalimumab). Dos restantes oito estavam em monoterapia com outro DMARD que não o MTX (três com leflunomide, três com cloroquina e dois com sulfassalazina) e três utilizavam leflunomide associado à cloroquina.

Tabela 1- Características dos Grupos AR e Controle

	AR	Controle	p-valor
Sexo*	Mulheres 44 (88%); Homens 6(12%)	Mulheres 45 (90%); Homens 5(10%)	p=0,749
Raça*	Caucasóide 45 (90%) Não-caucasóide 5 (10%)	Caucasóide 48 (96%) Não-Caucasóide (4%)	p=0,436
Biótipo*	Brevelíneo 23 (46%) Normolíneo 1 (2%) Longilíneo 26 (52%)	Brevelíneo 14 (28%) Normolíneo 2 (4%) Longilíneo 34 (68%)	p=0,144
Predomínio do padrão respiratório*	Abdominal 2 (4%) Misto 17 (34%) Torácico 31 (62%)	Abdominal 1 (2%) Misto 8 (16%) Torácico 41 (82%)	P=0,054
Idade (anos) †	51.62 ±11.28 (29-75)	48.66±14.21(22-75)	p=0,383
Peso (Kg) †	68.82 ±11.98(50-98)	67.66 ±, 11,58(47-99)	P=0,720
Altura (m) †	1.60 ± 0.08(1.45-1.86)	1.62 ±, 0.08(1.45-1.80)	p=0,284
IMC†	26.77 ±4.16(18.7-36.7)	25.86 ± 4.23(18.28-36.39)	P=0,301
Duração da doença †	11.05 anos ±5.86 (2-18)	-	-
DAS-28†	4.71±1.82 (2.31- 5.43)	-	-
EVA†	4.84 ± 3.42 (0-10)	-	-
HAQ†	1.21 ± 0.75 (0-2.87)	-	-
SF-36		-	-
Capacidade funcional†	43.54 ± 26.66 (0-100)	-	-
Aspectos físicos †	41.50 ± 42.14 (0-100)	-	-
Dor †	47.77 ± 20.36 (0-84)	-	-
Estado geral de saúde †	65.16 ± 25.75 (0-97)	-	-
Vitalidade†	59.50 ± 19.96 (0-95)	-	-
Aspectos sociais †	54.50 ± 26.70 (0-87.50)	-	-
Limitação emocional †	62.04 ± 46.67 (0-100)	-	-
Saúde Mental †	60.18 23.44 (0-100)	-	-

*valor absoluto e frequência relativa– n(%); † média, desvio padrão (valor mínimo, valor máximo).p-valor calculado usando o teste Mann-Whitney para idade, peso, altura e IMC; teste exato de Fisher para raça, biótipo e padrão respiratório e teste Qui-quadrado para sexo.

A tabela 2 apresenta os resultados das variáveis obtidas na espirometria entre os grupos AR e controle observando-se uma redução do VEF1 (p=0,033), CVF (p=0,012) e no FEF25-75 (p=0,046) nos pacientes reumatóides. Para o PFE e VEF1/CVF os resultados não apresentaram diferença significativa. Para a força muscular respiratória, mensurada através do manuvacuômetro, verificou-se PImáx significativamente menor e tendência a valores reduzidos da PEmáx no grupo AR (p=0,005 e p=0,093, respectivamente). O grupo AR apresentou uma maior dispnéia em relação ao controle pela escala MRC p=0,034.

Tabela 2-Análise comparativa dos resultados da espirometria e das pressões respiratórias máximas entre os grupos AR e controle

	AR	Controle	p-valor*
VEF1	88.12 ± 17.71 (41-113)	96.34 ± 7.61 (75-112)	p=0,033
CVF	86.84 ± 16.93 (51-121)	93.84 ± 9.56 (70-114)	p=0,012
PFE	5.12 ± 2.20 (0.44-10.83)	5.46 ± 1.86 (0.99-10.89)	p=0,551
VEF1/CVF	101.22 ± 10.76 (74-118)	104.32 ± 5.55 (91-115)	P=0,287
FEF25-75	91.36 ± 35.21 (11-143)	102.77 ± 23.86 (23.86-152)	p=0,046
PI _{máx}	64.53 ± 18.55(11.66-100)	74.58 ± 14.42 (31.66-116.66)	p=0,005
PE _{máx}	75.03 ± 28.86 (20.00-150)	86.55 ± 26.94(45.00-216.66)	p=0,093
MRC	0.84 ± 1.08 (0-4)	0.38 ± 0.64(0-2)	p=0,034

Média, desvio padrão (valor mínimo, valor máximo)*Valor-p referente ao teste Mann-Whitney

Na análise dos resultados da espirometria no grupo AR 14 pacientes (28%) apresentaram alteração do padrão ventilatório, sendo este restritivo em 8 pacientes (16%) e obstrutivo em 6 (12%). No grupo controle apenas um indivíduo apresentou padrão respiratório restritivo enquanto os demais foram normais (Tabela 3).

Tabela 3-Padrões respiratórios observados na espirometria dos grupos AR e controle

Padrões espirométricos	AR	Controle
Normal	36 (72%)	49 (98%)
Restritivo	8 (16%)	1(2%)
Obstrutivo	6 (12%)	-
Total	50 (100%)	50 (100%)

Teste exato de Fischer: p=0.011

Apenas dois pacientes apresentaram alterações radiológicas pulmonares, sendo um com pulmões hiperinsuflados e outro com infiltrados pulmonares intersticiais e nódulos parenquimatosos.

Utilizando o coeficiente de correlação de Spearman observou-se que maiores títulos de FR correlacionaram-se a menores valores de VEF1, CVF e FEF25-75; maior atividade de doença (DAS-28) relacionou-se com menores valores para VEF1, VEF1/CVF, FEF25-75, PI_{máx} e PE_{máx}; maior índice de dor (EVA) relacionou-se a menor VEF1/CVF e FEF25-75; pior desempenho no HAQ esteve associado a menores valores do VEF1, FEF25-75 e PE_{máx} e maior dispnéia (MRC) relacionou-se a menores índices de VEF1, CVF e o FEF25-75. Ainda

que os pacientes tenham apresentado uma tendência de valores menores da PEmax em relação a maior MRC, as alterações na força muscular respiratória em relação a esse parâmetro não foram significativas. Em relação ao SF-36 houve correlação entre redução de VEF1 e CVF com os componentes capacidade funcional, dor e vitalidade. Em relação ao FEF25-75 houve correlação apenas com o componente capacidade funcional. As demais categorias (aspectos físicos, estado geral de saúde, aspectos sociais, limitação emocional e saúde mental) não demonstraram correlação significativa com as variáveis da espirometria e força muscular respiratória (Tabela 4).

Tabela 4-Correlação entre as variáveis respiratórias e os índices de atividade de doença (DAS-28), FR, dispnéia (MRC), dor (EVA), incapacidade (HAQ) e qualidade de vida (SF-36)

		VEF1	CVF	VEF1/CVF	FEF25-75%	PI _{máx}	PE _{máx}
DAS-28	r	-0.33011	-0.21234	-0.37115	-0.47256	-0.38174	-0.45073
	p	0.0192	0.1388	0.0080	0.0005	0.0062	0.0010
FR	r	-0.37015	-0.31997	-0.09677	-0.31316	-0.14658	-0.27874
	p	0.0081	0.0235	0.5038	0.0268	0.3097	0.0501
MRC	r	-0.42380	-0.41259	-0.09185	-0.30046	-0.15609	-0.26968
	p	0.0022	0.0029	0.5258	0.0340	0.2791	0.0582
EVA	r	0.19619	-0.05023	-0.30043	-0.35544	-0.17200	-0.18623
	p	0.1721	0.7290	0.0340	0.0113	0.2323	0.1954
HAQ	r	-0.32427	-0.22471	-0.16374	-0.38879	-0.27869	-0.37505
	p	0.0216	0.1167	0.2559	0.0053	0.0501	0.0073
SF-36	r	0.36096	0.32276	0.09824	0.36137	0.16137	0.22831
Capacidade funcional	p	0.0100	0.0222	0.4973	0.0099	0.2629	0.1108
Aspectos físicos	r	0.23673	0.19926	0.12233	0.12075	0.13672	0.16191
	p	0.0979	0.1653	0.3974	0.4035	0.3438	0.2613
Dor	r	0.33704	0.32579	-0.04109	0.22978	0.02820	0.23359
	p	0.0167	0.0210	0.7770	0.1084	0.8458	0.1025
Estado geral de saúde	r	0.13586	0.04900	0.07796	0.16545	-0.05184	0.16239
	p	0.3468	0.7354	0.5905	0.2509	0.7207	0.2599
Vitalidade	r	0.30825	0.31061	-0.10626	0.04461	0.03669	-0.07771
	p	0.0294	0.0281	0.4627	0.7584	0.8003	0.5917
Aspectos sociais	r	0.16417	0.19238	-0.06958	-0.04006	0.04440	-0.02188
	p	0.2546	0.1807	0.6311	0.7824	0.7595	0.8801
Limitação emocional	r	0.27747	0.23084	0.14131	0.14716	0.20839	0.12234
	p	0.0511	0.1068	0.3277	0.3078	0.1464	0.3973
Saúde Mental	r	0.01201	-0.08254	0.18568	0.00894	0.00376	-0.02858
	p	0.9341	0.5688	0.1967	0.9509	0.9793	0.8438

* r=coeficiente de correlação de Spearman; Valor-p; n=número de sujeitos (n=50).

A tabela 5, a seguir, apresenta as correlações entre as variáveis espirométricas e as pressões respiratórias. Houve correlação entre PEmax com todas as variáveis da função pulmonar. Para a PImax o mesmo foi verificado, exceto em relação a VEF1/CVF cuja correlação foi fraca, ainda que tenha apresentado uma grande tendência.

Tabela 5-Correlação entre variáveis espirométricas e pressões respiratórias máximas

		VEF1	CVF	VEF1/CVF	FEF2575%	PFE
PImax	r	0.53386	0.46341	0.27681	0.47267	0.50983
	p	<.0001	0.0007	0.0516	0.0005	0.0002
PEmax	r	0.44131	0.31877	0.31413	0.52619	0.32575
	p	0.0013	0.0241	0.0263	<.0001	0.0210

* r=coeficiente de correlação de Spearman; Valor-p; n=número de sujeitos (n=50).

5-DISCUSSÃO

O envolvimento pulmonar é uma manifestação extra-articular frequente na AR, sendo relacionado à maior morbidade e referido como a terceira causa de morte nesta patologia atrás apenas das complicações cardiovasculares e infecções (Nannini et al., 2008). Entretanto, não tem ainda história natural definida (Gabbay et al., 1997; Gochuico et al., 2008) sendo que a maior parte dos estudos a este respeito enfoca preditores individuais mais que em um modelo de predição multifatorial, na doença restritiva apenas e mais em alterações estruturais (observadas na TCAR) que fisiológicas (observadas na prova de função pulmonar). Ressalta-se ainda a dificuldade de sua abordagem na população reumatóide, principalmente em indivíduos assintomáticos ou com poucos sintomas, devido a falta de testes acurados e com boa relação custo-benefício (Pappas et al., 2010).

Partindo deste princípio de comprometimento respiratório multifatorial, a força muscular respiratória deve ser levada em consideração. Ela pode estar alterada na AR em decorrência de fatores como o comprometimento das articulações costoesternais e costovertebrais, desnutrição, miopatia, dor, inatividade, mau condicionamento físico e cardiopulmonar e à presença de lesões pulmonares (Gorini et al., 1990). No presente estudo foi observado a redução da P_{Imáx} e uma forte tendência, ainda que não significativa, a redução da P_{Emáx}. Estes achados estiveram relacionados ao comprometimento da função pulmonar o que pode ser explicado pelo fato da redução da força muscular respiratória interferir na redução dos volumes e fluxos pulmonares e, conseqüentemente, nos parâmetros espirométricos. Menores pressões respiratórias estiveram associadas à maior atividade articular da doença (DAS-28) e incapacidade (HAQ-DI) podendo-se supor que estes índices relacionem-se com comprometimento muscular, quer diretamente pela AR ou em decorrência de fatores como mal condicionamento físico e cardiovascular, com limitação funcional global e prejuízo ao desempenho muscular respiratório. Poderia-se também supor, como referido por Knook et al. (1999), que os pacientes tenham realizado esforços

submáximos em função da dor, mas neste estudo não houve relação significativa das pressões pulmonares com este índice. Também o índice de dispnéia (MRC) não teve correlação com as pressões respiratórias, apesar da tendência em relação à PEmáx. Talvez este sintoma esteja mais associado a outras variáveis como função pulmonar (houve correlação entre MRC e alterações da espirometria) ou com alterações cardiovasculares (que não foram investigadas nestes pacientes). Pouco é descrito em relação a força muscular na AR. Um dos poucos estudos é o de Gorini et al. (1990) que observaram redução da PImáx em 15 mulheres com AR em relação ao grupo controle, todas não fumantes, sem relação com a função pulmonar pela espirometria. Çimen et al. (2001) também verificaram redução significativa da PImáx e PEmáx em 25 pacientes reumatóides e sem relação destes resultados com as provas de função pulmonar bem como com os índices de atividade de doença aplicados (índice articular de Ritchie, VHS, PCR), tendo correlação apenas com a dor. Knook et al. (1999) avaliaram a força muscular respiratória em pacientes com artrite idiopática juvenil e observaram uma redução tanto da PImáx quanto da PEmáx. Verificaram correlação da PEmáx com função pulmonar reduzida e incapacidade.

Os testes de função pulmonar têm sido bastante utilizados na investigação da doença pulmonar reumatóide devido a sua praticidade. A maior parte dos estudos que avaliam as provas de função pulmonar na AR apresenta amostras heterogêneas com indivíduos fumantes e não fumantes. Como exemplo cita-se Hassan et al. (1994) que observaram índices VEF1, CVF, VEF1/CVF, FEF25-75, significativamente menores nos pacientes reumatóides, sendo 71% fumantes; Saag et al. (1996) verificou redução da CVF e da capacidade de difusão CO na AR sendo o tabagismo (presente em mais de 50% da amostra) o principal fator de risco para desenvolvimento da DPI; Cortet et al. (1997) observaram um significativo decréscimo do FEF 25-75 e VEF1/CVF nos indivíduos com AR, com 23,5% de fumantes na amostra; Dawson et al. (2001) quando investigavam as características da alveolite fibrosante referiram

tabagismo em 70% dos pacientes e Pappas et al. (2010) observaram comprometimento da função pulmonar em 1/3 dos pacientes com um risco três vezes maior nos que eram tabagistas.

Neste estudo que avaliou pacientes não fumantes, o comprometimento da função pulmonar foi observado em 28% dos casos (com VEF1, CVF e FEF25-75 reduzidos), o que reforça a AR como causa desta alteração, a despeito do tabagismo. Outros estudos que também excluíram fumantes não evidenciaram alteração significativa da função pulmonar. Num destes trabalhos, Ayhan-Ardic et al. (2006) observaram lesão pulmonar na TCAR de 14 dentre 20 pacientes reumatóides, mas com função pulmonar alterada em apenas um indivíduo. Esta dissociação clínico-radiológica talvez possa justificar-se pelo pequeno número amostral e pelo fato de que para entrarem no estudo os pacientes precisavam ser assintomáticos do ponto de vista respiratório. Em outro ensaio Metafratzi et al. (2007) observaram prova de função pulmonar normal em 43 pacientes reumatóides não fumantes a despeito da presença de lesões pulmonares na TCAR de 69% da amostra. Neste caso o fato dos indivíduos avaliados terem menos de um ano de doença estando ainda sem tratamento pode justificar a prova de função pulmonar normal visto que as alterações na TCAR podem preceder a alteração nestes testes (Gochuico et al., 2008).

Não há descrito um padrão de alteração nos testes de função pulmonar típico da AR havendo uma grande variedade de achados conforme as particularidades da amostra e as provas de função utilizadas em cada estudo bem como a influência de fatores como mau condicionamento físico cardiovascular. Pacientes com função pulmonar comprometida devem ser investigados por exames de imagem mais específicos como a TCAR e quanto a presença de outras co-morbidades, principalmente as cardiovasculares (Kim, 2006; Pappas et al, 2010).

A doença pulmonar tem sido referida em pacientes com AR mais grave, mas sua relação com índices objetivos de gravidade da patologia ainda não está totalmente esclarecida sendo os resultados dos vários estudos por vezes conflitantes. Enquanto Saag et al. (1996) observaram maior comprometimento da função pulmonar na AR associado a FR e ao HAQ-DI, Fuld et al. (2003) não verificaram correlação entre comprometimento da função pulmonar em relação a VHS, PCR, FR e o índice articular de Richie (Dawson et al., 2001) não observaram relação entre alveolite fibrosante, HAQ-DI e PCR. Em estudo recente Pappas et al. 2010 em avaliação de 149 pacientes observaram pior função pulmonar relacionada ao FR, anti-CCP, mas não com o HAQ-DI e DAS-28. No presente estudo, maior título de FR, DAS-28 e HAQ-DI elevados, maior intensidade de dor e SF-36 reduzidos (componentes capacidade funcional, dor e vitalidade) relacionaram-se a pior desempenho em vários parâmetros da espirometria. Outro fator que tem sido relacionado ao comprometimento pulmonar na AR é o uso de medicações, principalmente o MTX (Gabbay et al., 1997; Wong et al., 2009). Neste estudo todos os pacientes estavam em uso de DMARD, algumas vezes associados a agentes anti-TNF α . Sendo assim, deve-se considerar que o uso destas medicações possa ter contribuído com as alterações da função respiratória observadas nesta amostra.

A avaliação rotineira dos pacientes reumatóides quanto ao envolvimento pulmonar tem sido amplamente recomendada (Saravanan e Kelly, 2006; Gochuico et al., 2008). Entretanto o custo de fazer a triagem de todos os indivíduos pode tornar impraticável o uso de exames como a TCAR e mesmo os testes de função pulmonar. A maioria dos autores defende a observação de sinais e sintomas clínicos para indicar uma investigação mais criteriosa. Neste sentido, Pappas et al. (2010) em avaliação ampla de pacientes reumatóides verificou a presença de sintomas respiratórios (tosse, dispnéia, catarro e sibilos) como preditores do comprometimento da função pulmonar na AR quando combinados a outras

característica do paciente (entre elas o FR e anti-CCP). O grupo de pacientes reumatóides aqui estudado também apresentou maiores escores de dispnéia (MRC) em relação ao grupo controle sendo este achado associado a menores VEF1, CVF e FEF 25-75 o que reforça a relação entre este sintoma com função pulmonar alterada. A queixa de cansaço ou dispnéia na AR foi também referida por outros autores como Cortet et al. (1997) que descreveram a presença de dispnéia em 58,8% dos pacientes, Fuld et al. (2003) que relataram a queixa de falta de ar em 25% dos indivíduos e Çimen et al. (2001) que observaram maior intensidade de dispnéia em pacientes reumatóides utilizando-se a escala de dispnéia de Borg modificada. Ao contrário, Dawson et al. (2001) não detectaram prevalência de sintomas respiratórios em 28 pacientes com DPI em relação a pacientes sem este comprometimento.

A correlação entre a presença de lesões pulmonares, alteração da função pulmonar e evolução natural deste comprometimento não se encontra bem definida. O estudo Gocchuico et al. (2008) demonstrou a progressão de DPI em 57 % dos pacientes assintomáticos. Fuld et al. (2003), em estudo longitudinal não observaram progressão significativa dos achados da função pulmonar em relação às alterações iniciais em reavaliação após 10 anos quando corrigidos os resultados em relação à idade dos indivíduos. Young et al. em (2007) em avaliação da mortalidade em uma coorte de pacientes com AR referiram a fibrose pulmonar como principal causa de óbito (primária ou secundária) diretamente relacionada a esta patologia.

Em resumo, foi observado neste estudo que pacientes reumatóides apresentaram força muscular respiratória reduzida que foi associada a comprometimento da função pulmonar, maior atividade articular de doença e incapacidade. A função pulmonar também esteve alterada em 28% dos casos associando-se a títulos elevados de FR, atividade articular da doença, incapacidade e, em menor intensidade, com a qualidade de vida o que leva a crer que pacientes reumatóides com maior atividade clínica e laboratorial, bem comprometimento

funcional sejam mais susceptíveis ao envolvimento respiratório na AR. Ainda que outros estudos tenham referido resultados semelhantes poucos além deste, focaram indivíduos não fumantes.

Mesmo que estudos longitudinais sejam ainda necessários para esclarecer sobre a progressão natural da doença pulmonar reumatóide e os fatores a ela associados, considera-se importante a avaliação da função pulmonar e da força muscular respiratória principalmente naqueles pacientes sintomáticos e com doença mais grave. A associação de programa de reabilitação nos indivíduos comprometidos visando melhora da força muscular e da capacidade aeróbica pode ser benéfica principalmente se empregada nos seus estágios iniciais.

6-CONCLUSÕES

Pacientes reumatóides não fumantes apresentam redução da força muscular que associou-se a comprometimento da função pulmonar, a atividade articular da doença e incapacidade.

A redução da função pulmonar também observada na AR, além de relacionar-se a atividade articular da doença e incapacidade, encontra-se associada a maiores títulos do FR, dor e comprometimento da qualidade de vida.

Pacientes reumatóides não fumantes apresentam maior índice de dispnéia que se relaciona com função pulmonar alterada, mas não com o comprometimento da força muscular respiratória.

Recomenda-se a investigação da força muscular respiratória e da função pulmonar em pacientes reumatóides principalmente naqueles com dispnéia, maiores títulos de FR, maior índice de atividade articular, incapacidade e comprometimento da qualidade de vida.

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. **Drug Saf.** 2009; 32(12):1123-34.

Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol.** 2005; 23 (Supl 39):100-8.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 2002; 46:328-46.

American Thoracic Society. Standardization of spirometry. **Am Rev Respir Dis.** 1987;136(5):1299-307.

Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA et al. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis. **Semin Arthritis Rheum.** 1995; 24(4):242-54.

Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancioglu ZR, Ustun N, Gokharman FD. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. **Clin Rheumatol.** 2006; 25:213-8.

Bernadette R, Gochico MD. Potential Pathogenesis and clinical aspects of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis. **The American Journal of Medical.** 2001; 321(1):83-8.

Bértolo MB, Costallat LTL, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da AR em pacientes brasileiros. **Rev Bras Reumatol.** 2001; 41(3):151-6.

Bértolo MB, Magalhães EP. Artrite Reumatóide. In: Bértolo MB, Magalhães EP, Lopes, AC, Ward, LS, Guariento, ME. **Medicina Ambulatorial.** São Paulo: Atheneu, 2006. p.701-14.

Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol.** 2007; 7(3):151-9.

Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax.** 1999;54(7):581-6.

Bethlem N. **Pneumologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Imhof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. **Br J Rheumatol.** 1996;35:446-52.

Cannon GW. Anti-rheumatic drug reaction in the lung. **Baillieres Clin Rheumatol.** 1993;7:147-71.

Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. **Thorax.** 1953;8:29-37.

Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, Atchison MH, Leslie AL, Cook NJ et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **J Rheumatol**. 1994;21:51-4.

Caruso P. Treinamento dos músculos respiratórios. In: Sarmento GJV. **Fisioterapia respiratória no paciente crítico: rotinas clínicas**. São Paulo: Manole, 2005. p. 98-100.

Carvalho MAP, Bértolo MB, Pinto MRC. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo M.B. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 307-328.

Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. **Scand J Rheumatol**. 2004; 33:276-80.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (BRASIL SF-36) **Rev Bras Reumatol**. 1999; 39(3):143-50.

Çimen OB, Deviren SD, Yorgancioglu, ZR. Pulmonary function tests, aerobic capacity, respiratory muscle strength and endurance of patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**. 2001; 20:168-73.

Cohen M , Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. **Chest**. 1999; 116:1063-74.

Cortet B, Flipo RM, Rémy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Rémy J et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. 1995; 54:814-9.

Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. 1997;56(10):596-600.

Cudkowicz L, Madof IM, Abelman WH. Rheumatoid lung disease. **Br J Dis Ches**. 1961;55:35-9.

Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch, MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. **Thorax**. 2001;56:622-7.

Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. **Rheumatology**. (Oxford). 2002; 41:262-7.

Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Força Muscular. In: Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino, R. **Testes de função Respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 95-99.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M. BSRBR Control Centre Consortium, Symmons. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Ann Rheum Dis.** 2010;69(6):1086-91.

Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. **Br Med J.** 1948;2:816-20.

Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. **Ann Rheum Dis.** 1992;51(1):35-40.

Ferraz MB, Oliveira LM, Araújo PM, Atra E. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **J Rheumatol.** 1990;17:813-7.

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. **Arthritis Rheum.** 1980; 23:137-145.

Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. **Chest.** 2003; 124(4):1224-31.

Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. **Am J Respir Crit Care Med.** 1997; 156:528-35.

Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.** 2007; 28(4):430-40.

Gorini M, Ginanni R, Spinelli A, Duranti R, Andreotti L, Scano G. Inspiratory muscle strength and respiratory drive in patients with rheumatoid arthritis. **Am Rev Respir Dis.** 1990; 142:289-94.

Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, MacDonald SD, Travis WD, Stylianou MP, Rosas IO. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. **Arch Intern Med.** 2008; 168(2):159-66.

Guyton AC. Ventilação pulmonar. In: Guyton AC. **Tratado de fisiologia médica.** 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 836.

Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** 1994; 53(8):511-4.

Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toishima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. **Am J Respir Crit Care Med.** 1996; 154 (5):1531-6.

Helmerts R, Galvin V, Hunnigake G.W. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. **Chest.** 1991; 100(1):235-41.

Howes M, Tose J, White C, Kumar N, Heycock C, Kelly CA. Can baseline pulmonary function tests predict pulmonary toxicity in patients receiving methotrexate for RA. **Intern Med.** 1999; 7:51-4.

Huskisson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity. **Rheumatol Rehabil.** 1976; 15(3):185-7.

Kamata Y, Nara H, Kamimura T, Haneda K, Iwamoto M, Masuyama J et al. Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction. **Inter Med.** 2004;43:1201-4.

Kim, DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. **Curr Opin Pulm Med.** 2006; 12:346-53.

Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis Rheum.** 2006; 54(1):38-46.

Knook LME, Kleer IM, Van der Ent CK, Van der Net JJ, Prakken WK. Lung function abnormalities and respiratory muscle weakness in children with juvenile chronic arthritis. **Eur Respir J.** 1999;14:529-33.

Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **J Bras Pneumol.** 2008;34(12):1008-18.

Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. **Arthritis Rheum.** 1997;40:1829-37.

Lippert L. **Cinesiologia clínica para fisioterapeutas.** 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1996.

Martinez JE, Gianini JA, Ferro MC, Hasimoto FN, Hasimoto HK, Oliveira Júnior SP. Nódulos Reumatóides pulmonares precedendo o aparecimento de artrite. **Rev Bras Reumatol.** 2008;48(1): 47-50.

Marques Neto JF, Gonçalves, HT, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. **Rev Bras Reumatol.** 1993;33(5):169-73.

Metafratzi ZM, Georgiadis AN, Loannidou CV, Alamanos Y, Vassiliou MP, Zikou AK et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol.** 2007;36:338-44.

Morrison SC, Mody GM, Benatar SR, Meyers OL. The lung rheumatoid arthritis- a clinical, radiographic and pulmonary function study. **S Afr Med J.** 1996; 86(7):829-33.

Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol.** 2008; 20:340-6.

Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Fujii T, Hama N, Hirakata M et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. **J Rheumatol.** 1997;24:2299-2303.

Östör AJ, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AYN, Lane SE, Crisp AJ et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.** 2006;33:622-8.

Paisani DM, Chiavegato LD, Faresin SM. Volumes, capacidades pulmonares e força muscular respiratória no pós-operatório de gastroplastia. **J Bras Pneumol.** 2005;31(2):125-132.

Pappas DA, Giles JT, Connors G, Lechtzin N, Bathon JM, Danoff SK. Respiratory symptoms and disease characteristics as predictors of pulmonary function abnormalities in patients with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R104. Epub 2010 May 27.

Pereira CAC. Consenso de espirometria. **J Pneumol.** 2002;28(Supl 3):1-82.

Rockall AG, Rickards S, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. **Postgrad Med J.** 2001; 77:621-38.

Saag KG, Kolluri S, Schwartz DA. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiological abnormalities. **Arthritis Rheum.** 1996;39:1711-9.

Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford).** 2006; 45(7):787-9.

Schoe A, Van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, Van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. **Arthritis Rheum.** 2006; 55:157-9.

Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. **Pain.** 1976;2(2):175-84.

Sinclair RJG, Cruikshank B. Clinical and pathological study of sixteen cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement. **Q J Med.** 1955; 25:313-32.

Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J Pneumol.** 2002; 28(Supl 3):155-65.

Suissa S, Hudson M, Ernest P. Leflunomide use and risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism.** 2006; 54(5):1435-9.

Swinson DR, Symmons D, Suresh U, Jones M, Booth J. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. **Br J Rheumatol.** 1997; 36:689-91.

Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004, 33:65-72.

Turesson C, Matteson E. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC et al. **Rheumatology**. 4. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.

Van Der Heijde DMFM. Radiographic imaging: the ‘gold standard’ for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**. 2000; 39(suppl 1):9-16.

Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36 item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care**. 1992; 30:473-83.

Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. **Scand J Rheumatol**. 2007; 36:172-8.

Wong SP, Chu CM, Kan CH, Tsui HS, Ng WL. Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy. **J Clin Rheumatol**. 2009; 15(8):389-92.

Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J. Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. **Rheumatology (Oxford)** 2007; 46(2):350-7.

8-ANEXOS

ANEXO 1-Termo de consentimento livre e esclarecido

Nº de registro no CEP: 143/2009

Título do Projeto: Avaliação da função e da força muscular respiratória em pacientes com artrite reumatóide

Prezado Sr.(a),

Este Termo de Consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

1. Introdução

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estudará a correlação entre alterações na função pulmonar e a artrite reumatóide (AR). Para tanto será avaliado os volumes e capacidades pulmonares, a força dos músculos respiratórios, a sensação de falta de ar e predomínio torácico ou abdominal da respiração.

Você foi selecionado porque possui o perfil necessário para a pesquisa. Sua participação não é obrigatória. O objetivo do projeto é analisar se artrite reumatóide promove alterações nos volumes e capacidades pulmonares, na força dos músculos respiratórios, na sensação de falta de ar e no predomínio torácico ou abdominal da respiração. A importância de se analisar a existência de tais alterações está em detectar se essas podem comprometer ainda mais a qualidade de vida dos indivíduos com AR. A justificativa para tal estudo é que apesar da evidência do comprometimento pulmonar na AR poucos são os relatos na literatura sobre a avaliação e a análise de correlação entre alterações pulmonares e características das doenças reumáticas. Caso esta hipótese se confirme com o estudo existem formas específicas de intervenção que minimizam estes efeitos.

2. Procedimentos do Estudo

Para participar deste estudo solicito a sua especial colaboração para realização de uma avaliação física (avaliação dos volumes e capacidades pulmonares, avaliação da força muscular respiratória, radiografia de tórax, avaliação do predomínio torácico ou abdominal da respiração) a fim de obter os dados necessários ao desenvolvimento da pesquisa serão realizados ainda questionários de dor, de qualidade de vida, de incapacidade, de atividade da doença e de sensação de falta de ar.

3. Riscos e Desconfortos

A avaliação que será realizada não acarretará nenhum tipo de risco previsível durante ou após a coleta dos dados. Acarretará apenas um desconforto mínimo, devido ao tempo que levará para realização da avaliação.

4. Benefícios

Espera-se com o resultado deste estudo, que você possa estar contribuindo para averiguação da correlação existente entre as características da artrite reumatóide e problemas respiratórios.

5. Garantia de Esclarecimento

O voluntário poderá certificar-se de que será acompanhado pelos pesquisadores e que terá suas dúvidas esclarecidas.

6. Participação

Sua participação neste estudo é muito importante e voluntária. Você tem o direito de não querer participar ou de sair deste estudo a qualquer momento, sem penalidades ou perda de qualquer benefício ou cuidados a que tenha direito nesta instituição. Você também pode ser desligado do estudo a qualquer momento sem o seu consentimento nas seguintes situações: (a) você não siga adequadamente as orientações em estudo; (b) o estudo termine. Em caso de você decidir retirar-se do estudo, favor notificar o profissional ou pesquisador que esteja atendendo-o.

7. Caráter Confidencial dos Registros

A sua identidade será mantida em sigilo. Os resultados serão sempre apresentados como o retrato de um grupo e não de uma pessoa. Dessa forma, você não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa.

8. Custos e Reembolsos

Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo e também não receberá pagamento pelo mesmo.

9. Declaração de Consentimento

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que toda a linhagem técnica utilizada na descrição de estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Nome):.....
RG:..... Data de nascimento:..... / / Sexo: M () F ()
Endereço: n° Apto:
Bairro:..... Cidade:..... Cep:..... Tel:.....

Assinatura do Declarante

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

DECLARO, para fins de realização de pesquisa, ter elaborado este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), cumprindo todas as exigências contidas nas alíneas acima elencadas e que obtive, de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima qualificado para a realização desta pesquisa.

_____, de _____ de 2009.

Assinatura do Pesquisador

Cláudia dos Santos Borges- pesquisadora responsável (34) 9226-1578

Manoel Barros Bértolo- orientador (19) 96050241

Ambulatório de Reumatologia (19)3521-7793

Endereço para correspondência rua Monte Alverne, 178 apto. 202 Bloco D Uberaba-MG

ANEXO 2-Ficha de coleta de dados

Nome: _____ Sexo: _____

Idade: _____ anos Altura: _____ metros

Peso: _____ quilogramas Índice de massa corporal (IMC): _____ Kg/m²

Forma do tórax: _____

Possui Patologia: Artrite reumatóide Não

Padrão respiratório

	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida
Δ CT (cm) prega axilar			
Δ CT (cm) região xifoidiana			
Δ AB (cm) cicatriz umbilical			
Padrão respiratório			

Força muscular respiratória

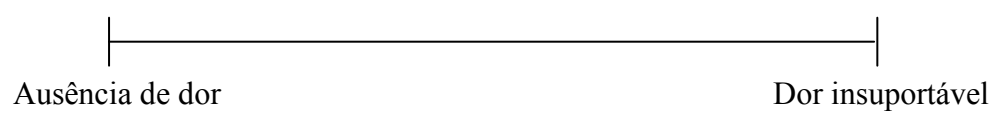
	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida
PImáx			
PEmáx			

ANEXO 3-Medical research council (MRC)

Versão em português da escala do Medical Research Council.

Grau	Descrição
0	Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
1	Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar
3	Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
4	Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo.

ANEXO 4-Escala visual analógica de dor



ANEXO 5-Versão brasileira do sf-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:
Excelente(); Muito Boa(); Boa(); Ruim(); Muito Ruim()

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?
Muito Melhor (); Um Pouco Melhor(); Quase a Mesma(); Um Pouco Pior(); Muito Pior()

3-Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com a sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes intensos.			
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.			
c) Levantar ou carregar mantimentos			
d) Subir vários lances de escada			
e) Subir um lance de escada			
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se			
g) Andar mais de 1 Km			
h) Andar vários quarteirões			
i) Andar um quarteirão			
j) Tomar banho ou vestir-se			

4 - Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?		
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?		

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.		

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo? De forma nenhuma(); Ligeiramente(); Moderadamente(); Bastante(); Extremamente ()

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? Nenhuma(6.0); Muito Leve (); Leve(); Moderada(); Grave(); Muito Grave()

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)? De maneira alguma(); Um pouco(); Moderadamente(); Bastante(); Extremamente()

9- Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	As vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?						
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o)?						
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?						
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranqüilo?						
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?						
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?						
g) Por quanto tempo se sente esgotado?						
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?						
i) Por quanto tempo se sente cansado?						

10- Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Sempre() ;A maior parte do tempo () ; Boa parte do tempo () ; Poucas vezes() ;Nunca()

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas					
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça					
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar					
d) Minha saúde é excelente					

ANEXO 6-Stanford health assessment questionnaire (HAQ-S)

Por favor, marque com uma cruz a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual durante a semana passada

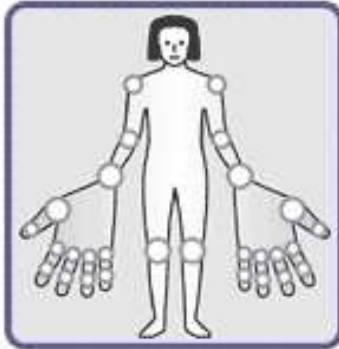
	Sem QUALQUER dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
VESTIR-SE E ARRUMAR-SE				
Você é capaz de:				
- Vestir-se, inclusive, amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	☐	☐	☐	☐
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	☐	☐	☐	☐
Você é capaz de:				
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	☐	☐	☐	☐
- Deitar-se e levantar-se da cama?	☐	☐	☐	☐
COMER				
Você é capaz de:				
- Cortar um pedaço de carne?	☐	☐	☐	☐
- Levar à boca um copo ou uma xícara cheios de café, leite ou água?	☐	☐	☐	☐
- Abrir um saco de leite comum?	☐	☐	☐	☐
ANDAR				
Você é capaz de:				
- Caminhar em lugares planos?	☐	☐	☐	☐
- Subir cinco degraus?	☐	☐	☐	☐
HIGIENE PESSOAL				
Você é capaz de:				
- Lavar e secar seu corpo após o banho?	☐	☐	☐	☐
- Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	☐	☐	☐	☐
ALCANÇAR COISAS				
Você é capaz de:				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	☐	☐	☐	☐
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	☐	☐	☐	☐
AGARRAR				
Você é capaz de:				
- Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	☐	☐	☐	☐
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	☐	☐	☐	☐
- Abrir e fechar torneiras?	☐	☐	☐	☐
ATIVIDADES				
Você é capaz de:				
- Fazer compras nas redondezas onde mora?	☐	☐	☐	☐
- Realizar tarefas, tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	☐	☐	☐	☐
- Carregar pacotes pesados tais como malas de marcenaria?	☐	☐	☐	☐
- Sentar-se por longo período de tempo, tais como no trabalho?	☐	☐	☐	☐
- Dirigir um carro (Marque aqui ☐ se você NÃO TIVER carta de motorista ou um carro)	☐	☐	☐	☐
- Olhar para trás através de um espelho?	☐	☐	☐	☐
- Virar sua cabeça para dirigir para trás?	☐	☐	☐	☐

ANEXO 7-Disease activity score –DAS-28

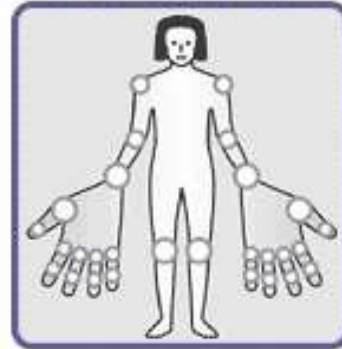
Disease Activity Score (DAS 28)

Joint Status - 28 Joint Count

Tenderness



Swelling



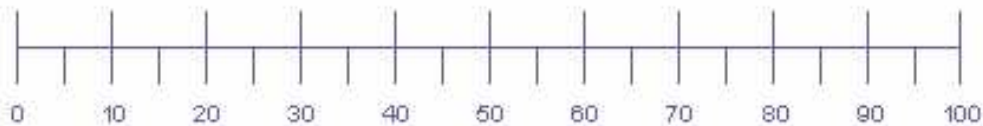
① Joint Count TEN28 ② Joint Count SW28

③ ESR (after 1 hour in mm)

④ **General Health** or patient's global assessment of disease activity
How active has your rheumatoid arthritis been during the last 7 days?*

no activity

highest activity possible



*Please let patient assess this by drawing a vertical line.

Patient's assessment in mm

Formulas for DAS 28 calculation

$$0,56 \times \sqrt{\textcircled{1} \text{ TEN28 }} + 0,28 \times \sqrt{\textcircled{2} \text{ SW28 }}$$

ANEXO 8- Artigo Submetido

Pulmonary function and respiratory muscle strength in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis (RA)

Journal:	<i>Rheumatology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Borges, Claudia; State University of Campinas - UNICAMP, Clinical Science Magalhães, Eduardo; State University of Campinas - UNICAMP, Clinical Science Rezende, Silvio; State University of Campinas - UNICAMP, Clinical Science Altemani, João; State University of Campinas - UNICAMP, Clinical Science Bertolo, Manoel; State University of Campinas - UNICAMP, Clinical Science
Keywords Please select a minimum FIVE keywords from the list provided. These keywords will be used to select reviewers for this manuscript.:	Rheumatoid arthritis < RHEUMATIC DISEASES, Respiratory < TISSUES, Disability evaluation < PSYCHOLOGY AND SOCIAL PHENOMENA, Outcome measures < HEALTH SERVICES AND PRACTICE, Rehabilitation < THERAPIES

Pulmonary function and respiratory muscle strength in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis (RA)

Borges CS¹, Magalhães EP¹, Rezende S², Altemani JM³, Bértolo MB¹

Objective: To investigate the pulmonary function and respiratory muscle strength in rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Pulmonary function (forced expiratory volume in one second – FEV1, forced vital capacity – FVC, FEV1/FVC, forced expiratory flow from 25% and 75% of vital capacity – FEF 25-75 and the peak expiratory flow- PEF) and maximum inspiratory (MIP) and expiratory pressures (MEP) of 50 RA patients and 50 control subjects were assessed. The influence of disease activity (DAS-28), rheumatoid factor (RF), pain (visual analogue scale), quality of life (SF-36), disability (HAQ) and dyspnea (Scale of the British Research Council –MRC) in the RA group was evaluated.

Results: In RA group eight patients (16%) showed a restrictive ventilatory pattern and six (12%) had an obstructive ventilatory pattern with significant reduction of FEV1, FVC, FEF25-75 and MIP. DAS-28 was related to lower values of FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75, MIP and MEP; RF was associated to FEV1, FVC, FEF 25-75; pain was related to FEV1/FVC and FEF25-75; HAQ was related to FEV1, FEF25-75 and MEP; MRC was combined with FEV1, FVC and FEF25-75. Lower FEV1 and FVC were related to SF36 limitation of activities, pain and vitality components. Decreased FEF25-75 was related only to limitation of activities component.

Conclusion: RA pulmonary function and inspiratory muscle strength impairment may be related to disease activity. Pulmonary function may be also associated with RF, disability, worse quality of life, dyspnea and pain. Rheumatoid patients with respiratory symptoms should be carefully investigated and monitored.

Key words: Rheumatoid arthritis, pulmonary function, respiratory muscle strength.

From the Units of Rheumatology¹ Pneumology², and Radiology³ of The State University of Campinas – UNICAMP, Campinas/SP, Brazil.

Corresponding author: Dr. Eduardo de Paiva Magalhães, Disciplina de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica, FCM/UNICAMP, Campinas/SP. CP 6111. CEP 13083-970, Brazil. E-mail: epmagalhaes@uol.com.br

Rheumatoid arthritis (RA) is a common systemic disease with a prevalence extending from 0,5% to 2% [1]. Since 1948, when Ellman and Ball first published the clinical report of pulmonary involvement in RA, many others authors have mentioned it in this pathology [2,3]. The occurrence of rheumatoid nodules, diffuse interstitial disease, large and small airway involvement, pleuritis, vasculitis, pulmonary hypertension are some of the largest clinical presentations. Despite the rate of asymptomatic patients, lung disease increased morbidity and mortality in RA [3] and it has been reported as the third cause of death in these patients, coming after infection and cardiovascular disease [4]. In spite of been questioned by some authors, disease activity, Rheumatoid Factor (RF) positivity and the male sex are some of the factors that have been associated to the development of rheumatoid lung disease [5]. Several medications used to treat RA, mainly methotrexate, can also be related with lung injury [4].

However, there are contradictory findings concerning respiratory function in rheumatoid patients. Some authors have failed in finding associations between some lung lesions and respiratory function [1, 3, 6]. Several studies are uncontrolled, some with mixed group of patients, smokers and nonsmokers [7]. In addition, respiratory muscle strength seems to be impaired in RA [8, 9]. Thus, although lung disease is a well-established condition in RA, it is still important to evaluate pulmonary function, inspiratory and expiratory strength and its relation to disease activity, quality of life, disability and dyspnea. This was the aim of the present study.

Patients and methods

From March to November 2009, at the Rheumatic Disease Unity of the State University of Campinas/ UNICAMP, we recruited 50 rheumatoid patients, satisfying the 1987 Rheumatoid Association revised criteria for RA [10] (RA group), and 50 sex and age-matched healthy subjects (Control group). Inclusion criteria were age from 20 to 75 years, ability to read and answer the required questionnaires, lifelong nonsmoking, no documented or recalled evidence of lung disease, absence of marked thoracic deformities and no previous history of occupational exposure. The project had been explained and all individuals read and signed the informed consent form approved by the local ethics committee. All subjects underwent a detailed evaluation that included identification, sex, age, occupation, height, weight and Body mass index (BMI) and duration of the disease. In RA group the disease activity was assessed using the Disease Activity Score – DAS-28 [11], RF titers was determined by nephelometry (positive for values ≥ 15 UI/ml) and a routine-chest RX was taken of each patient to evaluate the evidence of parenchymal, airways and pleural disease. All subjects underwent spirometry, and muscle pressure measurements. They were asked to read and answer questionnaires listed hereupon. For dyspnea, the Brazilian version of the Medical Research Council Scale - MRC [12, 13], a five-items questionnaire where the patient is asked to report on a scale how much the sensation of dyspnea limits each suggested activity; for pain, a visual analogue scale (VAS), consisting of a horizontal line with the indication of “no pain” on the extreme left and “worst pain ever” on the far right, where each subject should mark the point that best shows his perception of pain; for health status evaluation, the Brazilian version of The Medical Outcome Study MOS Short-Form Health Survey (SF-36) which measures the following eight health concepts:

1
2
3 limitation of activities, physical health problems, pain, general health, vitality, social
4 functioning, emotional problems, mental health [14, 15]; for functional status, the
5 Brazilian version of The Health Assessment Questionnaire (HAQ) consisting of 20
6 questions divided in eight categories of functioning which represent a comprehensive
7 set of functional activities – dressing, rising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and
8 usual activities [16, 17].
9

10
11 Routine spirometry was performed using the Microloop portable spirometer and
12 the Spida 5 software (Micromedical, Kent, UK). The variables measured were Forced
13 Expiratory Volume in one second (FEV1), Forced Vital Capacity (FVC), FEV1/FVC,
14 Forced Expiratory Flow from 25% and 75% of vital capacity (FEF 25-75), and the Peak
15 Expiration Flow (PEF). Tests were performed according to the American Thoracic
16 Society [18] and The Brazilian Spirometry Consensus guidelines [19].
17

18
19 An aneroid manovacuometer (GERAR, São Paulo, SP, Brazil) with an
20 operational range of ± 300 cmH₂O was used to obtain Maximal Inspiratory Pressure
21 (MIP) and Maximal Expiratory Pressure (MEP) values (Gerar, São Paulo/SP). For MIP,
22 the participants in a seated position and wearing a noseclip were instructed to perform a
23 maximal inspiratory effort against an obstructed mouthpiece with a small leak to
24 minimize oral pressure artifacts. The maneuvers were repeated until three
25 measurements, sustained at least one second, with intervals of one minute, with less
26 than 10% variability. The highest value obtained was used for analysis. The same
27 technique was used for the evaluation of MEP, but it was asked for the patient a
28 maximum inspiratory effort to achieve the level of total lung capacity (TLC) and the
29 pressure value was obtained after a maximal expiratory effort. The measurements for all
30 individuals were carried out by a single researcher, using the same verbal commands in
31 all cases [20, 21, 22, 23].
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Sex and race were expressed with the absolute (n) and relative (%) frequency values. The results of the numerical variables (age, weight, height, BMI, spirometric results, MIP, MEP, VAS-pain, MRC, HAQ, SF-36 and DAS-28) were expressed as mean, standard deviation (SD), minimum and maximum values. To compare categorical variables between groups it was used chi-square test or Fisher's exact test (presence of expected values lower than 5) when necessary. To compare numerical variables between groups it was used the Mann-Whitney test due absence of normal distribution. To examine the relationship between RF, MRC, VAS, HAQ, SF-36, DAS-28 spirometry and maximal respiratory pressures in RA group, it was used Spearman correlation coefficient, considering the lack of normal distribution. For statistical analyses the SAS software for Windows (Statistical Analysis System) version 9.1.3 SAS Institute Inc, 2002-2003, (Cary, NC, USA) was used. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Fifty rheumatoid patients (44 women, 6 men) were studied. Age ranged from 29 to 75 yr (mean 51.62) with a mean disease duration 11.05 yr (± 5.86 , SD) and a mean DAS-28 of 4.71 (± 1.82 , SD). RF was positive in 42 patients. All patients were in use of at least one disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD): ten subjects were using methotrexate alone, 29 were using methotrexate in combination other drugs (ten patients with leflunomide, nine patients with sulfasalazine, five with chloroquine, four with infliximab and one with adalimumab), three were using leflunomide, three chloroquine and two sulfasalazine as monotherapy and three were taking leflunomide and chloroquine in association. On chest-RX, no parenchymal, airways and pleural disease could be noted except for two patients: one with pulmonary hyperinflation, and other with interstitial infiltrates and parenchymal nodes. Concerning to age, sex and

anthropometric data, there were no difference between RA and the control groups (Table 1).

Table 1. Characteristics of RA and control group.

	RA	Control	P-value
Sex*	Female 44 (88%) Male 6 (12%)	Female 45 (90%) Male 5 (10%)	P=0.749
Race*	Caucasian 45 (90%) Non-caucasian 5 (10%)	Caucasian 48 (96%) Non-Caucasian (4%)	P=0.436
Age (yr) †	51.62 ±11.28 (29-75)	48.66 ±14.21(22-75)	P=0.383
Weight (Kg) †	68.82 ±11.98(50-98)	67.66± 11.58(47-99)	P=0.720
High (m) †	1.60± 0.08(1.45-1.86)	1.62 ± 0.08(1.45-1.80)	P=0.284
BMI†	26.77±4.16(18.7-36.7)	25.86 ± 4.23(18.28-36.39)	P=0.301
Disease duration (yr) †	11.05 yr ±5.86 (2-18)	-	-
DAS-28†	4.71±1.82 (2.31- 5.43)	-	-

* Absolute and relative frequencies – n(%); † mean, standard deviation/SD (minimum value, maximum value). P-value was calculated using the chi-square test for sex distribution, Fisher's exact test for race and The Mann Whitney test for age, weight, high and BMI.

As shown in Table 2, comparing with the control group, RA patients presented higher scores of pain (VAS), dyspnea (MRC) and disability (HAQ) and worse performance in SF-36 in the components limitation of activities, physical health problems, pain and general health but not in vitality, social functioning, emotional problems and mental health components.

Table 2- Indexes of dyspnea (MRC), pain (VAS), disability (HAQ) and quality of life (SF-36) in RA and Control groups.

	RA	Control	P-value*
MRC	0.84 ± 1.08 (0-4)	0.38 ± 0.64(0-2)	P=0.034
VAS	4.84 ± 3.42 (0-10)	2.32 ± 3.04(0-10)	P<0.001
HAQ	1.21 ± 0.75 (0-2.87)	0.39 ± 0.46 (0-1.50)	P<0.001
SF-36			
Limitation of activities	43.54 ± 26.66 (0-100)	78.70 ± 28.83 (0-100)	P<0.001
Physical health problems	41.50 ± 42.14 (0-100)	75.00 ± 40.09 (0-100)	P<0.001
Pain	47.77 ± 20.36 (0-84)	66.00 ± 25.41 (15-100)	P<0.001
General health	65.16 ± 25.75 (0-97)	77.96 ± 25.03 (0-100)	P=0.002
Vitality	59.50 ± 19.96 (0-95)	58.10 ± 25.19 (0-100)	P=0.732
Social functioning	54.50 ± 26.70 (0-87.50)	63.85 ± 25.15 (0-100)	P=0.082
Emotional problems	62.04 ± 46.67 (0-100)	62.67 ± 46.48 (0-100)	P=0.867
Mental Health	60.18 ± 23.44 (0-100)	62.08 ± 25.05 (4-100)	P=0.727

Mean, standard deviation/SD (minimum value, maximum value). P-value was calculated using The Mann Whitney test.

In the RA group, eight patients (16%) had restrictive ventilatory pattern and six (12%) had an obstructive ventilatory pattern. On the control group spirometry was normal in all individual, except for one with a restrictive ventilatory pattern.

Table 3 shows the mean spirometric values and respiratory pressures. Significant lower values of FEV1 (p=0,033), FVC (p=0,012), FEF25-75 (p=0,046) and MIP (p=0.005) were noted in RA patients. No difference was noted for PFE, FEV1/FVC and MEP.

Table 3. Pulmonary function (spirometry) according to age, sex and height predicted percentages and respiratory pressure in RA and Control groups

	RA	Control	P-value*
FEV1	88.12 ± 17.71 (41-113)	96.34 ± 7.61 (75-112)	P=0.033
FVC	86.84 ± 16.93 (51-121)	93.84 ± 9.56 (70-114)	P=0.012
PFE	5.12 ± 2.20 (0.44-10.83)	5.46 ± 1.86 (0.99-10.89)	P=0.551
FEV1/FVC	101.22 ± 10.76 (74-118)	104.32 ± 5.55 (91-115)	P=0.287
FEF25-75	91.36 ± 35.21 (11-143)	102.77 ± 23.86 (23.86-152)	P=0.046
MIP	64.53 ± 18.55 (11.66-100)	74.58 ± 14.42 (31.66-116.66)	P=0.005
MEP	75.03 ± 28.86 (20.00-150)	86.55 ± 26.94 (45.00-216.66)	P=0.093

Mean, standard deviation/SD (minimum value, maximum value). P-value was calculated using Mann-Whitney test.

Using the Spearman correlation coefficient the result showed higher titers of RF related to lower FEV1, FVC and FEF25-75, with no influence on respiratory pressures. The same analysis was made with the other indexes. Studying the DAS-28 results, higher scores were related to decreased FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75, MIP and MEP; pain (VAS) was associated with reduced FEV1/FVC and FEF25-75; worse HAQ performance was related to lower FEV1, FEF25-75 and MEP; dyspnea (MRC) was related to decrease in FEV1, FVC and FEF25-75 values; lower FEV1 e CVF were associated with SF-36 the limitation of activities, pain and vitality components. Decreased FEF25-75 was related only to the limitation of activities component. No correlation was detected between SF-36 and respiratory pressures (Table 4).

Table 4. Correlation of pulmonary function and respiratory muscle strength in RA group with disease activity (DAS-28), RF titer, dyspnea (MRC), pain (VAS), disability (HAQ) and quality of life (SF-36).

		FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF25-75	MIP	MEP
MRC	r	-0.42380	-0.41259	-0.09185	-0.30046	-0.15609	-0.26968
	P	0.0022	0.0029	0.5258	0.0340	0.2791	0.0582
VAS	r	-0.19619	-0.05023	-0.30043	-0.35544	-0.17200	-0.18623
	P	0.1721	0.7290	0.0340	0.0113	0.2323	0.1954
HAQ	r	-0.32427	-0.22471	-0.16374	-0.38879	-0.27869	-0.37505
	P	0.0216	0.1167	0.2559	0.0053	0.0501	0.0073
SF-36							
Limitation of activities	r	0.36096	0.32276	0.09824	0.36137	0.16137	0.22831
	P	0.0100	0.0222	0.4973	0.0099	0.2629	0.1108
Physical health problems	r	0.23673	0.19926	0.12233	0.12075	0.13672	0.16191
	P	0.0979	0.1653	0.3974	0.4035	0.3438	0.2613
Pain	r	0.33704	0.32579	-0.04109	0.22978	0.02820	0.23359
	P	0.0167	0.0210	0.7770	0.1084	0.8458	0.1025
General health	r	0.13586	0.04900	0.07796	0.16545	-0.05184	0.16239
	P	0.3468	0.7354	0.5905	0.2509	0.7207	0.2599
Vitality	r	0.30825	0.31061	-0.10626	0.04461	0.03669	-0.07771
	P	0.0294	0.0281	0.4627	0.7584	0.8003	0.5917
Social functioning	r	0.16417	0.19238	-0.06958	-0.04006	0.04440	-0.02188
	P	0.2546	0.1807	0.6311	0.7824	0.7595	0.8801
Emotional problems	r	0.27747	0.23084	0.14131	0.14716	0.20839	0.12234
	P	0.0511	0.1068	0.3277	0.3078	0.1464	0.3973
Mental Health	r	0.01201	-0.08254	0.18568	0.00894	0.00376	-0.02858
	P	0.9341	0.5688	0.1967	0.9509	0.9793	0.8438
RF	r	-0.37015	-0.31997	-0.09677	-0.31316	-0.14658	-0.27874
	P	0.0081	0.0235	0.5038	0.0268	0.3097	0.0501
DAS-28	r	-0.33011	-0.21234	-0.37115	-0.47256	-0.38174	-0.45073
	P	0.0192	0.1388	0.0080	0.0005	0.0062	0.0010

* r = Spearman correlation coefficient P = p value.

Discussion

RA is a common multi-systemic disease characterized by a long-term outcome with a significant morbidity, loss of functional capacity and increased mortality [9]. In this study rheumatoid patients presented significant worse levels of pain, disability and quality of life indexes than healthy controls.

Pulmonary involvement is known as RA most common extra articular manifestation, and certainly plays an important role in RA impairment. Rheumatoid lung disease clinical manifestations are nonspecific and dyspnea is referred to be one of the most common symptoms [1, 5]. Fuld et al. [24] referred the presence of breathlessness in 25% of rheumatoid patients and Cortet et al. [1] described dyspnea in 58,8% of 52 rheumatoid patients. We also observed in RA patients higher scores of MRC index than did the control group and this finding was related to decrease in FEV1, FVC and FEF25-75 values. Dyspnea may be caused by rheumatoid lung disease itself or, more likely, in association with others factors like physical inactivity and RA increased cardiovascular risk.

There isn't a typical pulmonary function pattern of change in RA [24]. In this study, RA group showed restrictive and obstructive ventilatory patterns in 16% and 12% of the patients, respectively. The values of FEV1, FVC and FEF25-75 were decreased if compared to the control group. Other authors have similarly described reduced pulmonary function in rheumatoid patients varying the predominance of restrictive [1, 25] or an obstructive [7, 24] pattern. A restrictive defect or a mixed pattern have been more related to interstitial lung diseases, while an obstructive pattern have been linked to airway obstruction, even in nonsmoking patients [5].

Pulmonary involvement is not always associated with respiratory symptoms or impaired pulmonary function in RA [26]. In the study of Ayhan-Ardic et al. [6], despite a 70% abnormal pattern on rheumatoid patients' High Resolution Computed Tomography, no significant respiratory function impairment was noted. Other authors have also referred the occurrence of lung lesions with normal respiratory function [27].

Smoking was reported as an important independent risk factor, predicting the development of lung disease in RA, especially interstitial lung disease [25]. However, as noted in this study and in others with nonsmoking patients [6], it seems that RA itself may lead to the development of lung lesions and respiratory function impairment. Considering also the largely described occurrence of lung toxicity related to RA treatment – especially methotrexate but also leflunomide and TNF α -inhibitors, we cannot rule out that these medicines, used regularly by the patients, could have contributed to the respiratory impairment observed in this study.

The influence of disease activity and functional indexes in rheumatoid respiratory impairment isn't clear yet. Fuld et al [24] referred association between worsening of pulmonary function tests with pain intensity but not with erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, RF or Ritchie articular index. Also, Dawson did not find any relation between lung commitment and disease severity [25]. On the contrary, in this study DAS-28 score was associated to decreased FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75; and higher RF titres were linked to lower FEV1, FVC and FEF25-75. Also HAQ, pain (VAS), and SF36 (limitation of activity, pain and vitality components) influenced some spirometric values.

RA is associated with loss of motion and muscle weakness and cardiopulmonary unfitnes [9]. Thus, respiratory muscles may be affected. Gorini et al [8] reported lower

1
2
3 MIP in rheumatoid patients. In this study it was also observed MIP reduction in RA
4 group and although there was a trend in reduction of MEP, this wasn't significant. This
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

MIP in rheumatoid patients. In this study it was also observed MIP reduction in RA group and although there was a trend in reduction of MEP, this wasn't significant. This concur with Çymen et al [9] who referred a reduction both of MIP but also MEP in RA. In our sample MIP reduction was related to disease activity (DAS-28), fact that wasn't observed by other authors.

In conclusion, RA presents a higher incidence of pulmonary function impairment than healthy subjects. In the same way, respiratory muscle strength may be reduced and respiratory symptoms may be underestimated due the patients' inactivity. Respiratory function impairment may be associated with disease activity, disability, worse quality of life and RF titer. Although the natural progression of rheumatoid lung disease and the effects of pulmonary rehabilitation programs are not clear yet, it is strongly recommended to monitor patients for respiratory symptoms, to perform pulmonary function tests and lung disease investigation whenever useful and to direct efforts towards increasing cardiorespiratory fitness to improve respiratory muscle strength and aerobic capacity of rheumatoid patients.

Authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo R.M, Duquesnoy B, Delcambre B, Martine RJ. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997, 56(10):596-600.
2. Ellman P, Ball RE: Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J* 1948, 2:816-820.
3. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LE. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis. *Semin in Arthritis Rheum*, 1995, 24(4):242-254.
4. Nannini C, Ryu JH, Matteson E.L. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008, 20:340-346
5. Kim, DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006, 12:346-353.
6. Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancioglu ZR, Ustun N, Gokharman FD. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol* 2006, 25:213-218.
7. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994, 53:511-4.
8. Gorini M, Ginanni R, Spinelli A, Duranti R, Andreotti L, Scano G. Inspiratory muscle strength and respiratory drive in patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:289-294.
9. Çimen OB, Deviren SD, Yorgancioglu, ZR. Pulmonary function tests, aerobic capacity, respiratory muscle strength and endurance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2001, 20:168-173.
10. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31:315-24.
11. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998, 41:1845-50.
12. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999, 54:581-6.

13. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease *J Bras Pneumol* 2008; 34:1008-1018.
14. Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36 item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-483.
15. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39:143-150.
16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, *et al.*: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36:729-740.
17. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Cross cultural reability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17:813-817.
18. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
19. Pereira CA C. Espirometria. *J Bras Pneumol* 28(Supl 3), 2002.
20. Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Força Muscular. In: Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino, R. *Testes de função Respiratória*. São Paulo: Atheneu, 2002, 95-99.
21. Chetta A, Harris ML, Lyall RA, *et al.* Whistle mouth pressure as test of expiratory muscle strength. *Eur Respir J* 2001; 17:688-695.
22. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696-702.
23. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:719-727.
24. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, Stevenson RD. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest*, 2003; 124:1224-1231.

- 1
2
3
4
5 25. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch, MP, Graham DR. Fibrosing
6 alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution
7 computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Thorax*,
8 2001, 56:622–627.
9
10
11 26. Karazincir S, Akoğlu S, Güler H, Balci A, Babayiğit C, Eğılmez E. The
12 evaluation of early pulmonary involvement with high resolution computerized
13 tomography in asymptomatic and non-smoker patients with rheumatoid arthritis
14 *Tuberk Toraks*, 2009, 57):14-21.
15
16
17 27. Demir R, Bodur H, Tokoğlu F, Olcay I, Uçan H, Borman P. High resolution
18 computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis.
19 *Rheumatol Int*. 1999; 19:19-22.
20
21
22
23
24
25
26
27



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO



Campinas, 14 de outubro de 2010.

Online ISSN 1462-0332 - Print ISSN 1462-0324

This is to request for **COPYRIGHT** release(s) of the following article(s) published in Rheumatology for purpose of including my Ms. C. dissertation:

Pulmonary function and respiratory muscle strength in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis (RA). Autores: Borges, Cláudia, Magalhães, Eduardo, Rezende, Silvio, Altemani, João, Bértolo, Manoel. 16 páginas está em revisão.

This thesis is for academic use only and it is not going to be used for commercial, advertising or promotion purposes. I am planning in Making 7 copies of my thesis. One of this copies will be displayed in the University (Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP, Campinas, SP, BRAZIL) library. In addition, an electronic version of the thesis will be made available at the *University Thesis Database*.

I thank you very much in advance.
Sincerely

Cláudia dos Santos Borges
Ambulatório de Reumatologia-HC UNICAMP