

MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA

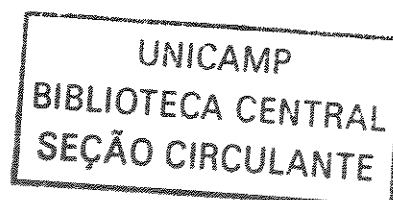
Este exemplar corresponde à versão final da
Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso
de Pós-Graduação Ciências Médicas da Facul-
dade de Ciências Médicas da UNICAMP, para
obtenção do título de Mestre em Ciências Médi-
cas, área de Ciências Biomédicas da aluna Ma-
ria do Socorro Teixeira Moreira Almeida
Campinas, 27 de agosto de 2002.

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo
Orientador

**ESTUDO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E DA FUNÇÃO
PULMONAR DE PACIENTES COM DOENÇAS DIFUSAS
DO TECIDO CONJUNTIVO**

CAMPINAS

2002



MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA

***ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DA FUNÇÃO
PULMONAR DE PACIENTES COM DOENÇAS DIFUSAS
DO TECIDO CONJUNTIVO***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Ciências Médicas, área de Medicina Interna.*

Programa de **MESTRADO INTERINSTITUCIONAL** firmado em agosto de 2000, entre
a Universidade Estadual de Campinas, SP e a Universidade Federal do Piauí, PI.

Coordenador do Programa: Prof. Dr. Benedito Borges (UFPI)

ORIENTADOR: PROF. DR. MANOEL BARROS BÉRTOLO (UNICAMP)

CAMPINAS

2002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

AL64e
AL64e

Almeida, Maria do Socorro Teixeira Moreira
Estudo clínico-epidemiológico e da função pulmonar de pacientes
com doenças difusas do tecido conjuntivo / Maria do Socorro
Teixeira Moreira Almeida. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

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

1. Lupus eritematoso sistêmico. 2. Escleroderma sistêmico. 3.
Artrite reumatóide. 4. Colagenose. 5. Radiografia. I. Manoel Barros
Bértolo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	TUNICAMP
	AL64e
V	EX
TOMBO BC	52723
PROC.	16-124103
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	15/03/03
Nº CPD	

8315 2800...

CM001B1007-1

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Manoel Barros Bértolo

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). José Roberto Provenza

2. Prof(a). Dr(a). Lílían Tereza L. Costallat

3. Prof(a). Dr(a). Manoel Barros Bértolo

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/08/2002

DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese ao meu pai, Vicente (sempre presente, mesmo ausente) à minha mãe, Norma.

Dedico ao meu esposo, Izaías e aos meus filhos, aya e João Vicente, que compreenderam e aceitaram as ausências.

Dedico a todos os pacientes que colaboraram imensamente.

E à torcida organizada: meus irmãos, Onesima, Maria José, Maria de Lourdes, Maria Norma, Rita de Átima e Vicente Filho; as tias Nilze e Verbena; e aos amigos.

De forma muito especial, ao amigo e ex- Diretor do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, **Prof. Antônio de Deus Filho**, que encampou a luta pela realização deste Mestrado e que me incentivou e orientou de forma constante.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo**, pelo apoio, orientação, paciência e tranquilidade.

Ao **Prof. Dr. Benedito Borges da Silva**, pelo incentivo e confiança.

Ao **Prof. Dr. José Antônio da Rocha Gontijo**, por haver acreditado nos piauienses.

Aos **reumatologistas da Unicamp**, Prof. Dr. Adil M. Samara; Prof. Dr. João Francisco Marques Neto; Prof.^a Dr.^a Lilian Teresa Lavras Costallat; Prof.^a Dr.^a Sandra Regina M. Fernandes; Dr. Percival Degrava Sampaio-Barros

Aos **professores da Unicamp**, que se deslocaram ao Piauí, pelo interesse e dedicação.

Ao **Magnífico Reitor da Universidade Federal do Piauí**, Prof. Pedro Leopoldino Ferreira Filho, aqui representando tanto o setor administrativo da Universidade Federal do Piauí, quanto os professores desta Instituição, especialmente os colegas da Clínica Médica, a Prof.^a Benigna e o Prof. João Batista Teles (estatísticos) e Prof. Zenon (computação).

Aos **colegas de mestrado**: Arquimedes, Baldoíno, Budaruiche, Campos, Carlos Francisco, Catarina, Élio, José Miguel, Mônica, Iglésias, Osvaldo, Paulo, Sabas, Vilmar, pela oportunidade de voltarmos a ser "alunos".

Aos **estudantes do Curso de Medicina da UFPI**, principalmente os acadêmicos Mayra Moreira Almeida, Luciano Cardoso Mendes e Edilson dos Santos Portela.

Aos **médicos residentes da Clínica Médica**, em particular, as médicas Gabriela Alcobaça da Silveira e Fabíola Hortêncio Veras.

À **equipe de enfermagem da Clínica Médica**, representada pela enfermeira Iva Maria Barros Ferreira, e aos funcionários da UFPI, na pessoa do sr.Carvalho.

E ao médico **Lucídio Portella Filho**, que ajudou realizando as tomografias, quando o poder público se eximiu de responsabilidade.

"É melhor lançar-se à luta em busca do triunfo, mesmo expondo-se ao insucesso, que formar fila com pobres de espírito, que nem gozam muito, nem sofrem muito... vivem nessa penumbra cinzenta sem conhecer vitória nem derrota"

(Roosevelt).

	PÁG.
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxi</i>
1. INTRODUÇÃO	35
2. OBJETIVOS	91
3. METODOLOGIA	95
3.1. Seleção dos pacientes.....	97
3.1.1. Critérios de inclusão.....	97
3.1.2. Critérios de exclusão.....	100
3.2. Método estatístico.....	100
4. RESULTADOS	101
5. DISCUSSÃO	115
6. CONCLUSÕES	137
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141
8. ANEXOS	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	Ou DNA – ácido desoxirribonucleico
AFESc	Alveolite fibrosante na Esclerose Sistêmica
AFI	Alveolite fibrosante idiopática
Anti-(U1) RNA	Anti-ácido ribonucleico
anti-DNA	Anticorpos contra DNA nativo ou ADN nativo
Anti-RNP	Anti-ribonucleoproteína
Anti-Sm	Anticorpo anti- Sm (Sm de Smith)
AR	Artrite Reumatóide
ARA	American Rheumatism Association
BO	Bronquiolite obliterante
BOOP	Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada
C3	Fração 3 do complemento
CO	Monóxido de carbono
CREST	Sub-tipo de Esclerose Sistêmica (forma limitada)
CVF	Capacidade vital forçada
DDTC	Doenças difusas do tecido conjuntivo
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DMARDs	Drogas modificadoras da atividade da Artrite Reumatóide
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPIC	Doença pulmonar intersticial crônica
ES	Esclerose sistêmica
et al	Colaboradores

FAN	Fatores anti-nucleares
Fator V	Fator de coagulação 5
Fator Xa	Fator de coagulação 10 ^a
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF
FOV	Field of view
HLA-DR 1	Antígeno de histocompatibilidade DR 1
HLA-DR4	Antígeno de histocompatibilidade DR 4
HP	Hipertensão pulmonar
kV	Quilo volt
LBA	Lavado bronco-alveolar
LDH	Desidrogenase láctica
LE	Lupus eritematoso
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
mA	Miliampère
mAs	Miliampère por Segundo
MIP-1 α	Proteína inflamatória de macrófago -1 α
MTX	Methotrexate
PGI 2	Prostaciclina
pH	Cologaritmo da concentração de íons hidrogênio
PT	Tempo de protrombina
PTTA	Tempo de tromboplastina parcial ativado
RNP	Ribonucleoproteína
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

TC	Tomografia computadorizada
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TT	Tempo de trombina
VEF 1	Volume expiratório forçado em 1 Segundo
VHS	Velocidade de sedimentação das hemáceas
VEF1/CVF	Razão VEF1 / CVF
α -1	Alfa-1
χ^2	Qui-quadrado

	PAG
Tabela I: Classificação do comprometimento Pleuropulmonar do LES.....	40
Tabela II: Manifestações pleuropulmonares de AR.....	63
Tabela III: Manifestações pulmonares da Esclerose Sistêmica.....	81
Tabela 1: Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico.....	103
Tabela 2: Pacientes distribuídos segundo o diagnóstico e sexo.....	103
Tabela 3: Distribuição dos pacientes por faixa etária.....	104
Tabela 4: Pacientes distribuídos quanto ao diagnóstico e a raça.....	104
Tabela 5: Pacientes distribuídos quanto ao diagnóstico e procedência.....	105
Tabela 6: Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico e o grau de instrução	105
Tabela 7: Pacientes distribuídos segundo o diagnóstico e a renda familiar (em salários mínimos).....	105
Tabela 8: Pacientes distribuídos quanto ao tempo de evolução da doença.....	106
Tabela 9: Dados epidemiológicos dos pacientes com LES, AR e ES e nos 102 pacientes do estudo.....	107
Tabela 10: Pacientes distribuídos quanto ao diagnóstico e a presença ou ausência de sintomatologia respiratória.....	108
Tabela 11: Manifestações clínicas dos pacientes com LES, AR e ES e nos 102 pacientes estudados.....	108
Tabela 12: Pacientes distribuídos de acordo com o diagnóstico e a presença ou ausência (atual ou anterior) de tabagismo.....	109
Tabela 13: Alterações na radiografia simples de tórax encontradas no LES, AR e ES.....	110

Tabela 14:	Alterações na tomografia computadorizada de alta resolução de tórax encontradas no LES, AR e ES.....	110
Tabela 15:	Caracterização da CVF nos pacientes com LES, AR e ES.....	111
Tabela 16:	Caracterização de VEF1 nos pacientes com LES, AR e ES.....	112
Tabela 17:	Distribuição dos pacientes portadores de LES, AR e ES de acordo com a presença de sintomas respiratórios, radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de alta resolução e provas funcionais pulmonares anormais.....	112
Tabela 18:	Caracterização do VEF1 / CVF nos pacientes com LES, AR e ES...	112
Tabela 19:	Caracterização do FEF _{25-75%} (L/s) nos pacientes com LES, AR e ES.....	113
Tabela 20:	Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico e o distúrbio ventilatório.....	113



RESUMO

A autora realizou um estudo descritivo, estudando dados clínico-epidemiológicos e da função pulmonar de 102 pacientes portadores de Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo (DDTC) admitidos no Serviço de Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas, sendo que a doença mais freqüente foi lupus eritematoso sistêmico (53,9%), seguido por artrite reumatóide (34,3%) e esclerose sistêmica (11,8%), com maior comprometimento ocorrendo no sexo feminino (88,2%) e com média de idade de 36,8 anos. A maioria dos pacientes era procedente do Estado do Piauí (53,0%), era não caucasóide (71,6%), tinha apenas o 1º grau completo (62,0%), a renda média familiar (em salários mínimos) era 1,8 e com média de 5,9 anos de evolução. O sintoma mais referido foi alopecia (53,9%), seguido por outras lesões cutâneas e dispnéia (42,1% cada), vespertílio (21,6%), dor torácica (29,4%) e tosse seca (25,5%). À radiografia simples de tórax o achado mais encontrado foi atelectasia (10,9%) e à tomografia computadorizada de alta resolução, foi fibrose (44,1%). Sessenta e cinco vírgula cinco por cento dos pacientes mostraram padrão restritivo.



ABSTRACT

This descriptive study was conducted using clinical-epidemiological as well as pulmonary function data of 102 patients with diffuse diseases of the conjunctive tissues who were attended at the Medical Clinic of the Hospital Getúlio Vargas. The disease most frequently encountered was systemic lupus erythematosus (53,9%), followed by rheumatoid arthritis (34,3%) and systemic sclerosis (11,8%), with the greatest occurrence in females (88,2%) at a mean age of 36.8 years. The majority of patients was from the State of Piauí (53,0%), was non-caucasians (71,6%), had completed only their primary schooling (62,0%), had an average family income of 1.8 minimum salaries and the disease had a mean evolution of 5.9 years. The symptom most frequently referred to was alopecia (53,9%), followed by other cutaneous lesions and dyspnea (42,1% each), butterfly rash (21,6%), thoracic pain (29,4%) and dry cough (25,5%). The simple radiographic study of the thorax revealed atelectasis (10,9%) as the most common finding while the high resolution computerized tomography revealed fibrosis (14,1%) most frequently. Sixty-eight point five percent of the patients showed restricted standards.



1. INTRODUÇÃO

As doenças auto-imunes compreendem um grupo de desordens imunológicas cujo denominador comum é a presença de um processo auto-imune sistêmico idiopático. Estas desordens incluem as doenças difusas do tecido conjuntivo (MAYBERRY *et al.*, 2000).

KLEMPERER *et al.* (1942) reuniram um grupo de doenças de aspectos clínicos diversos, mas que guardavam em comum o fato de apresentarem como substrato anatomopatológico uma degeneração fibrinóide ao nível das fibras colágenas, mais precisamente na substância fundamental, com alteração posterior da fibra colágena.

Por muito tempo perdurou o conceito de doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) baseado em dados puramente anatômicos. A soma de investigações realizadas estabeleceu muitas dúvidas quanto à validade em considerá-las doenças primárias do colágeno. Muitos autores opinam que fibrinóide é lesão decorrente de um depósito secundário no tecido conjuntivo. Além disso, estudos minuciosos do fibrinóide logo levantaram a suspeita de que muito provavelmente a lesão pudesse originar-se de causas diversas e mesmo estabelecer-se através de diferentes mecanismos (RATTO, 1976).

A esses fatos, mais recentemente, juntou-se uma nova linha de idéias transferindo o problema para o campo da auto-imunidade. A doença auto-imune pode ser definida como a que é devida essencialmente a uma alteração no processo pelo qual o organismo garante que a resposta imunológica deve ser dirigida apenas contra material estranho. Em outras palavras, na doença auto-imune há perda da capacidade de diferenciar entre seu próprio material (*self*) e material estranho (*not self*) (RATTO, 1976).

Finalmente, ainda no terreno das cogitações, mas já com base científica, a possibilidade de inter-relação entre doenças auto-imunes, vírus e características genéticas é vislumbrada em alguns trabalhos (CARVALHO e cols., 1996).

As collagenoses são, portanto, um grupo heterogêneo de afecções sistêmicas que apresentam atividade inflamatória crônica e auto-imunidade bem estabelecidas. Como resultado dos fenômenos imuno-inflamatórios vários órgãos podem ser acometidos, em particular os pulmões. A presença de um exuberante tecido conjuntivo e de uma vasculatura

bastante desenvolvida, que recebe todo o débito cardíaco a cada minuto, contribui para que o pulmão seja um órgão-alvo importante em praticamente todas as colagenoses. A forma de envolvimento pulmonar é extremamente variável, podendo ocorrer inflamação da pleura (com ou sem derrame), inflamação e reparação (fibrose) dos septos alveolares, inflamação dos espaços aéreos, da vasculatura e acometimento das vias aéreas. Como o tecido conjuntivo (interstício) é comum a todas estas estruturas, o comprometimento tende a ser difuso, envolvendo mais de uma dessas áreas. O envolvimento pulmonar pode ser subclínico, pois esses pacientes muitas vezes apresentam limitações quanto à sua atividade física, devido à doença de base. Assim, a repercussão clínica depende da intensidade do processo, variando desde formas assintomáticas até grave disfunção respiratória. As alterações pulmonares podem preceder em anos o diagnóstico definitivo da colagenose ou ser, inclusive, a principal manifestação da doença, podendo assumir formas clínicas de extrema gravidade que abreviam a evolução clínica dessas enfermidades, tornando o prognóstico muito desfavorável. Em achados de necrópsia, encontra-se uma frequência maior de comprometimento dos pulmões do que o esperado pelo quadro clínico. Dessa forma, a avaliação pulmonar deve ser uma rotina no seguimento desses pacientes, já que o envolvimento pulmonar resulta em alta morbidade e influencia diretamente a mortalidade, o que desperta a atenção de todos para as múltiplas formas de acometimento. Além da atividade inflamatória das doenças do tecido conjuntivo podem ocorrer infecções pulmonares (oportunistas ou não) ou pneumonite secundária às drogas utilizadas na terapêutica (frequentemente imunossupressores) (PAPPI & LINS JR, 1998).

1.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma enfermidade do tecido conectivo de etiologia desconhecida, na qual parte importante dos fatores patogênicos são imunológicos, existindo numerosos e variados auto-anticorpos capazes de constituir complexos imunes circulantes que, ao se depositarem nos tecidos, provocam dano tissular, podendo afetar qualquer órgão da economia (ALARCON-SEGOVIA & ALARCON, 1961; TURNER-STOKES & TURNER-WARWICK, 1982).

É uma doença auto-imune que afeta principalmente mulheres (10:1) e pode acometer virtualmente qualquer órgão. As manifestações predominantes incluem artrite não deformante, serosite, fotossensibilidade, e envolvimento renais, hematológicos e do sistema nervoso central. Várias anormalidades laboratoriais têm sido descritas no LES, principalmente altos títulos de anticorpos dirigidos contra DNA de dupla hélice, RNP, e antígeno Sm (Smith) (KEANE & LINCH III, 2000).

O LES frequentemente afeta o pulmão, levando a anormalidades pulmonares restritivas que podem permanecer assintomáticas ou podem se manifestar através de sintomas inespecíficos. O comprometimento pulmonar tem recebido comparativamente menor atenção do que a pele, aparelho osteoarticular, sistema nervoso central e rim, já que estes órgãos estão mais frequentemente implicados na morbi-mortalidade da afecção (GRISANTI, 1986).

No entanto, o envolvimento pulmonar ocorre em uma alta proporção de pacientes com LES, com mais de 60% dos pacientes apresentando sintomatologia respiratória durante o curso de sua doença (DANCOUR e cols., 1993). O envolvimento pulmonar no LES foi referido inicialmente por OSLER (1904), que descreveu pacientes com LES e infiltrados pulmonares persistentes que aparentavam uma relação com sua enfermidade de base (DURAN CADENA *et al.*, 1996). RAKOV & TAYLOR (1942) foram os primeiros a atribuir lesões pulmonares específicas, tais como pneumonite intersticial e atelectasia, ao LES (ORENS *et al.*, 1994).

Desde então, vários estudos clínicos, radiológicos e anatomopatológicos têm sido realizados, alguns clássicos, no sentido de definir a frequência, característica e significados das manifestações pleuro-pulmonares (HUNNINHAKE & FAUCI, 1979; SEGAL *et al.*, 1985).

A prevalência total de comprometimento pleuropulmonar no LES varia de 10 a 100%, dependendo do estágio da doença no qual é feita a avaliação e o critério usado para tal comprometimento. A incidência de doença clinicamente significativa é substancialmente menor e varia de 2-17% no começo da doença, a 3-36% no decorrer da mesma, sendo provável, contudo, que um envolvimento subclínico ocorra mais frequentemente (SANT *et al.*, 1997).

A incidência do envolvimento pleuropulmonar no LES tem variado muito nos diferentes relatos da literatura, porém atualmente o LES é considerado dentre as doenças auto-imunes, aquela que mais freqüentemente cursa com acometimento pulmonar (BONFANTE e col., 1998).

O envolvimento pulmonar pode ocorrer como efeito direto do LES ou pode resultar de doença extrapulmonar, isto é, doentes em fase final de doença renal, por exemplo, podem desenvolver derrame pleural. O pulmão do paciente lúpico pode complicar-se com outras patologias (infecções, embolias, tuberculose, linfoma e outras neoplasias, dependendo do estado urêmico, etc) (SANT *et al.*, 1997).

O comprometimento pulmonar pode ser a forma de começo da enfermidade, ainda que mais freqüentemente ocorra depois de meses ou anos de sua evolução, sendo suas manifestações muito variadas e que podem ser classificadas de acordo com a Tabela I (adaptada de GRISANTI, 1986 e BOUMPAS *et al.*, 1995).

Tabela I. Classificação do comprometimento Pleuropulmonar do LES

I. Doença extra-pulmonar

a).Doença dos músculos respiratórios

1. Disfunção diafragmática ou síndrome do pulmão encolhido

b) Doença pleural

1. Pleurisia com ou sem derrame

II. Doença intra-pulmonar

a) Do parênquima alveolar

1. Atelectasia
2. Pneumonite aguda
3. Pneumonite crônica ou fibrose intersticial difusa
4. Pseudolinfoma (pneumonia intersticial linfocítica)
5. Bronquiolite obliterante com ou sem pneumonia organizada

b) Do parênquima vascular

1. Hemorragia pulmonar
2. Hipertensão pulmonar e embolismo pulmonar recorrente
3. Hipoxemia aguda reversível

(Adaptada de GRISANTI, 1986 e BOUMPAS *et al.*, 1995)

Todas estas diferentes apresentações do comprometimento pulmonar podem expressar-se clinicamente de forma inespecífica, com dispnéia de esforço e/ou de repouso, tosse seca ou com expectoração mucosa, hemoptóica ou inclusive hemoptise e dor torácica do tipo pleurítica. O exame físico pode mostrar ruídos pulmonares finos ou uma síndrome de condensação ou de derrame. Entretanto, é possível que no LES exista comprometimento pulmonar assintomático, detectável só com estudo da função respiratória, assim como também é possível que as manifestações clínicas se devam ao comprometimento de outros órgãos torácicos, assim como, por exemplo, o coração e o pericárdio (GRISANTI, 1986).

Assim, a doença pulmonar aguda tende a se desenvolver em associação com LES ativo, enquanto o comprometimento pulmonar crônico independe da atividade da doença em outros órgãos (BOUMPAS *et al.*, 1995).

1.1.1 Disfunção diafragmática

Através de dados de revisão da literatura, observamos que há discordância quanto a sua freqüência e patogenia.

THOMPSON *et al.* (1985) descrevem que em 1954 três grupos diferentes de investigadores relataram uma entidade radiológica incomum consistindo de área pulmonar pequena e diafragma elevado; esta anormalidade, embora seja secundária à doença pulmonar primária, foi descrita com o nome de “pulmão encolhido” (HARVEY *et al.*, 1954; TUMULTY, 1954; ELLMAN & CUDKOWICK, 1954); subseqüentemente foi sugerido que pode ser devido a função diafragmática anormal e microatelectasias alveolares difusas, com os pacientes apresentando dispnéia “inexplicável” e padrão restritivo de função pulmonar (HOFFBRAND & BECK, 1965), mas isto não foi verificado até muito recentemente quando medidas da pressão diafragmática mostraram-se anormais em cinco de trinta e três e em sete de vinte e seis pacientes com LES. Embora vários grupos de investigadores tenham sugerido que a doença pleural e aderência podem ser a causa da hipocinesia do diafragma, a patogênese do “pulmão encolhido” permanece desconhecida. A disfunção diafragmática é relatada ser muito freqüente, fácil de pesquisar radiologicamente

e capaz de provocar dispnéia importante. Pode ser uni ou bilateral, apresentar-se isoladamente ou acompanhar-se de outras manifestações de comprometimento pulmonar, preferencialmente atelectasias planas ou infiltrados basais (GRISANTI, 1986).

CHICK *et al.* (1976) avaliaram prospectivamente a função pulmonar em 28 pacientes com LES, nenhum dos quais tinha envolvimento pulmonar clinicamente aparente; quando comparados com controles do mesmo sexo e idade, estes pacientes exibiam um padrão de restrição com volume pulmonar e capacidade vital reduzidos; embora os autores especulassem que o volume pulmonar reduzido refletisse o encarceramento dos pulmões pela pleura espessada por pleurite prévia, este estudo não dirime a possibilidade da presença de fraqueza dos músculos respiratórios, o que pode acontecer por mecanismos fisiológicos semelhantes.

O papel da fraqueza diafragmática pareceu ser confirmado por RUBIN & UROWITZ (1983), quando a fibrose diafragmática foi demonstrada em autópsias de pacientes com LES que tinham dispnéia clinicamente e hemidiafragmas elevados. Mais recentemente, investigadores confirmaram que a disfunção dos músculos respiratórios exerce um papel importante na síndrome do “pulmão encolhido”. Entretanto, o papel da disfunção diafragmática isolada tem sido questionada por LAROCHE *et al.* (1989), que investigaram 12 pacientes com LES e com a síndrome; a potência diafragmática foi normal em nove dos 12 pacientes; eles concluíram que a síndrome do “pulmão encolhido” no LES não pode ser explicada por uma anormalidade primária do diafragma.

Para esses autores, a falta de outros envoltimentos sistêmicos nos pacientes lúpicos com a síndrome do “pulmão encolhido” não é rara. A principal hipótese para explicar o fenômeno é que estes pacientes experimentariam uma miosite respiratória subclínica. Debilidade generalizada e miopatia por corticosteróides também têm sido propostas como mecanismos supostos para a fraqueza do músculo respiratório neste contexto, todavia há poucas evidências que as confirmem (WALZ-LEBLANC *et al.*, 1992).

BARRETO e cols. (1997) definem a denominada síndrome do pulmão encolhido no LES como uma perda de volume pulmonar com preservação da capacidade de transferência de monóxido de carbono corrigida para o volume pulmonar que ocorre na

ausência de patologias pulmonares ou pleurais evidentes. Clinicamente caracteriza-se por dispnéia, redução da expansibilidade torácica, ausculta pulmonar sem ruídos adventícios, exame radiológico do tórax com diafragma elevado e sem lesão parenquimatosa pulmonar ou pleural. À radioscopia, a mobilização diafragmática é lenta e limitada, porém não paradoxal. Sua patogênese não está bem compreendida, mas a disfunção diafragmática correlaciona-se com o grau de dispnéia, mas não com a atividade lúpica.

Para KLUMB e cols. (1999) a paralisia diafragmática está relacionada mais provavelmente à disfunção do nervo frênico, microatelectasias pulmonares e disfunção diafragmática por aderências pleurais. SOUBRIER *et al.* (1995) e MUÑOZ *et al.* (1997), sugerem que o acometimento inflamatório dos músculos respiratórios também poderia participar da patogênese da “paralisia” diafragmática e da síndrome dos pulmões retraídos; entretanto, a fisiopatologia dessa condição ainda não está completamente estabelecida.

WARRINGTON *et al.* (2000) realizaram uma extensa revisão da literatura sobre a síndrome do “pulmão encolhido” no LES, compreendendo o período de 1965-1997, de relatos de casos e séries clínicas no MEDLINE. Um total de 49 casos bem documentados foi revisado.

O tempo de início da síndrome do pulmão encolhido varia de quatro meses a 24 anos após o diagnóstico de LES (STEVENS *et al.*, 1990); somente foram relatados dois casos em que a síndrome foi o achado inicial do LES (THOMPSON *et al.*, 1985).

Pacientes com síndrome do pulmão encolhido apresentam dispnéia aos esforços que progride em algumas semanas ou meses, resultando em marcada diminuição de tolerância aos exercícios e eventualmente dispnéia de repouso. Dor torácica pleurítica é um sintoma comumente referido. Ao exame, os pacientes são taquipnéicos, com respiração rápida e superficial e acentuada limitação da expansão da caixa torácica (ORENS *et al.*, 1994). Frequentemente se nota o uso de músculos acessórios da respiração e movimentos abdominais paradoxais com o paciente em posição supina (THOMPSON *et al.*, 1985).

Cinco pacientes tinham evidências clínicas ou bioquímicas de miopatia à apresentação e três tinham história de miosite. Dois pacientes desenvolveram miopatia generalizada mais de um ano após a apresentação do LES, resultando num total de dez pacientes com miopatia. Estes dez pacientes representam 27% dos pacientes com LES.

Vinte e dois (45%) pacientes tinham história de pleurisia, freqüentemente recorrente, e quatro pacientes (8%) tinham história de pericardite (WARRINGTON *et al.*, 2000).

Os achados positivos na síndrome do pulmão encolhido incluem anormalidades nas radiografias de tórax, mostrando caracteristicamente diafragma elevado. Outro achado radiológico inclui espessamento pleural em sete pacientes (14%) e pequeno derrame pleural em quatro pacientes (8%) (STEVENS *et al.*, 1990). Estudo do diafragma, quando realizado, revelou movimento lento de um ou de ambos os diafragmas e um paciente com severo comprometimento respiratório não tinha movimento do diafragma (WALZ-LEBLANC *et al.*, 1992).

Os resultados dos testes de função pulmonar foram anormais em todos os pacientes descritos na literatura, mostrando caracteristicamente um defeito restritivo com volume pulmonar diminuído. A capacidade vital variou de 18% a 90% do predito com um volume médio de 52%. Pacientes com miosite evidente tiveram volumes pulmonares menores, com uma média de capacidade vital de 40% (WARRINGTON *et al.*, 2000).

A tomografia computadorizada de tórax mostrou-se importante revelando dois casos de derrame pleural pequeno (STEVENS *et al.*, 1990), espessamento pleural em dois e pequenas opacidades em lobos inferiores sugestivos de atelectasias em três (LAROCHE *et al.*, 1989). Não obstante, não houve evidências que sugerissem doença pulmonar ou doença pleural severa em alguns dos pacientes estudados.

A patogênese permanece controversa. A maioria dos autores tem documentado fraqueza dos músculos respiratórios, predominantemente do diafragma, em pacientes com síndrome do pulmão encolhido. Isto tem sido atribuído a um processo miopático, não relacionado ao uso de corticosteróides (WARRINGTON *et al.*, 2000).

MEDEIROS e cols. (1996) descreveram um caso de síndrome de pulmões encolhidos no LES, caracterizado por quadro de dispnéia associado a insuficiência ventilatória restritiva grave, parênquima pulmonar normal, com perda volumétrica à custa de discinesia diafragmática, em que foi utilizado o digitálico via oral. Esta opção foi calcada nos experimentos de AUBIER *et al.* (1987), que verificaram o aumento da força de contração do diafragma em pacientes sem evidências de comprometimento de câmara

cardíaca esquerda, sugerindo que o diafragma responde ao digital de modo semelhante ao músculo cardíaco e diferentemente dos músculos esqueléticos. No caso em questão, a resposta clínica foi obtida sem que houvesse impregnação digitálica, como a utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca. É possível que tal fato se deva à menor massa muscular do diafragma, comparada à cardíaca. O preciso mecanismo pelo qual a digoxina aumenta a contratilidade do diafragma ainda não está bem esclarecido.

1.1.2. Pleurisia

A pleura é freqüentemente acometida no LES. Em autópsias, pleurite ou fibrose pleural são encontradas em 50 a 83% dos pacientes com LES e pode ser uma manifestação precoce, sendo mais freqüente no LES do que em qualquer doença difusa do tecido conectivo (CAPARELLI e cols., 1990).

Em 5% dos pacientes pode ser a manifestação inicial ou precoce da enfermidade, quer seja de forma isolada ou associada a comprometimento de outros parênquimas. A pleurisia é mais freqüente em pacientes de maior idade e no LES induzido por drogas, especialmente a procainamida (GRISANTI, 1986).

Clinicamente, o envolvimento pleural pode se manifestar apenas com dor ventilatório dependente clássica, que é o sintoma mais comum, sendo inclusive um dos critérios para o diagnóstico de LES; sua duração é geralmente de alguns dias a poucas semanas, mas pode durar até vários meses; o exame físico é muitas vezes normal e o atrito pleural está presente em apenas 20% dos pacientes. Em outras oportunidades, se manifesta com derrame pleural, sendo que na maioria dos casos ocorre a combinação de dor e derrame (KLUMB e cols., 1999).

Alguns pacientes podem ainda apresentar dispnéia, tosse e febre. DUBOIS & TUFFANELLI (1964) encontraram dor pleurítica recorrente em 45% de 520 pacientes e derrame pleural em 30,3%. HARVEY *et al.* (1954) relataram pleurite em 56% de seus pacientes e 16% apresentavam derrame pleural associado.

Quanto ao derrame pleural no LES, usualmente ele é bilateral, igualmente distribuído em hemitórax direito e esquerdo, de pequeno a moderado volume, sendo raros derrames maciços. Há, no entanto, casos de derrame pleural unilateral extenso, quando devem ser pesquisadas outras etiologias. O fluido na maioria das vezes é um exsudato, com relação proteína do líquido pleural / proteína plasmática superior a 0,5 e aumento dos níveis de desidrogenase láctica. O aspecto é claro, seroso ou serossanguinolento e o volume usualmente varia de 400 a 1000 ml (BONFANTE e cols., 1998). Efusões francamente hemorrágicas são raras, mas tem sido descrito hemotórax espontâneo (ORENS *et al.*, 1994).

Outra complicação rara e grave é o hemopneumotórax, sempre associado à lesão parenquimatosa pulmonar como pneumonite ou fibrose intersticial difusa e hemorragia intralveolar acompanhados de cistos ou bolhas que ao se romperem contribuem para a patogênese do mesmo (FERRANTI *et al.*, 1984).

Em um estudo de 14 pacientes com pleurite lúpica, GOOD *et al.* (1983) observaram que a contagem de células no líquido pleural ficou na faixa de 325 a 14.950 células/mm³ (média de 4.895 células/mm³); os linfócitos e mononucleares são usualmente as células predominantes.

Na maioria dos pacientes a concentração de glicose é maior que 60mg/dL, com uma relação líquido pleural/soro maior que 0,5. O pH na maioria das vezes fica acima de 7,35 e poucos pacientes cursam com pH menor que 7,3, associado com baixas concentrações de glicose (BONFANTE e cols., 1998). Entretanto, níveis baixos de glicose também podem ser observados, mas não inferiores a 50mg/dL (WANG, 2002).

PANDYA *et al.* (1976), foram os primeiros a documentar a presença da clássica célula LE em amostras de líquido pleural de pacientes com LES e este achado tem sido confirmado por outros estudos. Alguns autores sugerem que a presença de célula LE no líquido pleural seja altamente específica, não sendo descrita em outras condições, a não ser no lupus induzido por drogas (CAREL *et al.*, 1977).

GOOD *et al.* (1983) sugeriram que a pesquisa de anticorpos antinucleares (FAN) no líquido pleural é muito útil nos pacientes com LES e derrame pleural. Estes investigadores analisaram 14 pacientes com LES e derrame pleural, quatro pacientes com LES que apresentavam derrame pleural de outra etiologia e 67 pacientes que não tinham

LES, mas cursavam com derrame pleural secundário a uma grande variedade de causas. A pesquisa do FAN foi negativa em todos os pacientes-controles do último grupo citado. Onze dos 14 pacientes com LES e derrame pleural apresentavam títulos iguais ou maiores que 1:160 e em nove destes a relação líquido pleural e soro foi igual ou maior que 1,0. Em contraste, nenhum dos quatro pacientes com LES e derrame de outra etiologia preenchia estes critérios. É necessária a confirmação destes resultados, mas parece que a pesquisa do FAN no líquido pleural pode ser útil nas situações em que o paciente tem um diagnóstico conhecido e desenvolve um derrame pleural a esclarecer.

Os níveis de complemento habitualmente são reduzidos no líquido pleural, porém este achado não é específico de LES, podendo também ocorrer na AR e empiema (GLOVSHY *et al.*, 1976).

Em geral, o derrame ocorre nos períodos de atividade da doença e apresenta boa resposta ao tratamento com corticosteróides, com resolução do quadro no máximo em poucas semanas, sendo condição rara a persistência de um derrame refratário à terapêutica com corticosteróides (BONFANTE e cols., 1998).

O pleuritis seco é menos freqüente e aderências pleurais e fibrose foram identificadas em 83% das necrópsias de pacientes com LES. A metade destes pacientes apresentava pleura com duas a três vezes a espessura normal (CAPARELLI e cols., 1990).

O derrame pleural secundário a pleurite é a anormalidade mais freqüente observada na radiografia de tórax. Espessamento pleural residual pode ocorrer e é relatado em mais de 70% das radiografias de tórax de pacientes sintomáticos, mas é raro em pacientes assintomáticos. Na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR), irregularidade ou espessamento pleural foi relatado em 13% dos pacientes assintomáticos e em 87% dos pacientes com sintomas respiratórios (ROCKALL *et al.*, 2001).

A biópsia pleural raramente é realizada e os achados não são específicos, revelando infiltrado de linfócitos e células plasmáticas, fibrose e pleurite fibrinosa. São indicadas para excluir outras etiologias (KEANE & LINCH III, 2000).

1.1.3. Atelectasias

As atelectasias são achados radiológicos muito freqüentes. Geralmente se associam a diafragmas elevados e a derrames pleurais pequenos ou moderados. Seu aspecto radiológico consiste em imagens lineares de maior densidade, basais ou periféricas. Habitualmente, a sintomatologia clínica e as alterações funcionais respiratórias que determinam são desproporcionalmente maiores do que as radiografias mostram (DURÁN-CADENA *et al.*, 1996).

Em sua patogenia se postulam diferentes teorias. Uns sustentam que se devem a inflamação do interstício alveolar e das zonas perivasculares e peribronquiais; outros opinam que são o resultado de presença de líquido intersegmentário secundário a infartos pulmonares; alguns sugerem que devido à diminuição da tensão superficial se chega à oclusão alveolar e, por fim, há aqueles que crêem que são causadas pela diminuição da mobilidade torácica pela dor, à semelhança do que ocorre no pós-operatório (GRISANTI, 1986).

1.1.4. Pneumonite lúpica aguda

Pneumonite lúpica ativa é um processo pneumônico febril abrupto sem etiologia infecciosa (SUSANTO & PETERS, 1997).

A síndrome de pneumonite lúpica aguda ocorre em 1 a 4% dos pacientes com LES e pode ser a manifestação inicial. O paciente se apresenta grave, estado geral agudamente comprometido. Os sintomas incluem dispnéia, tosse (seca ou produtiva), dor pleurítica, hipoxemia, febre e raramente, hemoptise. O exame físico mostra estertores basais em quase todos os pacientes. A radiografia de tórax revela infiltrado intersticial, mais em lobos inferiores, uni ou bilateral. Concomitantemente podem estar presentes atelectasia, elevação de hemidiafragma e derrame pleural (CHOPRA *et al.*, 1999).

Embora hipoxemia acentuada possa não ser encontrada na fase inicial do comprometimento pulmonar, a evolução pode ser extremamente desfavorável, com progressiva insuficiência respiratória, a despeito do tratamento pleno com corticosteróides e imunossupressores. Nos casos que evoluem com insuficiência respiratória grave, a mortalidade é estimada em 50% (BARRETO e cols., 1997).

Estes achados clínicos podem ser indistinguíveis de outras causas de infiltrado pulmonar que podem complicar o LES, como infecções, hemorragia alveolar ou embolismo pulmonar. A diferença entre estas etiologias é crítica porque muito comumente ocorrem infecções bacterianas ou oportunistas complicando o LES, particularmente em pacientes com terapia com corticosteróides ou imunossupressores. Assim, o diagnóstico de pneumonite lúpica aguda requer comprovação histológica e uma avaliação diagnóstica agressiva para excluir infecção. Devido a sua gravidade, tem sido o comprometimento pulmonar mais estudado clínica e anatomopatologicamente (HUNNINGHAKE & FAUCI, 1979).

Os achados histológicos na pneumonite lúpica aguda são inespecíficos e incluem dano à parede alveolar e necrose, infiltrado inflamatório, hemorragia, edema e membrana hialina. Corpúsculos hematoxilínicos e células LE, ocasionalmente notados em espécimes de biópsia, são considerados específicos para LES. Vasculite de grandes vasos raramente tem sido documentada. A patogênese destes achados histológicos permanece controversa porque outras patologias podem evocar respostas similares (ORENS *et al.*, 1994).

SUSANTO & PETERS (1997) descreveram uma paciente com pneumonite lúpica ativa provada por biópsia, com radiografia e tomografia de tórax normais no início. Os autores concluem que a radiografia simples de tórax pode ser insensível para pneumonite lúpica ativa e que seja possível que a síndrome de hipoxemia aguda reversível e a pneumonite lúpica aguda não possam representar entidades clínico-patológicas distintas, mas níveis diferentes de severidade dentro do espectro do processo inflamatório vascular pulmonar associado com LES.

A taxa de mortalidade deste tipo de comprometimento pulmonar é alta. Apesar da melhora na fase aguda, os pacientes podem apresentar novos episódios recorrentes, que os podem levar a fibrose intersticial de severidade variável ou a infecções por germes oportunistas (GRISANTI, 1986).

ALARCON-SEGOVIA (1961) demonstrou que a pneumonite lúpica se apresentava como infiltrados acinares difusos de predominância basal. DURÁN CADENA *et al.* (1996) acreditam que os infiltrados pulmonares na pneumonite lúpica são geralmente alveolares e de distribuição bilateral, entretanto podem ser de diversos tipos e inclusive idênticos a um infiltrado pneumônico e o diagnóstico se baseia em achados clínicos e histopatológicos.

A radiografia de tórax revela consolidação periférica inhomogênea, mal definida, de distribuição basal, que raramente cavita, atelectasia focal e elevação de ambos os diafragmas, sendo os achados mais freqüentes nas bases e podendo ocorrer derrame (KIM *et al.*, 2000). Radiografia normal não exclui o diagnóstico. Na TCAR, opacidades em vidro fosco têm sido atribuídas a pneumonite lúpica ativa, mas há correlação limitada de biópsia (ROCKALL *et al.*, 2001).

1.1.5. Pneumonite crônica ou fibrose

Intersticial difusa

Forma parte das chamadas enfermidades intersticiais difusas crônicas ou alveolite fibrosante ou fibrose pulmonar intersticial. Embora seja uma complicação bem conhecida das DDTC, particularmente a AR, ES, polimiosite ou dermatopolimiosite e doença mista do tecido conjuntivo, é a manifestação clínica menos freqüente do comprometimento pulmonar no LES, ainda que em estudos necroscópicos se tenha encontrado algum grau de fibrose intersticial em até 98% dos casos (ORENS *et al.*, 1994).

A fibrose pulmonar intersticial difusa pode ser observada no LES com menor freqüência que a pneumonite lúpica. Clinicamente, os pacientes se encontram taquipnéicos e com dispnéia de esforço, dor torácica pleurítica e tosse crônica seca. Ao exame físico, estertores no final da inspiração, com predomínio basal, são característicos. Acentuação do

segundo som pulmonar, galope e edema periférico são achados tardios associados com hipertensão pulmonar. Nas fases iniciais da doença pulmonar intersticial crônica, o exame físico pode ser normal, mas anormalidades podem estar presentes na radiografia de tórax ou nos testes de função pulmonar. Caracteristicamente mostram volumes pulmonares reduzidos e insuficiência respiratória com padrão restritivo (LINCH III *et al.*, 1992).

Nos casos documentados na literatura, que são escassos, têm sido observadas diversas lesões histológicas de tipo inespecífico e sem um padrão patognomônico de fibrose pulmonar intersticial difusa (FERRANTI *et al.*, 1984).

A doença pulmonar intersticial crônica pode desenvolver-se como consequência de uma pneumonite lúpica aguda ou como uma manifestação independente do LES. A instalação dos sintomas geralmente é insidiosa, ao longo de semanas a meses. O envolvimento multissistêmico pelo LES é a regra nestes casos (BARRETO e cols., 1997).

A hipótese de infecção pulmonar sempre deve ser considerada na presença de infiltrado parenquimatoso pulmonar, seja por microorganismos oportunistas. Isso porque a deficiência imunológica decorrente do próprio LES, ou da terapêutica, favorece o aparecimento de quadros infecciosos. Ressalte-se que os infiltrados pulmonares são mais freqüentemente de origem infecciosa do que lúpica. Na prática médica é muito difícil descartar-se processo infeccioso pulmonar em lúpicos com infiltrado radiológico (COSTALLAT & FERNANDES, 1985).

O padrão radiológico típico é de fibrose pulmonar intersticial com infiltrados bilaterais difusos ou infiltrados basais bilaterais e elevação de ambos os diafragmas, espessamento pleural, acompanhados de diminuição dos volumes pulmonares. A fibrose raramente pode progredir até constituir um pulmão em favo de mel. Também se tem descrito predomínio de nódulos que podem ser do tipo miliar ou, excepcionalmente, cavitari. As alterações radiológicas e os testes de função pulmonar podem não apresentar correlação com a histologia que, quando positiva, mostra fibrose intersticial do tipo focal (GRISANTI, 1986).

Os achados clínicos, radiológicos e fisiológicos da doença pulmonar intersticial crônica complicando doença do tecido conjuntivo pode ser indistinguíveis da fibrose pulmonar idiopática, entretanto o curso evolutivo da doença pulmonar intersticial crônica complicando o LES é usualmente menos severa do que a forma idiopática (ORENS *et al.*, 1994).

O critério da TCAR para o diagnóstico de doença pulmonar intersticial inclui espessamento do septo interlobular, interfaces irregulares, faixas parenquimatosas, marcadores pleurais, faixas subpleurais, faveolamento, lobos pulmonares secundários distendidos e micronódulos parenquimatosos (BANKIER *et al.*, 1995).

Alguns estudos têm tentado correlacionar anormalidades da função pulmonar com parâmetros clínicos e serológicos em subgrupos de pacientes com LES. Vários pesquisadores falharam em encontrar alguma correlação entre a natureza ou severidade da função pulmonar e outras medidas de atividade lúpica, isto é, aspectos extrapulmonares, marcadores serológicos ou imunocomplexos na pele e biópsia renal. Do mesmo modo, nenhuma correlação tem sido encontrada entre anormalidades da função pulmonar e a presença ou ausência de artrite, cerebrite, vasculite ou alterações da função renal (GROEN *et al.*, 1992).

ANDONOPOULOS *et al.* (1988) não encontraram correlação entre anormalidades serológicas (anti-SSA, anti-SSB e anti-Sm) e anormalidades da função pulmonar. Em contrapartida, HEDGPETH & BOULWARE (1988) encontraram uma forte associação entre anticorpos anti-SSA e pneumonite lúpica crônica.

GROEN *et al.* (1992), estudando pacientes com LES e doença pulmonar intersticial com o objetivo de estabelecer se estes pacientes representam um subgrupo, concluíram pela veracidade da afirmativa e que estes pacientes se caracterizam por uma prevalência aumentada de traços de esclerodermia e anticorpos anti-(U1) RNA. Alterações microvasculares podem contribuir para o desenvolvimento da doença pulmonar intersticial no LES, assim como na ES.

1.1.6. Pneumonia linfocítica intersticial ou

Pseudolinfoma

Constitui uma das formas mais raras de comprometimento pulmonar. Assintomática, é descoberta acidentalmente na radiografia de tórax de pacientes lúpicos, tomando o aspecto de um tumor, primário ou metastático. Representa um processo proliferativo reativo benigno, acompanhado freqüentemente de evidências de proliferação linforeticular em outras localizações (gânglios, por exemplo). Seu diagnóstico se baseia no curso benigno a longo prazo e na biópsia pulmonar, exame chave para a sua diferenciação com um processo tumoral (GRISANTI, 1986).

Ainda que a combinação de pseudolinfoma e enfermidade do tecido conjuntivo seja mais freqüente na síndrome de Sjögren, não deve ser surpresa encontrar também no LES (GRISANTI, 1986).

1.1.7. Bronquiolite obliterante com ou sem

Pneumonia organizada

Estes termos são utilizados para descrever uma doença pulmonar inflamatória que afeta primariamente as pequenas vias aéreas, em geral poupando o interstício. As lesões resultam de dano ao epitélio bronquiolar e, durante o processo de reparação, a excessiva proliferação do tecido de granulação leva ao estreitamento e obliteração das vias aéreas. Os alvéolos imediatamente adjacentes a estas estruturas também são envolvidos (KING Jr, 1993).

São descritos dois padrões histopatológicos de bronquiolite: a) bronquiolite obliterante ou bronquiolite constrictiva, caracterizada por estreitamento permanente das pequenas vias aéreas; b) bronquiolite proliferativa com ou sem pneumonia organizada (também chamada de pneumonia organizada criptogênica), caracterizada pela proliferação fibrosa dentro das vias aéreas. Várias síndromes clínicas têm sido associadas com bronquiolite, incluindo injúria inalatória, pós-infecção, reação a drogas, idiopática, transplante de órgãos e doenças sistêmicas, dentre elas, as doenças do tecido conjuntivo (MYERS & COLBY, 1993).

Esta forma de envolvimento pulmonar é rara no LES; entretanto, sua frequência pode ser subestimada, já que a biópsia pulmonar a céu aberto, padrão áureo para o diagnóstico desta entidade, não é realizada freqüentemente no LES (ORENS *et al.*, 1994).

O quadro clínico é de uma doença subaguda com o desenvolvimento de tosse e dispnéia ao longo de várias semanas. Os sintomas respiratórios podem desenvolver-se fora da atividade da doença ou podem fazer parte da constelação de sintomas do LES em atividade (GAMMON *et al.*, 1992).

A bronquiolite obliterante (BO) quando associada às doenças do colágeno, constitui-se em doença progressiva e geralmente fatal, cuja resposta ao tratamento com corticosteróides é precária. A resposta da bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP) ao tratamento com corticosteróides é boa; menos de 20% evoluem para fibrose pulmonar e casos fatais são raros (BARRETO e cols., 1997).

A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada demonstram infiltrado alveolar focal, freqüentemente com broncogramas aéreos, em 60 a 80% dos casos de BOOP; em pacientes restantes, pode-se observar infiltrado intersticial difuso ou infiltrado reticulonodular (FLOWERS *et al.*, 1992). BOOP está tipicamente associada com defeito restritivo da função pulmonar, com redução da capacidade pulmonar total e capacidade de difusão (ORENS *et al.*, 1994).

Comparado com BOOP, BO pura exibe aspectos clínicos distintos e uma baixa resposta aos corticosteróides. Com BO, raramente se observa infiltrado focal à radiografia. Tipicamente, radiografia de tórax pode ser normal ou mostrar apenas hiperinflação. Infiltrado reticulonodular pode ser observado em 20 a 40% dos casos. Os testes de função pulmonar podem demonstrar defeito restritivo ou misto (restritivo-obstrutivo), que geralmente progridem inexoravelmente apesar do tratamento com corticosteróides e imunossupressores (ORENS *et al.*, 1994).

1.1.8. Hemorragia pulmonar

É uma complicação rara, porém potencialmente fatal do LES. Em necrópsias, PURNELL, BUGGENSTOSS e OLSEN (1955) detectaram alta incidência de hemorragia, variando de focais, subpleurais e até as maciças. Muitas doenças imunológicas estão associadas com hemorragia alveolar. As manifestações clínicas e radiológicas desta síndrome são similares, a despeito de sua etiologia. Os achados clínicos incluem febre, tosse, taquipnéia, dispnéia, estertores ou roncos, associados à hemoptise, infiltrado intersticial difuso transitório e redução do nível de hemoglobina (CAPARELLI e cols., 1990). Frequentemente ocorre em associação com outros aspectos extrapulmonares do LES (SCHWAB *et al.*, 1993).

A hemorragia pulmonar no LES pode apresentar-se em episódios recidivantes ou em forma única e maciça, com mau prognóstico no primeiro caso (FERRANTI *et al.*, 1984).

Esta manifestação pulmonar pode aparecer em qualquer momento da evolução da enfermidade. Tem-se observado como primeira manifestação da mesma, antes do aparecimento de outros sinais, na doença ativa ou não, com ou sem nefropatia lúpica e como causa final de óbito. Entretanto, como outras síndromes hemorrágicas pulmonares, a glomerulonefrite está frequentemente presente no LES associado com hemorragia alveolar (KEANE & LINCH III, 2000).

A hemorragia pulmonar maciça é de aparecimento brusco, com febre alta, dispnéia, taquicardia e tosse com expectoração sanguinolenta que no transcorrer dos dias progride a hemoptise franca, severa e incontrolável e morte.

A hemoptise pode faltar mesmo em presença de hemorragia intra-alveolar maciça, sendo nestes casos útil a identificação de macrófagos contendo hemossiderina fagocitada, nas secreções respiratórias. Assim, o volume de hemoptise é variável e não se constitui em um índice confiável do grau de hemorragia alveolar. Na ausência de hemoptise, uma queda rápida do hematócrito em paciente com LES e infiltrado pulmonar difuso podem alertar para esta possibilidade diagnóstica. A ausência de hemoptise se deve manutenção de hemorragia intralveolar, não chegando aos brônquios de maior calibre (FERRANTI *et al.*, 1984).

A patogênese está relacionada à deposição de imunocomplexos; depósitos eletrodensos foram observados na membrana basal dos capilares alveolares em um padrão granular e estão presentes nas alças capilares e intersticiais subjacentes, e nas paredes dos vasos maiores e bronquíolos. A hemorragia resulta da ruptura do septo alveolar ou de algum componente das circulações brônquica e pulmonar. Ao contrário da síndrome de Goodpasture, não são detectados anticorpos contra a membrana basal. A hemorragia pulmonar no LES pode também ser precipitada por distúrbios hemorrágicos, choque, sepse, infecção pulmonar e embolia pulmonar (CAPARELLI e cols., 1990).

Biópsia pulmonar demonstra hemorragia extensa dentro dos espaços alveolares e capilares; estes aspectos não são específicos. Depósitos de IgG, C3 ou complexos imunes têm sido encontrados em mais de 50% dos pacientes com hemorragia alveolar complicando o LES. Devido à morbidade potencial, raramente se realiza biópsia pulmonar para diagnosticar hemorragia alveolar. Broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica podem ser realizadas com morbidade mínima e é geralmente adequado para confirmar o diagnóstico em pacientes com suspeita de hemorragia alveolar. A presença de sangue nas vias aéreas, lavado broncoalveolar sero-sangüinolento, macrófagos cheios de hemossiderina, ausência de esputo purulento e falta de organismos infecciosos pelas culturas adequadas sugerem fortemente o diagnóstico de hemorragia alveolar. Biópsia pulmonar transbrônquica pode ser adiada em pacientes criticamente doentes com hemorragia alveolar e insuficiência respiratória aguda (KEANE & LINCH III, 2000).

O exame radiológico do tórax mostra tipicamente um padrão de infiltrado alveolar ou infiltrado misto alveolar-intersticial, sendo que sua distribuição mais comum é a de edema pulmonar símile, ainda que a distribuição focal, e às vezes migratória, possam ser observadas. Com o cessar da hemorragia, os achados radiológicos normalizam em 2-4 dias (BARRETO e cols., 1997).

Os achados tomográficos na fase inicial são nódulos que não mostram preferência por zona ou broncocentricidade. Os nódulos são de tamanho uniforme, mas variam de paciente para paciente. O tamanho dos nódulos varia de 1 a 3mm de diâmetro. Exacerbação na forma de hemorragia pulmonar aguda acrescenta os achados de atenuação

em vidro fosco e, algumas vezes, consolidação dos espaços aéreos. Áreas desiguais de atenuação em vidro fosco podem obscurecer as nodulações ao fundo. Doença crônica está associada com espessamento anormal no septo interlobular, possivelmente devido à fibrose intersticial inicial (KIM *et al.*, 2000).

A hemorragia pulmonar radiologicamente pode ser indistinguível de um infiltrado secundário a pneumonite lúpica ou acompanhar esta entidade. Com frequência se associa à síndrome do desconforto respiratório do adulto (DURÁN-CADENA *et al.*, 1996).

A hemorragia alveolar tem sido descrita com frequência crescente nos últimos anos e a mortalidade é alta, variando entre 50 a 90% (GRISANTI, 1986; BARRETO e cols., 1997).

1.1.9. Hipertensão pulmonar

Dentre as diversas doenças que podem evoluir com hipertensão arterial pulmonar destacam-se as doenças difusas do tecido conjuntivo. A associação mais freqüente é com a ES, principalmente com a variante CREST. Em seguida ocorre no LES, doença mista do tecido conjuntivo, e, menos freqüentemente, na AR, síndrome de Sjögren e dermatomiosite (DANCOUR e cols., 1993).

Sua freqüência no LES não é conhecida. Os pacientes tendem a ser jovens, com idade entre 18 e 49 anos e com grande predomínio feminino (10:1). A clínica dos pacientes que desenvolvem hipertensão pulmonar inclui fenômeno de Raynaud em 75%, doença renal em 63%, auto-anticorpos RNP circulante em mais de 25%, fator reumatóide positivo em 80% e alta freqüência de anticoagulante lúpico circulante (ORENS *et al.*, 1994).

Hipertensão arterial pulmonar pode produzir manifestações que incluem cor pulmonale, dor torácica, síncope, arritmia ou morte súbita. Pode ser resultado de uma enfermidade vascular primária ou secundária, por comprometimento do parênquima pulmonar (GUERRA BAUTISTA *et al.*, 1992).

Nas autópsias de pacientes com LES e hipertensão pulmonar, os vasos pulmonares freqüentemente são anormais e os achados são parecidos aos encontrados na chamada “vasculopatia plexiforme” ou enfermidade oclusiva pulmonar, que caracteriza mulheres jovens com hipertensão pulmonar primária. Geralmente, há mínima ou nula reação inflamatória vascular, ainda que se tenha relatado alguns casos com depósitos de complexos imunes (NAIR *et al.*, 1980).

A apresentação clínica inicial inclui dispnéia de esforço e fadiga, em muitas vezes sem evidência de atividade de doença. Nos casos examinados na fase inicial talvez não se encontre a razão da dispnéia; depois, quando já existam evidências clínicas, enfrentaremos uma patologia estabelecida e de mau prognóstico. Há alta freqüência de fenômeno de Raynaud nestas pacientes, em comparação com pacientes lúpicas sem hipertensão pulmonar (ASHERSON & DAKLEY, 1986).

Ultimamente se tem sustentado o conceito de que a presença de anticorpos anticardiolipina, quer seja por embolias repetidas ou pela formação de trombos “in situ”, é um fator predisponente de hipertensão pulmonar em pacientes com LES (GUERRA BAUTISTA *et al.*, 1992).

Diversas hipóteses têm sido propostas para tentar explicar sua patogênese. A freqüência aumentada de fenômeno de Raynaud (70-80%), nessa condição, comparada aos pacientes lúpicos sem hipertensão pulmonar, favorece a importância de um fator vasoespástico (COSTALLAT & BARROS, 1991).

O desenvolvimento da hipertensão pulmonar no LES associa-se freqüentemente com doença parenquimatosa, evidenciada através de provas de função pulmonar e cintilografia. Entretanto, em alguns casos a intensidade da hipertensão pulmonar é desproporcional ao grau de comprometimento do parênquima, sugerindo vasculite aguda ou crônica, ou mesmo fenômenos tromboembólicos como mecanismo etiopatogênico (FERNANDES e cols., 1988).

Os sintomas de hipertensão pulmonar podem iniciar-se anos antes ou mesmo no momento de diagnóstico do LES e em geral há evidências de atividade da doença em outros órgãos. Não há elementos laboratoriais que prennunciem a possibilidade de desenvolver hipertensão pulmonar no LES. A presença de anti-RNP tem sido associada a casos de LES com curso evolutivo semelhante ao da ES, com intenso fenômeno de Raynaud e menor grau de nefropatia (FERNANDES e cols., 1988).

A hipertensão pulmonar tem sido descrita como um fator de mau prognóstico no LES, devido ao seu curso progressivo e resposta pouco efetiva à terapêutica convencional. O curso clínico da hipertensão pulmonar no LES é idêntico àquele observado na hipertensão pulmonar idiopática, com sobrevida geralmente inferior a 5 anos, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa de óbito (COSTALLAT e cols, 1991).

A avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar necessita de eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma. No eletrocardiograma há sinais de sobrecarga de cavidades direitas. Na fase inicial da doença, a radiografia de tórax é normal; no entanto, pode mostrar aumento das cavidades direitas, proeminência da artéria pulmonar e os campos pleuropulmonares oligoanêmicos ou normais. A angiografia pulmonar mostra dilatação dos troncos das artérias pulmonares com amputação dos vasos periféricos (PAN *et al.*, 2000).

A confirmação é feita pelo cateterismo cardíaco direito, evidenciando pressão arterial sistólica pulmonar maior que 30mmHg em repouso. No entanto, devido à natureza invasiva do cateterismo cardíaco, esse procedimento muitas vezes não é feito de rotina nesses pacientes. A ecocardiografia com Doppler parece ser um método não invasivo adequado ao diagnóstico de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (COSTALLAT e cols., 1991).

As provas de função pulmonar mostram doença pulmonar restritiva, com diminuição da capacidade de difusão e redução dos volumes pulmonares (DANCOUR e cols., 1993).

1.1.10. Embolia pulmonar

Em pacientes portadores de LES, assim como de outras doenças auto-imunes, verifica-se uma imunoglobulina (IgG ou IgM) que é inibidora da coagulação sanguínea, por interferir com a ativação da protrombina pelo complexo ativador (fatores Xa, V, cálcio e fosfolípido). A presença deste anticorpo pode ser detectada pelo aumento do tempo parcial de tromboplastina ativada (PTTA) que ocorre em todos os pacientes; alguns apresentam também aumento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de trombina (TT). Curiosamente, estes pacientes não apresentam diáteses hemorrágicas com frequência, que, quando ocorrem, devem-se principalmente a trombocitopenia, sendo mais amiúde observadas complicações trombóticas. A explicação provável é que os fenômenos trombóticos resultariam do efeito inibidor do anticoagulante lúpico na liberação do ácido aracdônico pelas membranas celulares, com o conseqüente decréscimo da prostaciclina (PGI 2), que possui importante ação antiagregação plaquetária. Estes pacientes apresentam fenômenos tromboembólicos pulmonares recorrentes, tromboflebites de veias profundas, sintomas neurológicos (cerebrite, mielite) e complicações obstétricas repetidas e morte intra-uterina. Não há referência na literatura sobre a frequência real desta condição (CAPARELLI e cols., 1990).

1.1.11. Hipoxemia aguda reversível

Em 1965, foi relatada uma série de pacientes com LES e "dispnéia inexplicada", nos quais os achados clínicos, radiológicos e fisiológicos não justificavam completamente a gravidade da situação clínica dominada pela dispnéia. Nestes pacientes, houve melhora pronta do quadro clínico com corticoterapia (HOFFBRAND & BECK, 1965).

Em 1991, foi descrita uma síndrome de hipoxemia aguda reversível associada a pacientes com LES hospitalizados por atividade da doença e sem evidências de infiltrados pulmonares ao exame radiológico simples do tórax. Os pacientes apresentavam hipoxemia e gradiente alvéolo-arterial de oxigênio aumentado, associados a anormalidades de difusão

pulmonar e a níveis séricos elevados de produtos de degradação do complemento. As alterações melhoraram após a instituição de corticoterapia em altas doses. Foi sugerido que o seqüestro e a agregação leucocitária na vasculatura pulmonar, induzidos pela elevação dos níveis dos produtos de degradação do complemento durante a fase aguda do LES, contribuiriam, pelo menos em parte, para esta síndrome de hipoxemia reversível (BARRETO e cols., 1997). Postula-se, também, que o elevado nível de produtos de degradação do complemento detectado no plasma destes pacientes pode ativar neutrófilos circulantes, que se agregam dentro da vasculatura pulmonar e em parte contribuem para diminuir a capacidade de oxigenação (BOUMPAS *et al.*, 1995).

1.1.12. Bronquiectasias

Doença das vias aéreas, definida como bronquiectasia ou espessamento da parede brônquica, não havia sido relatada até que FENLON *et al.*, 1996, descreveram achados de TCAR em pacientes lúpicos. Nesta série, doença de vias aéreas foi observada em 34% dos casos, com bronquiectasia em 21%.

A radiografia de tórax e testes de função pulmonar foram pobres preditores de envolvimento das vias aéreas. Não houve região preferencial, com anormalidades igualmente distribuídas nas regiões superior, média e inferior.

A causa da anormalidade brônquica é desconhecida, mas pode ser devida a uma susceptibilidade aumentada a infecção como visto nos reumatóides (COHEN & SAHN, 1999).

1.1.13. Síndrome de caplan

A exposição à sílica vem sendo implicada como agente deflagrador do desenvolvimento de DDTC. Várias evidências dessa associação têm sido reconhecidas, principalmente em pacientes com ES e AR, esta última descrita como síndrome de Caplan, no início do século. A frequência dessa associação, sílica e DDTC, vem aumentando em

estudos epidemiológicos (SANCHEZ-ROMAN *et al.*, 1993). Com relação ao LES, a associação com a silicose é ainda menos conhecida, havendo poucos relatos na literatura que descrevem a presença da silicose pulmonar (SIEBELS *et al.*, 1995; CONRAD *et al.*, 1996).

Além da sílica, outros tipos de poeira podem sem causa de pneumoconiose e estar associados ao desenvolvimento de LES, o que levou MASSON *et al.*, 1997, a cunharem uma expressão definindo uma entidade mais abrangente, que chamaram de “lupus por poeira mineral” (mineral dust lupus).

COSTALLAT e cols. (2001) descreveram dois casos de silicose pulmonar e LES, ambos do sexo masculino e observados a partir de uma coorte de 40 homens lúpicos seguidos na Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas.

1.2. ARTRITE REUMATÓIDE

A AR é uma doença auto-imune de patogênese desconhecida que afeta 1% da população, com uma predileção pelas mulheres (3:1) entre 20 e 50 anos. A manifestação clínica clássica é poliartrite simétrica crônica devido a sinovite inflamatória persistente (KLUMB e cols., 1999).

É importante enfatizar a natureza sistêmica da doença, que afeta pulmões, coração e endotélio vascular e causa um alto risco de infecção (ANAYA *et al.*, 1995). Em 1993, TYOSHINA *et al.*, relataram os resultados de um estudo de necrópsia de 1246 pacientes com AR; o envolvimento pulmonar foi a segunda causa mais comum de óbito (18%), após infecção (27%).

O envolvimento pulmonar é uma das manifestações extra-articulares mais comuns na AR. As manifestações pulmonares da AR são diversas. ELLMAN e BALL descreveram pela primeira vez em 1948 as complicações pulmonares da AR, relatando três pacientes com poliartrite e pneumonite intersticial, dois dos quais tiveram uma evolução fatal, e subseqüentemente 16 patologias intratorácicas (algumas das quais sobreposição) foram descritas (ANAYA *et al.*, 1995).

Tabela II. Manifestações pleuropulmonares de AR

Pleural
Espessamento pleural e pleurite
Derrame pleural
Empiema
Pneumotórax
Parenquimatosa
Doença pulmonar intersticial
Nódulos necrobióticos
Síndrome de Caplan
Vias aéreas
Bronquiectasias
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada
Bronquiolite obliterativa
Granulomatose broncocêntrica
Bronquiolite folicular
Vasculite Pulmonar / Hipertensão
Doença pulmonar induzida por drogas
Amiloidose

(Adaptado de ANAYA *et al.*, 1995)

A prevalência de envolvimento intratorácico na AR varia de 15 a 41% com derrame pleural sendo a manifestação mais comum na radiografia simples.

Em termos práticos, um paciente com AR, apresentando história de dispnéia, pode ter qualquer das patologias listadas acima (HACKLING & FLOWER, 1995).

A patogênese da doença pulmonar reumatóide, assim como da doença sistêmica, é desconhecida. Parece haver predisposição genética para a doença, uma vez que pessoas com antígeno HLA-DR4 classe II têm uma maior incidência da doença. Estudos

adicionais têm mostrado que o antígeno HLA-DR4 divide similaridades antigênicas com o antígeno do vírus Epstein-Barr. Isto sugere que moléculas mimetizadoras podem exercer um importante papel na patogênese desta doença. Embora uma origem infecciosa desta afecção não tenha sido provada, ultimamente tem se mostrado esta doença estar relacionada com uma infecção passada ou latente (HELMERS *et al.*, 1991).

Assim, vários mecanismos fisiopatológicos têm sido sugeridos para as desordens respiratórias da AR. Elas têm sido atribuídas a uma variedade de fatores, incluindo: hiperreatividade brônquica subjacente, anormalidades nos bronquíolos distais, associação com deficiência de α -1 antitripsina, infecções respiratórias recorrentes, ou tratamento com penicilamina que pode favorecer bronquiolite (VERGNENEGRE *et al.*, 1997).

O termo "pulmão reumatóide" falha em especificidade quando engloba uma variedade de manifestações pulmonares da AR; o mesmo paciente pode ter muitos e vários processos patológicos. Por exemplo, freqüentemente coexistem pneumonite intersticial, hiperplasia linfóide e um elemento de doença de pequenas vias aéreas. Em geral, as diferentes patologias podem ser subdivididas em doença intersticial incluindo alveolite fibrosante, isolada ou induzida por droga, e doença das vias aéreas incluindo bronquiectasia, bronquiolite obliterante e pneumonia organizada. Bronquiolite folicular, embora primariamente um processo intersticial, causa compressão extrínseca das pequenas vias aéreas (WADSWORTH & HANSELL, 1999).

1.2.1. Pleurite com ou sem derrame

O envolvimento pleural é a manifestação mais comum da doença pulmonar na AR. Embora sua prevalência tenha sido estimada menor que 5%, 20% dos pacientes com AR têm sintomas devido ao envolvimento pleural (dor torácica pleurítica), contrastando com a alta freqüência (40% a 75%) em estudos pós-morte. O derrame pleural geralmente ocorre durante os períodos de artrite ativa e em pacientes com nódulos subcutâneos, mais em homens com 40-50 anos. Alguns poucos pacientes desenvolvem derrame antes da artrite (ANAYA *et al.*, 1995).

Como os derrames pleurais reumatóides geralmente são pequenos e muitos pacientes são assintomáticos, uma radiografia de tórax é, freqüentemente, o único meio diagnóstico. O derrame geralmente resolve em semanas e raramente persiste por anos. Eles podem ocorrer concomitantemente com nódulos pulmonares ou doença pulmonar intersticial, geralmente são bilaterais, embora envolvimento unilateral não seja incomum e algumas vezes estão associados com pericardite reumatóide (ANAYA *et al.*, 1995). Em alguns pacientes podem ser acompanhados de febre baixa diária. Raramente surgem antes das manifestações articulares da AR e, em aproximadamente 20% dos casos surgem concomitantemente ao início da artrite (KLUMB e cols., 1999).

O fluido pleural na AR é exsudativo, com linfocitose principalmente às custas de polimorfonucleares, nível de proteínas maior que 4g/L, pH menor que 7,2, nível de glicose muito baixo, menor que 20mg/dL e nível de LDH alto. Assim, um exsudato asséptico com baixo nível de glicose e complemento e alto nível de LDH (maior que 1000 U/L) sugere origem reumatóide (ANAYA, *et al.*, 1995).

O fator reumatóide pode estar presente, mas não é específico e pode ser visto no LES, tuberculose, pneumonias bacterianas e em neoplasias. A presença no líquido de macrófagos multinucleados gigantes e debris celulares tem sido descrita como padrão citológico característico da pleurite reumatóide. Entretanto, nenhum teste é específico e sensível o bastante para o diagnóstico de pleurite reumatóide e o resultado da toracocentese deve ser considerado no contexto clínico (KLUMB e cols., 1999).

A biópsia pleural usualmente revela somente inflamação inespecífica; entretanto, algumas vezes tem sido visto inflamação granulomatosa idêntica à encontrada nos nódulos reumatóides (HELMERS *et al.*, 1991).

A instituição de tratamento e sua modalidade dependem dos sintomas. A toracocentese é recomendada para derrames sintomáticos ou para excluir a presença de infecção ou malignidade (ANAYA *et al.*, 1995).

Pneumotórax e empiema são manifestações pleurais incomuns na AR. Quando presentes, eles são freqüentemente secundários a nódulos reumatóides pulmonares cavitados que romperam para o espaço pleural. Cirurgia é o tratamento de escolha nestes casos (MORRISON *et al.*, 1996).

Espessamento pleural é visto em 20% das radiografias de tórax (ROCKALL *et al.*, 2001).

1.2.2. Fibrose intersticial

Fibrose pulmonar foi a primeira complicação pulmonar da AR a ser descrita em 1948 por ELLMAN & BALL, e desde então sua prevalência tem variado nos diferentes relatos de acordo com o critério diagnóstico e o método usado. Através da radiografia simples de tórax, o diagnóstico de doença pulmonar reumatóide é feito em 1 a 5% dos pacientes reumatóides. Por outro lado, 40% dos pacientes têm anormalidades restritivas quando testes de função pulmonar, espirometria e capacidade de difusão de CO são usados como medidas diagnósticas. CERVANTES-PERES *et al.* (1980) encontraram sinais de doença pulmonar intersticial em 80% dos 25 pacientes com AR nos quais se realizou biópsia pulmonar; onze destes pacientes eram assintomáticos e três tinham radiografia de tórax normal (DEMIR *et al.*, 1999). TCAR pode aumentar o índice de diagnóstico radiológico, embora o significado clínico da detecção precoce não esteja claro (ANAYA *et al.*, 1995).

Na maioria de seus aspectos, a doença intersticial da AR é semelhante à fibrose pulmonar idiopática. A alteração histológica inicial em ambas é uma alveolite, que pode ser pesquisada muito precocemente com estudos de celularidade do lavado broncoalveolar. Esta alveolite é igual à da ES e se caracteriza primeiramente por um aumento total de células e, posteriormente, com um maior percentual de neutrófilos polimorfonucleares (ASTORGA *et al.*, 1991). Tem-se sugerido que a lesão pulmonar pode começar por um dano capilar, via depósitos de complexos imunes, que levaria a exsudação até os alvéolos (alveolite) e à fibrose (POPP *et al.*, 1992).

Nas etapas iniciais a alveolite é assintomática e as provas funcionais pulmonares e a radiografia de tórax são normais, sendo o processo essencialmente reversível. Se a atividade inflamatória persiste, segue produzindo uma distorção progressiva dos capilares e das paredes alveolares, a qual eventualmente leva à fibrose intersticial, que

pode ir avançando até determinar uma fibrose pulmonar terminal. A capacidade de difusão é, dentro das provas funcionais, o exame mais precoce para detectar as alterações fisiopatológicas, enquanto que a espirometria, que demonstra a limitação restritiva, é o mais tardio (HAYAKAWA *et al.*, 1996).

A presença de doença intersticial não se correlaciona com a extensão ou duração da AR, sintomas articulares ou sistêmicos nem com VHS ou título de fator reumatóide (LINCH III *et al.*, 1992).

Em 90% dos casos, a doença articular precede o envolvimento pulmonar. A fibrose pulmonar associada a AR é mais comum em homens (2:1), entre 50 e 60 anos que tenham doença nodular sero-positiva. Os aspectos clínicos da fibrose pulmonar na AR são iguais àqueles da fibrose pulmonar idiopática. Clinicamente a doença intersticial na AR se manifesta com dispnéia de esforço e tosse seca, quando a doença já produziu alterações histológicas significativas. Febre, dor pleurítica e hemoptise são raras, a menos que coexista comprometimento pleural ou nodular próprios da AR. Ao exame físico podem-se encontrar estertores nas bases pulmonares e com menor frequência, dedos em baqueta de tambor em 50 a 75% dos casos (GRISANTI, 1988). Em ocasiões a limitação funcional pelo dano articular pode obscurecer a presença da dispnéia (MARTINEZ CORDERO *et al.*, 1992).

A fibrose intersticial é freqüentemente uma doença progressiva que pode resultar em sintomas incapacitantes e insuficiência respiratória (GABBAY *et al.*, 1997). O curso clínico é extremamente heterogêneo; muitos casos perseguem um curso indolente, com declínio progressivo na função por muitos anos. Entretanto, um subgrupo de pacientes exibe um curso mais fulminante, resultando em insuficiência respiratória fatal dentro de semanas ou meses após o início dos sintomas. Em 5 anos, a mortalidade varia de 50 a 60% com uma sobrevida média de 3 anos (LINCH III *et al.*, 1992).

Há relato de pneumomediastino espontâneo precipitado por infecção respiratória superior em um paciente com fibrose intersticial associada com AR. Pneumomediastino é uma complicação rara de doença auto-imune. A maioria dos casos relata associação com dermatomiosite e já houve três casos de pneumomediastino

espontâneo associado com LES. Como fator predisponente para pneumomediastino sugere-se que a ruptura alveolar seja secundária a fibrose intersticial ou infarto pulmonar resultante da vasculite. Outro fator que pode predispor o paciente com doença intersticial ao pneumomediastino espontâneo são as pressões pleural e intersticial negativas que resultam da compliance pulmonar reduzida quando os pulmões são expandidos e da natureza heterogênea da doença, que pode levar a superdistensão do tecido pulmonar normal (PATEL *et al.*, 2000).

Como fatores predisponentes ao desenvolvimento da fibrose pulmonar, têm sido descritos: sexo masculino, tabagismo, elevados títulos de fator reumatóide, deficiência de α 1-antitripsina e uso de sais de ouro. Estudos iniciais mostram ligeira prevalência de antígenos de histocompatibilidade B8 e DW3 (BÉRTOLO e cols., 1989).

Assim, a patogênese da fibrose pulmonar reumatóide está relacionada tanto com fatores AR-associados, quanto AR-independentes. O tabagismo e alguns fenótipos de α -1-antitripsina são exemplos de fatores AR-independentes. Dentre os fatores AR-associados estão alguns alelos do complexo principal de histocompatibilidade e a produção de mediadores inflamatórios. Embora a severidade da AR esteja associada com antígenos HLA-DR1, o envolvimento pulmonar parece se relacionar mais intensamente com o HLA-DR4. A produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos alveolares, em particular o TNF- α , tem sido implicada na patogênese da fibrose pulmonar reumatóide. É provável que a ação conjunta desses fatores determine uma reatividade aumentada das células mesenquimais pulmonares e, conseqüentemente, a fibrose pulmonar. A identificação de depósitos intravasculares de imunocomplexos de tamanho intermediário no pulmão, associada à presença freqüente de elevados títulos de fator reumatóide, FAN e crioglobulinas nesses pacientes, reforça a possibilidade de associação causal entre a fibrose intersticial e vasculite pulmonar (KLUMB e cols., 1999). Embora a presença do fator reumatóide pareça piorar o prognóstico articular da AR, o seu efeito sobre a doença pulmonar é controverso. Além disso, pode-se comprovar ser o fator reumatóide protetor contra fibrose progressiva, como sugerido pelos achados de que o faveolamento não é visto em alguns pacientes com fator reumatóide positivo (RAJASEKARAN *et al.*, 2001).

Radiologicamente, os achados são idênticos aos da alveolite fibrosante idiopática, embora haja alguma evidência de que na AR o padrão é menos simétrico. As alterações usualmente ocorrem na periferia, de localização subpleural (HACKING & FLOWER, 1995).

A radiografia de tórax é relativamente insensível na detecção precoce de doença pulmonar intersticial; neste particular, a TCAR tem se mostrado mais sensível na detecção de doença pulmonar intersticial inicial. Há também uma alta incidência (30%) de anormalidades na TCAR de pacientes assintomáticos respiratórios, com 10% de todos os pacientes demonstrando evidências de fibrose pulmonar na tomografia computadorizada (TC) (REMY-JARDIN *et al.*, 1994). Os achados na TCAR de doença pulmonar intersticial se correlacionam também com a função pulmonar nos pacientes com AR (JOHKOH *et al.*, 1994).

A apresentação radiológica clássica da fibrose pulmonar na AR é um padrão reticular, reticulonodular ou em favo de mel (faveolamento) nas bases pulmonares, que pode ser visto na radiografia de tórax ou na TCAR. Anormalidades pleurais e nódulos pulmonares, se presentes, podem ajudar a distinguir doença pulmonar intersticial reumatóide de alveolite fibrosante idiopática. Seguimento com TCAR mostra faveolamento progressivo das bases para os ápices. Inicialmente, pode haver doença do espaço aéreo manifestada por opacidades acinares de 6 a 8 mm à radiografia de tórax e opacificações semelhantes acinares ou de vidro fosco na tomografia computadorizada de alta resolução. Recentemente tem sido observada a coexistência de fibrose e enfisema na AR, sugerindo que a distinção entre envolvimento intersticial e de vias aéreas não é de fácil determinação. A sensibilidade da TCAR em mostrar enfisema centrolobular e panacinar pode ser clinicamente apreciável em pacientes com fibrose pulmonar (ROCKALL *et al.*, 2001).

Em pacientes com AR e fibrose pulmonar, os testes de função pulmonar mostram um padrão restritivo com volume pulmonar diminuído, VEF1/CVF aumentado e diminuição da capacidade de difusão do CO (DLCO) após ajuste pelo nível de hemoglobina. Este ajuste é necessário porque a anemia relacionada à doença é a causa mais freqüente de diminuição da DLCO em reumatóides (KLUMB e cols., 1999).

A espirometria usualmente mostra uma redução simétrica na capacidade vital forçada e no volume expiratório forçado no 1º segundo, um achado que também é consistente com uma doença pulmonar restritiva. Em alguns pacientes, também podem estar presentes achados compatíveis com doença pulmonar obstrutiva. Estes achados podem ser devido a bronquiectasia coexistente (HELMERS *et al.*, 1991).

A história natural da doença pulmonar intersticial associada com AR não está bem definida na maioria dos casos e varia muito de paciente para paciente. Em geral, entretanto, a doença é menos severa do que a devida à fibrose pulmonar idiopática (HELMERS *et al.*, 1991).

Para outros autores, a evolução da fibrose pulmonar na AR é semelhante à dos pacientes com fibrose pulmonar devido a outras causas. Embora de curso variável, usualmente progride lentamente, em alguns casos permanecendo estável e em outros deteriorando rapidamente. É rara perda severa da função pulmonar (ANAYA *et al.*, 1995).

1.2.3. Nódulos

Os nódulos reumatóides pulmonares são mais comuns em homens e geralmente são assintomáticos. Podem estar presentes no parênquima pulmonar ou na superfície pleural, alcançam de alguns milímetros a centímetros de diâmetro e podem ser únicos ou múltiplos. Ocorre cavitação central em cerca de metade dos nódulos, mas calcificação é rara, ao contrário dos nódulos da sarcoidose que comumente calcificam. A cavitação pode se associar a derrame pleural e/ou fistula broncopleural. Nódulos pulmonares usualmente são encontrados em pacientes que têm nódulos subcutâneos e fator reumatóide positivo e são identificados em menos de 1% das radiografias de tórax de pacientes com AR (ANAYA *et al.*, 1995).

Sua presença se associa, freqüentemente, a outro comprometimento pulmonar ou pleural da AR, de modo que a ausência deste exige uma investigação de outras etiologias, principalmente tratando-se de lesão única (HAYAKAWA *et al.*, 1996). Em 1999, LALOUX *et al.*, descreveram o caso de uma paciente que apresentou sintomas articulares e envolvimento pulmonar intersticial devido a múltiplos nódulos pulmonares; na apresentação, um diagnóstico de neoplasia pulmonar foi suspeitado.

O curso clínico do nódulo pulmonar reumatóide varia muito. Os nódulos podem preceder evidências clínicas de AR ou podem ser vistos simultaneamente, podem aumentar de tamanho, regredir espontaneamente ou aparecer em novos locais enquanto os velhos regredem. Nódulos reumatóides são o achado histológico mais comum em biópsias pulmonares de pacientes com AR. Caracterizam-se por uma zona central de necrose fibrinóide, cercada por uma camada de células mononucleadas em paliçada, dentro de uma outra zona de tecido de granulação vascular, linfócitos, células plasmáticas e fibroblastos. Embora a patogênese dos nódulos seja desconhecida, tem sido implicada a vasculite causada por depósito de imunocomplexos. O curso clínico e o prognóstico são bons, mas em algumas circunstâncias, a biópsia é indicada para estabelecer o diagnóstico e para excluir uma associação com malignidade (ANAYA *et al.*, 1995).

Nódulos pulmonares reumatóides são identificados em menos de 1% das radiografias de tórax, em 22% das tomografias computadorizadas, mas são vistos patologicamente em 32,5% (LALOUX *et al.*, 1999).

1.2.4. Síndrome de caplan

Síndrome de Caplan representa uma associação de nódulos pulmonares e pneumoconiose em pacientes com AR. A prevalência desta síndrome varia de 2 a 6% dos pacientes com AR. Foi descrita por Caplan, em 1953, no sul de Gales, em mineradores de carvão, mas tem sido encontrada em trabalhadores de fundição, de cerâmica e trabalhadores expostos a poeira de ouro, sílica ou asbesto, sendo mais freqüente na Inglaterra do que nos Estados Unidos (ANAYA *et al.*, 1995).

Caracteriza-se por nódulos únicos ou múltiplos, distribuídos em ambos os campos pulmonares, mas preferencialmente na periferia dos pulmões, medindo de 0,5 a 5cm de diâmetro, os quais podem aparecer rapidamente por ocasião das manifestações da AR (HELMERS *et al.*, 1991). Têm aspecto histológico semelhante aos nódulos reumatóides, exceto pela presença de um halo pigmentar que envolve a lesão (KLUMB e cols., 1999). Também aparecem em eflorescências e o aparecimento de novos nódulos

freqüentemente está associado com uma exacerbação da AR. Os nódulos, por si só, não requerem tratamento específico. Pacientes com síndrome de Caplan podem ser sintomáticos, entretanto, isto é, usualmente, devido ao fumo ou a pneumoconiose associada. Se os nódulos infectarem ou surgir fistula broncopleural, a terapia deve ser dirigida para estas complicações. Os nódulos também podem representar um dilema diagnóstico quando são indistinguíveis de infecção ou neoplasia (HELMERS *et al.*, 1991).

1.2.5. Bronquiectasia

Uma associação entre bronquiectasia e AR tem sido relatada em algumas publicações (SOLANKI & NEVILLE, 1992; Mc MAHON *et al.*, 1993; SHADICK *et al.*, 1994). A bronquiectasia pode preceder o aparecimento de AR ou vir depois, mas não interfere na severidade da AR ou na freqüência de manifestações extra-articulares. Por outro lado, bronquiectasia pode ser uma seqüela comum de doença pulmonar intersticial fibrótica (ANAYA *et al.*, 1995).

Bronquiectasia, em pacientes com AR, passou a receber considerável interesse neste século. Sua associação foi ignorada por causa do argumento de que tuberculose pulmonar era mais comum em pacientes com AR e que a bronquiectasia era secundária à tuberculose. Isto tem sido refutado por estudos recentes onde não se encontrou evidências histológicas ou radiológicas de tuberculose prévia em pacientes com AR e bronquiectasias (COHEN & SAHN, 1999).

Para reforçar a associação entre AR e bronquiectasia, WALKER (1967) encontrou uma incidência de 3,1% na AR, comparado a 0,3% em pacientes com osteoartrite. Quando a incidência de bronquiectasia foi comparada à fibrose pulmonar em reumatóides, WALKER encontrou uma incidência de fibrose pulmonar de 1,6% na mesma população. Nas séries de SOLANKI e NEVILLE, a associação de bronquiectasia e AR foi de 5,2%, comparado com 4,7% de fibrose pulmonar e AR. Portanto, a associação de bronquiectasia e AR, embora rara, deveria ser considerada uma real associação e, portanto, incluída nas manifestações de AR, como ocorre com a fibrose pulmonar (COHEN & SAHN, 1999).

A associação de bronquiectasia e AR tem sido reavaliada, com a identificação de bronquiectasia em 20 a 35% dos pacientes reumatóides que realizaram tomografia computadorizada de alta resolução. Estes achados sugerem uma maior frequência de anormalidades brônquicas na AR do que foi relatado previamente em estudos pós-mortem, nos quais a prevalência de bronquiectasia variou de 0 a 10%. Embora bronquiectasia seja detectada com maior frequência em pacientes com sintomas respiratórios, achados na TCAR de bronquiectasia foram identificados em 8% dos pacientes assintomáticos. Para excluir os efeitos do fumo, alguns estudos têm mostrado que bronquiectasias têm sido identificadas em reumatóides que nunca fumaram (REMY-JARDIN *et al.*, 1994; CORTET *et al.*, 1995). A incidência de fibrose pulmonar intersticial concomitante foi baixa nestes estudos ($\leq 10\%$), sugerindo que "bronquiectasia de tração" não é responsável pela presença de bronquiectasia (COHEN & SAHN, 1999).

A relação temporal entre bronquiectasia e AR está bem debatida, mas algumas explicações têm sido propostas para explicar esta associação. Como a maioria das manifestações pleuropulmonares da AR, as bronquiectasias podem preceder ou desenvolver-se após o início da AR (REID, 1950; BAMJI & COOKE, 1985; Mc MAHON *et al.*, 1993). No grupo anterior, evidências prévias de infecção brônquica e/ou supuração brônquica crônica têm levado à hipótese de que infecção bacteriana crônica exerce um papel importante em desencadear uma reação imune levando ao envolvimento articular. Esta hipótese se baseia no desenvolvimento de AR em um grupo de jovens pacientes que apresentavam bronquiectasias. O intervalo entre a bronquiectasia e o início da AR variou de 1 a 34 anos (média de 19 anos) na série de SOLANKI & NEVILLE e uma média de 36,5 anos em homens e 28,5 anos em mulheres na série de WALKER. Entretanto, não há evidências de que pacientes com bronquiectasia preexistente tenham AR mais severa do que aqueles sem bronquiectasia. Se a infecção pulmonar é causalmente relacionada ao início da AR, é provável que ocorra pela exposição a níveis de estímulos antigênicos bacterianos que desencadeiam a doença em indivíduos geneticamente predispostos (COHEN & SAHN, 1999).

Ao contrário, tem sido sugerido que alguns fatores relacionados a AR ou a seu tratamento podem aumentar a incidência de infecções respiratórias e explicar a apresentação demorada de bronquiectasia em pacientes com AR estabelecida. Apesar de

estudos *in vitro* mostrarem diminuição da quimiotaxia ou defeitos na atividade bactericida dos monócitos na AR, dois estudos recentes não mostraram frequência aumentada de infecção quando os reumatóides são comparados com grupos controles com osteoartrite ou outra DDTC. Devido à possível influência das drogas anti-reumáticas sobre os pulmões, tem sido relatado que os corticosteróides isolados podem contribuir para o desenvolvimento de bronquiectasias pelo aumento do risco de infecção e/ou inibição da cicatrização da parede brônquica após infecção. Das drogas modificadoras de doença, apenas o methotrexate mostrou-se associado com um aumento de incidência de infecções oportunistas envolvendo o pulmão; entretanto, a maioria dos pacientes usava, também, corticosteróide. Assim, um efeito imunossupressor adicional pode ter contribuído com o aumento da incidência dessas infecções (COHEN & SAHN, 1999).

Outra possibilidade é que AR e bronquiectasia tenham uma predisposição genética comum (COHEN & SAHN, 1999).

Como estabelecido previamente, não há evidências de que pacientes com bronquiectasia preexistente tenham AR mais severa do que aqueles sem bronquiectasias; entretanto, há uma diminuição da sobrevida em pacientes que possuem as duas patologias. SWINSON *et al.* (1997) demonstraram que pacientes com AR e bronquiectasia apresentavam uma probabilidade 7,3 vezes maior de morrer durante um período de 5 anos do que a população em geral, probabilidade 5 vezes maior do que aqueles que têm AR sem bronquiectasia e probabilidade 2,4 vezes maior de morrer do que aqueles que têm só bronquiectasia. Estas diferenças não foram atribuídas à idade, sexo, duração ou severidade da AR. Estes dados enfatizam a importância da bronquiectasia no prognóstico e manuseio da AR (COHEN & SAHN, 1999).

CORTET *et al.* (1995) realizaram um estudo para estabelecer a utilidade da TCAR de pulmão em pacientes com AR com e sem sintomas respiratórios. A anormalidade mais frequentemente detectada pela TCAR foi bronquiectasia ou bronquioloectasia, encontrada em 23 (30%) dos pacientes. Embora sete destes pacientes tivessem alterações pulmonares (faveolamento) consideradas sinais indiretos de fibrose pulmonar, os 16 pacientes restantes com anormalidades, incluíam 14 não fumantes; isto sugere que nem o fumo nem uma susceptibilidade aumentada a seus efeitos eram a causa principal de

desenvolvimento de bronquiectasia ou bronquioloectasia. Além disso, o estudo não mostrou bronquiectasia ou bronquioloectasia no grupo controle de não fumantes, entre os quais as anormalidades brônquicas consistiam unicamente de espessamento da parede brônquica que pode ser explicado pela exposição ocupacional a poluentes ou outros fatores ambientais.

MC DONAGH *et al.* (1994), usando TCAR, encontraram bronquiectasia em quatro de 20 pacientes com AR (20%), mas nenhum tinha sintomas clínicos de doença pulmonar intersticial.

Com base em testes de função pulmonar, tem sido observado que a doença das vias aéreas pode ser a forma mais comum de envolvimento pulmonar na AR; em outros pacientes têm sido relatados baixos valores de volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), VEF1/CVF e uma alta prevalência de reatividade brônquica a metacolina inalada. A explicação mais comum é que as bronquiectasias em pacientes reumatóides resultam de infecções freqüentes do trato respiratório. A localização predominante das bronquiectasias ou bronquioloectasias nas regiões inferiores dos pulmões apoiam esta hipótese. Além disso, sugere-se que a deficiência de α -1 antitripsina aumenta o risco de envolvimento pulmonar na AR (CORTET *et al.*, 1995).

AR e bronquiectasia podem também compartilhar uma predisposição genética. HILLARBY *et al.* (1993) mostraram uma associação do HLA-DR4 em pacientes com AR e bronquiectasias e um leve aumento de HLA-DR1, que não foi estatisticamente significativa (COHEN & SAHN, 1999).

1.2.7. Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada

O termo BOOP, inicialmente usado para um tipo específico de pneumonia de etiologia desconhecida, refere-se a um quadro clínico e histológico que afeta com igual freqüência tanto a mulher quanto o homem na população em geral. O quadro clínico é inespecífico e inclui tosse, dispnéia e estertores pulmonares. É precedida por uma síndrome febril em 30% dos casos e a duração de doença é menor que 3 meses na maioria dos

pacientes. Nos pacientes com BOOP, a radiografia de tórax é inespecífica e pode mostrar um padrão periférico desigual, acinar ou linear. As provas de função pulmonar mostram um padrão restritivo e uma diminuição de DLCO. O lavado broncoalveolar pode mostrar uma alveolite linfocítica. A VHS é acelerada. Como o perfil clínico da BOOP não é específico, deve-se excluir infecção. O diagnóstico clínico de BOOP é confirmado pelos achados histológicos de bronquiolite proliferativa que pode ser uma doença idiopática ou estar associada a outras patologias (ANAYA *et al.*, 1995).

Os achados histopatológicos característicos são aqueles de brotos de tecido de granulação estendendo-se proximalmente aos ductos alveolares, associados à inflamação das paredes alveolares e uma quantidade variável de fibrose (WADSWORTH & HANSELL, 1999).

Há vários casos de BOOP associadas à AR. Ao mesmo tempo que os aspectos clínicos e histológicos são semelhantes às características descritas acima, BOOP associada à AR parece afetar mais as mulheres. A média de idade é de 56 anos, variando de 45 a 75 anos. Usualmente a doença articular precede BOOP, mas em alguns casos ocorre simultaneamente (ANAYA *et al.*, 1995).

A radiografia de tórax mostra opacidades bilaterais, desiguais, periféricas, alvéolo-acinares ou lineares, mal definidas. Além disso, a TCAR demonstra opacidade em vidro fosco e pequenas opacidades nodulares em distribuição peri-brônquica ou peri-bronquiolar, e espessamento da parede brônquica. Como infecção deve ser excluída, freqüentemente se usa antibiótico de forma empírica. Há boa resposta e bom prognóstico com corticosteróides (ROCKALL *et al.*, 2001).

1.2.8. Bronquiolite obliterante

A associação de BO e AR foi inicialmente feita por GEDDES *et al.* (1977) em seis pacientes que tinham evidências patológicas de bronquiolite. Embora três destes pacientes tivessem sido tratados com penicilamina, somente um de seis pacientes na série de BEGIN *et al.* (1982) tinha recebido penicilamina. Histologicamente, estes autores

encontraram um intenso infiltrado inflamatório de linfócitos e células plasmáticas dentro e ao redor das paredes bronquiolares e em algumas circunstâncias completa obliteração fibrótica do lúmen das vias aéreas (HELMERS *et al.*, 1991).

BO ocorre na AR como parte da doença ou relacionada ao seu tratamento, principalmente com penicilamina. Usualmente afeta mulheres com AR bem estabelecida e fator reumatóide positivo, as quais apresentam tosse seca e dispnéia rapidamente progressiva. Há redução dos ruídos respiratórios e leves estertores basais. A apresentação da BO é aguda. A radiografia de tórax pode ser normal ou mostrar hiperinsuflação e, menos freqüentemente, doença intersticial incompleta. As provas funcionais respiratórias geralmente mostram obstrução, sem uma diminuição da DLCO, mas uma minoria dos pacientes pode mostrar evidências de um processo restritivo ou doença mista obstrutiva e restritiva (ANAYA *et al.*, 1995).

A maioria dos pacientes com AR e BO recebia penicilamina quando BO foi diagnosticada. Entretanto, outras drogas, principalmente ouro intramuscular, têm sido incriminadas. A síndrome clínica da BO tem sido descrita em outras entidades clínicas e em doenças idiopáticas. O prognóstico para pacientes com BO é pobre: portanto, a terapia deve ser agressiva e inclui terapia com corticosteróides em conjunto com o uso de azatioprina ou ciclofosfamida, que tem sido eficaz em alguns casos (ANAYA *et al.*, 1995).

Na TCAR surgem áreas de atenuação diminuída, que são mais bem visualizadas nos filmes expirados, e que são causadas por ar bloqueado nos alvéolos distais por bronquíolos obstruídos ou estreitados. É provável que vasoconstricção reflexa, secundária a hipóxia local ao redor do ar estagnado, contribua para diminuir esta atenuação. Outros aspectos que podem estar presentes são pequenas opacificações ramificadas na periferia dos pulmões atribuídas a tamponamento bronquilar das vias aéreas mais proximais como resultado do desenvolvimento de bronquiectasias secundárias (HACKING & FLOWER, 1995).

1.2.9. Granulomatose broncocêntrica

Granulomatose broncocêntrica é uma inflamação granulomatosa das vias aéreas, usualmente associada com asma e *Aspergillus* e, raramente, com AR. Apresenta-se com dispnéia, hemoptise, tosse e dor torácica. Radiografias de tórax revelam nódulos uni ou bilaterais, medindo vários centímetros, possivelmente com cavitação, que na tomografia computadorizada são de distribuição broncocêntrica. Histologicamente o aspecto é similar aos nódulos reumatóides. Os nódulos podem permanecer estáveis ou resolver com esteróides (ROCKALL *et al.*, 2001).

1.2.10. Bronquiolite folicular

Bronquiolite folicular é uma manifestação pulmonar incomum da AR. Histologicamente, folículos de hiperplasia linfóide se desenvolvem ao longo dos canais linfáticos e as pequenas vias aéreas são comprimidas por estes folículos. Um padrão restritivo pode ser observado nos testes de função pulmonar, mas a correlação clínica desta entidade não está ainda bem conhecida (HOWLING *et al.*, 1999).

A radiografia simples de tórax da bronquiolite folicular apresenta um padrão nodular e ocasionalmente espessamento da parede brônquica. Estas aparências não são específicas e freqüentemente dificultam a distinção de outras causas de doença intersticial difusa. HAYAKAWA *et al.* (1996) descreveram a aparência na TCAR da bronquiolite folicular em pacientes com AR e a correlação histológica; nódulos centrolobulares e estruturas ramificadas com espessamento da parede brônquica foram achados comuns. Ainda não está claro se dilatação brônquica e espessamento são conseqüências diretas da bronquiolite folicular ou resultam da doença auto-imune antecedente (WADSWORTH & HANSELL, 1999).

1.2.11. Vasculite pulmonar / hipertensão

A vasculite pulmonar, raramente vista na AR, pode ocorrer em um processo vasculítico sistêmico com envolvimento cutâneo e renal e, menos comumente, isoladamente nos pulmões. A histologia demonstra vasculite necrotizante afetando artérias de pequeno a médio calibre ou, raramente, uma capilarite necrotizante com depósitos de imunocomplexos (ROCKALL *et al.*, 2001).

O paciente apresenta dispnéia, tosse, ocasionalmente hemoptise ou insuficiência respiratória aguda. A radiografia de tórax pode ser normal, demonstrar opacidades intersticiais ou sinais de hipertensão pulmonar (alargamento dos vasos pulmonares centrais com ausência na periferia). Em raros casos de hemorragia alveolar difusa, pode-se ver opacificações alveolares focais ou difusas (ROCKALL *et al.*, 2001).

A causa mais comum de hipertensão pulmonar em pacientes com AR é a doença pulmonar intersticial. Em alguns pacientes, a doença está primariamente na vasculatura. Quando não está presente doença intersticial, a patologia pulmonar é virtualmente idêntica à da hipertensão pulmonar idiopática, com exceção da arterite subjacente. Nenhuma terapêutica tem conseguido alterar a história natural da doença (HELMERS *et al.*, 1991).

1.2.12. Doença pulmonar induzida por drogas

Doença pulmonar também pode ser observada como um evento tóxico conseqüente ao tratamento da AR, incluindo methotrexate (MTX), penicilamina e ouro (ANAYA *et al.*, 1995).

A prevalência relatada de pneumonite por MTX varia de 3,1% a 5% (WADSWORTH & HANSELL, 1999).

Pacientes com doença pulmonar pré-existente ou concomitante (tais como doença pulmonar intersticial ou asma), idosos, diabetes e fumo aumentam o risco de pneumonite por MTX. ALARCÓN *et al.* (1997) realizaram um estudo e identificaram como fatores de risco, além dos citados, uso prévio de drogas modificadoras de doença (DMARDs), nível baixo de albumina sérica, e, em menor extensão, ocupação e número de manifestações extrarticulares da AR, parecendo ser o Diabetes mellitus o fator de risco mais significativo.

Embora o MTX não seja absolutamente contra-indicado nos pacientes reumatóides com doença pulmonar pré-existente, recomenda-se estudá-los previamente através de provas funcionais e radiografias de tórax e seguimento clínico. A apresentação pode ser subaguda, com dispnéia, tosse seca, febre, mal estar e ocasionalmente dor torácica, com hipóxia (ANAYA *et al.*, 1995).

A pneumonite relacionada ao MTX manifesta-se, usualmente, como um infiltrado intersticial difuso bilateral inespecífico na radiografia de tórax, que pode inicialmente estar confinado aos lobos inferiores. Linfadenopatia e derrame pleural podem sugerir o diagnóstico. A TC demonstra opacidades em vidro fosco e linhas septais, análoga à pneumonite de hipersensibilidade (St CLAIR *et al.*, 1985)

O lavado broncoalveolar exclui infecção, particularmente pneumonia por *Pneumocystis carinii*, que tem aspectos clínicos e radiológicos semelhantes e pode complicar terapia com baixas doses de methotrexate (ANAYA *et al.*, 1995).

A doença pulmonar induzida pelo ouro, usualmente uma pneumonite intersticial, tem sido relatada raramente e é de difícil diagnóstico. Um total de 140 casos relatados foram revisados para avaliar aspectos que ajudariam a diferenciar doença pulmonar intersticial induzida pelo ouro daquela relacionada à AR e alguns aspectos são a preponderância feminina (6:1), baixos títulos de fator reumatóide, ausência de nódulo subcutâneo e baqueteamento digital e presença de febre e rash cutâneo. Os sintomas presentes foram dispnéia, tosse seca, febre e ocasionalmente, cianose (ROCKALL *et al.*, 2001).

A radiografia de tórax mostra infiltrado intersticial difuso com uma predominância basal em somente 3,1% dos casos. Consolidação e fibrose têm sido descritas na TCAR na doença pulmonar induzida pelo ouro e o achado de opacidades alveolares ao longo dos feixes broncovasculares, provavelmente representando pneumonia organizada broncocêntrica, pode ser útil na diferenciação de doença intersticial causada pela AR (WADSWORTH & HANSELL, 1999).

Penicilamina pode causar bronquiolite obliterante; methotrexate pode causar uma pneumonia que produz um padrão em vidro fosco à TCAR e o ouro pode produzir tanto consolidação quanto fibrose. A resolução destas alterações usualmente ocorre após descontinuação da droga (HACKING & FLOWER, 1995).

1.3. ESCLEROSE SISTÊMICA

A ES é uma doença que se caracteriza pelo desenvolvimento de fibrose e espessamento da pele. Contudo, o envolvimento orgânico interno é o elemento que determina maior gravidade e mesmo mortalidade nesta enfermidade. Apresenta formas clínicas com morbidade e mortalidade distintas. A ES difusa é a forma clínica que mais freqüentemente acomete o parênquima pulmonar, principalmente pacientes que apresentam o anticorpo anti-DNA topoisomerase, e pode determinar oclusão vascular, fibrose e inflamação alveolar (PINEDA MORÁN, 1985).

As alterações pulmonares da ES foram citadas pela primeira vez em 1870 por DAY, que descreveu um caso de ES acompanhado de dispnéia e crepitação basal. O reconhecimento pulmonar na ES só veio a ocorrer, no entanto, em 1891, quando FINLAY descreveu a fibrose pulmonar cística em dois casos diagnosticados da doença (MIGUEZ, 1983).

O envolvimento pulmonar (Tabela III) ocorre em 75% dos pacientes com ES, sendo a principal causa de óbito e o marcador mais significativo de morbidade nessa doença. O comprometimento do pulmão tende a ocorrer precocemente e, assim como ocorre em outros órgãos, decorre de alterações vaso-oclusivas características e depósito exuberante de matriz extracelular no parênquima (KLUMB e cols., 1999).

Tabela III. Manifestações pulmonares da Esclerose Sistêmica

Fibrose intersticial
Dilatação esofageana / pneumonia por aspiração
Hipertensão pulmonar
Infecção
Linfadenopatia mediastinal
Espessamento pleural
Derrame pleural e pericárdico
Hemorragia alveolar difusa

(ROCKALL *et al.*, 2001)

1.3.1. Fibrose intersticial

A ES é freqüentemente complicada por doença pulmonar intersticial que, embora idêntica à fibrose pulmonar idiopática no aspecto fisiológico e patológico, tem um melhor prognóstico do que a fibrose pulmonar idiopática (CHAN *et al.*, 1997).

A fibrose pulmonar na ES não difere da de outras enfermidades intersticiais difusas. Clinicamente se manifesta por dispnéia de esforço, progressiva, tosse seca, e estertores nas bases (GRISANTI & VICENCIO, 1988).

Os sintomas pulmonares iniciais, radiografia de tórax ou testes de função pulmonar não predizem o curso do comprometimento pulmonar na ES, que pode ser heterogêneo. Entretanto, uma vez a doença pulmonar intersticial esteja instalada, um declínio gradual por muitos anos é típico. Envolvimento vascular periférico, ulcerações, fenômeno de Raynaud severo e uma história de fumo têm sido associados com um declínio mais rápido na DLCO e uma maior probabilidade de desenvolvimento de hipertensão pulmonar (LYNCH III *et al.*, 1992).

A radiografia de tórax pode mostrar imagens lineares, reticulares ou reticulo-nodulares e, em casos mais avançados, aspecto em favo de mel, de predomínio basal, porém distribuídas em ambos os campos. Radiografia de tórax convencional não é tão sensível quanto a TCAR. A TCAR é freqüentemente anormal mesmo quando a radiografia de tórax é normal, tornando-se o exame preferido para diagnóstico precoce. Nos pacientes com estas manifestações clínico-radiológicas, o estudo funcional demonstra um padrão do tipo restritivo, com diminuição dos volumes pulmonares, hipoxemia de repouso que se acentua com o exercício e diminuição da capacidade de difusão, que é o índice funcional que se altera mais precocemente (SILVER, 1996).

A avaliação clínico-radiológica e funcional permite apreciar a magnitude do dano intersticial definitivo produzido no pulmão, porém não revela informações sobre a etapa evolutiva em que se encontra a doença. Recentemente se tornou evidente que no comprometimento pulmonar da ES, assim como no de outras doenças intersticiais que afetam este órgão, há uma etapa de inflamação ativa (alveolite) que precede a fibrose. A atividade inflamatória pode ser avaliada com o estudo das células e dos mediadores ou enzimas colhidos pelo lavado broncoalveolar e com a cintilografia com gálio. As duas

técnicas são suficientemente sensíveis e específicas para quantificar a descamação celular característica da alveolite na ES. Quando aplicados em forma prospectiva permitem diagnosticar precocemente o dano pulmonar, antes de manifestações clínicas ou radiológicas, o que eventualmente facilitaria modificar seu curso com o tratamento (GRISANTI & VICENCIO, 1988; LINCH III *et al.*, 1992).

Os achados histopatológicos de fibrose pulmonar associada com ES e alveolite fibrosante idiopática parecem ser idênticos. A principal diferença entre alveolite fibrosante idiopática e a alveolite da ES é o maior envolvimento das regiões superiores, na TC, no paciente com alveolite idiopática, independente da extensão da doença. Este achado é funcionalmente irrelevante e não está diretamente ligado às diferenças na taxa de progressão entre as duas doenças, quando julgado pela sobrevida (CHAN *et al.*, 1997).

Entretanto, tem sido sugerido que pacientes com alveolite fibrosante idiopática e alveolite fibrosante associada à ES têm um prognóstico diferente. Em um estudo de 273 pacientes com alveolite fibrosante idiopática (AFI) ou alveolite fibrosante associada a ES (AFESc), a sobrevida após 5 anos do início de dispnéia foi de 50% naqueles com AFI e 86% naqueles com AFESc (WELLS *et al.*, 1995).

A análise das células do lavado broncoalveolar na ES mostra um tipo diferente de alveolite com predominância de granulócitos, principalmente neutrófilos e/ou linfócitos. Um perfil celular anormal no lavado broncoalveolar (LBA) pode ser o único marcador de envolvimento pulmonar na ES, antes que apareçam alterações clínicas, radiográficas e funcionais da doença pulmonar (MANGANELLI *et al.*, 1997).

BOLSTER *et al.* (1997) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a concentração de várias citocinas no lavado broncoalveolar de pacientes com ES e avaliar se a expressão exagerada de certas citocinas está associada com a presença de alveolite, tendo encontrado níveis significativamente elevados de TNF α , IL-8 e MIP-1 α em pacientes com alveolite comparados com indivíduos normais. No entanto, o papel de muitas destas citocinas na patogênese da doença pulmonar intersticial esclerodérmica permanecia especulativo.

Um valor prognóstico importante tem sido dado pelo lavado broncoalveolar. Baseado nele, WHITE *et al.* (2000) mostraram que evidências de alveolite podem identificar pacientes antes que tenham desenvolvido doença pulmonar extensa, assim recomendando intervenção precoce; os resultados corroboram, também, evidências anteriores de que a ciclofosfamida é uma terapia eficaz em tais pacientes de risco.

Fatores prognósticos para evolução pobre da doença pulmonar incluem: sexo masculino, presença de envolvimento pulmonar precoce na doença, fenômeno de Raynaud severo e fumo. A presença de anticorpo anti-centrômero é inversamente correlacionada com a presença de doença pulmonar restritiva grave (STEEN *et al.*, 1994).

Existem poucos dados sobre a relação entre envolvimento pulmonar e extrapulmonar na ES, e não tem sido bem estabelecida a relação entre extensão e severidade do envolvimento cutâneo e doença pulmonar intersticial em pacientes com ES. MORELLI *et al.* (1997) investigaram a relação entre envolvimento cutâneo e pulmonar em uma série de pacientes afetados pela ES e não observaram correlação significativa entre o escore cutâneo e o grau de fibrose pulmonar, valor da pressão sistólica da artéria pulmonar, volume pulmonar ou DLCO.

1.3.2. Dilatação esofageana / pneumonia por aspiração

O envolvimento esofágico é freqüente na ES, ocorrendo em 50 a 90% dos pacientes e se caracteriza por diminuição da pressão do esfíncter inferior do esôfago e disfunção da atividade motora dos músculos lisos (isto é, ondas pressóricas incoordenadas e peristalse diminuída ou ausente) e predisposição a refluxo gastroesofágico prolongado (MARIE *et al.*, 2001).

Recentemente, alguns autores sugeriram que o refluxo gastroesofágico pode ser um dos fatores desencadeantes de uma variedade de desordens respiratórias, entre elas, asma, bronquiectasia e pneumonia aguda recorrente. Eles acreditam que microaspirações do conteúdo gástrico para os pulmões seria um forte mecanismo indutor de lesão parenquimatosa pulmonar. Igualmente, distúrbios motores esofágicos também têm sido incriminados como favorecedores de doença pulmonar intersticial (MARIE *et al.*, 2001).

Dilatação esofageana é demonstrada por TC em 80% dos pacientes com doença pulmonar intersticial. A dilatação esofageana e a alteração da motilidade predispõem a pneumonia por aspiração e bronquiolite. A dilatação esofageana é útil para o diagnóstico, já que os sinais de fibrose intersticial são indistinguíveis de alveolite fibrosante idiopática. Pneumonia por aspiração parece ser uma grave complicação pulmonar em pacientes com ES, polimiosite, e dermatomiosite, sendo uma causa importante de morbidade nestes pacientes (FRANQUET, 2001).

Na tomografia computadorizada de alta resolução, bronquiolite por aspiração pode ser diagnosticada pela presença de bronquíolos distendidos com ar ou muco. Áreas irregulares de consolidação também podem ser observadas em associação com bronquiolite causado pelo extravasamento transbrônquico de material aspirado para dentro dos espaços alveolares peribrônquicos (FRANQUET, 2001).

1.3.3. Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) pode ocorrer como processo primário ou secundário a doença pulmonar intersticial. É encontrada em 35 a 80% dos pacientes com ES, dependendo do método de detecção e da população estudada; encontra-se hipertensão pulmonar severa com cor pulmonale em aproximadamente 10% dos casos de ES e quase exclusivamente na variedade CREST (GRISANTI & VICENCIO, 1988).

Geralmente aparece várias décadas após o começo do fenômeno de Raynaud, com uma média de sobrevida de aproximadamente 2 anos desde suas primeiras manifestações, o que demonstra sua gravidade (GRISANTI & VICENCIO, 1988).

As implicações prognósticas para hipertensão pulmonar de média intensidade não são conhecidas. A anormalidade fisiológica mais comum é a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Uma diminuição isolada em DLCO (< 55%) está associada com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes com ES limitada (SILVER, 1996).

Vasoespasma pulmonar pode ser importante na patogênese de DLCO e da hipertensão pulmonar na ES. O fenômeno de Raynaud ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes esclerodérmicos e em, virtualmente, todos aqueles com esclerose cutânea limitada e HP (EMMANUEL *et al.*, 1976).

Dentre as causas secundárias de HP na ES inclui-se doença cardíaca e, mais comumente, fibrose intersticial. HP devido a fibrose parenquimatosa pulmonar pode ocorrer tanto em pacientes com ES cutânea limitada quanto difusa. Doença pulmonar causa compressão e obliteração dos pequenos vasos pulmonares, resultando em diminuição do volume sanguíneo pulmonar. Existe uma relação linear entre volume sanguíneo pulmonar e capacidade vital. Uma capacidade vital diminuída e volume sanguíneo vascular pulmonar resultam em uma resistência vascular pulmonar aumentada e, assim, em HP (ENSON *et al.*, 1975).

O sintoma mais comum em pacientes esclerodérmicos com HP, quando isolada, é dispnéia, embora mais de 1/3 possa ser assintomático. Quase todos os pacientes têm fenômeno de Raynaud, sendo que um trabalho mostrou que 100% dos pacientes com ES cutânea limitada e HP isolada tinham fenômeno de Raynaud como manifestação inicial (SILVER, 1996).

A semiologia cardíaca, com um aumento do componente pulmonar da 2ª bulha e os sinais posteriores de insuficiência cardíaca direita, podem apresentar na ausência ou presença de mínimos sinais de fibrose à radiografia de tórax. A capacidade de difusão é extremamente baixa nestes casos, devido ao espessamento das paredes dos pequenos vasos sanguíneos pulmonares (GRISANTI & VICENCIO, 1988).

As alterações radiográficas incluem pequenas opacidades basais irregulares e sua presença correlaciona-se com uma resistência vascular pulmonar elevada.

A análise ecocardiográfica de pacientes com HP documentada por cateterismo cardíaco pode mostrar as seguintes anormalidades: aumento ventricular direito, hipertrofia septal assimétrica, movimento septal paradoxal e sinais de hipertensão pulmonar. Um terço dos pacientes nos quais a válvula pulmonar é bem visualizada terá hipertensão pulmonar.

Evidências ecocardiográficas de dilatação ventricular direita sugerem a presença de HP, embora a ausência de dilatação não exclua pressão pulmonar elevada. A ecocardiografia é o método não invasivo mais efetivo para detectar HP moderada a severa, mas pode não ser sensível para alterações precoces (SILVER, 1996).

A anormalidade dos testes de função pulmonar mais comum é a redução da DLCO. Uma DLCO menor que 43% tem uma sensibilidade de 87% para predizer HP e combinando este nível de DLCO com a presença de radiografia de tórax anormal (uma artéria pulmonar direita alargada) e um eletrocardiograma anormal (bloqueio de ramo direito, hipertrofia ventricular direita ou aumento do átrio direito) permitem identificação de 75% dos pacientes com hipertensão pulmonar (SILVER, 1996).

1.3.4. Linfadenopatia mediastinal

Recentemente, linfadenopatia mediastinal – não detectada pela radiografia simples de tórax mas visível na TC – foi descrita em pacientes com uma grande variedade de doenças pulmonares intersticiais, incluindo ES.

WECHSLER *et al.* (1996) observaram que a frequência de linfadenopatia é maior entre aqueles pacientes com ES difusa porque estes pacientes têm também uma maior frequência de doença intersticial. O desenvolvimento de linfadenopatia em pacientes com doença pulmonar intersticial crônica pode ser devido a uma resposta inflamatória equivocada. Foi sugerido que a causa da linfadenopatia era hiperplasia linfóide associada com um processo inflamatório crônico. WARRICK *et al.* (1991) postularam que citocinas tais como a interleucina-1 liberadas pelos macrófagos alveolares ativados podem facilitar a expansão da população de linfócitos no tecido linfóide próximo, resultando em hiperplasia linfóide.

No estudo de WECHSLER *et al.* (1996), a biópsia de linfonodos de quatro pacientes com ES revelou granulomas não caseosos. Estes pacientes tinham tido ataque agudo de febre, perda de peso inexplicável e/ou piora dos sintomas respiratórios. Os níveis da enzima conversora de angiotensina eram elevados nos quatro pacientes. Todos eles

tinham um diagnóstico de ES e sarcoidose. Portanto, os autores sugerem que ES pode estar associada com uma reação granulomatosa ou talvez anormalidades imunológicas nestes pacientes fazendo-os mais propensos a desenvolver doenças granulomatosas não caseosas tais como a sarcoidose.

Os autores concluíram que a linfadenopatia é prevalente em pacientes com ES e doença pulmonar intersticial apesar do subtipo clínico ou do padrão intersticial, embora seu estudo sugira que a frequência de linfadenopatia seja maior entre pacientes com ES difusa porque estes pacientes têm uma frequência maior de doença intersticial (WECHSLER *et al.*, 1996).

1.3.5. Espessamento / derrame pleural

Existem poucas descrições radiográficas de doença pleural, no entanto REMY-JARDIN *et al.* (1993) confirmaram alta frequência deste envolvimento na ES, variando de 70 a 86% em estudos de autópsia.

Os três achados principais encontrados em TC, neste estudo, foram: micronódulos e pseudoplasas subpleurais visto em 87% dos pacientes, mas também um espessamento pleural difuso, detectado em 1/3 dos casos. Micronódulos subpleurais podem refletir envolvimento pulmonar da interface parênquima-pleural, como pequenos conjuntos linfóides adjacentes à pleura têm sido observados em biópsias de lobos inferiores de pacientes com ES. Embora o espessamento pleural difuso seja comum em autópsia, não havia sido previamente como achado de TC. Os autores observaram que o espessamento pleural difuso era sempre observado com anormalidades pulmonares, variando de infiltração mínima a alterações fibróticas (REMY-JARDIN *et al.*, 1993).

THOMPSON & POPE (1998) relataram o caso de dois pacientes com ES, e nenhuma outra manifestação de outra doença do tecido conectivo, que tinham significante derrame pleural e/ou pericárdico. Estes derrames ocorreram na ausência de doença pulmonar intersticial óbvia ou insuficiência cardíaca congestiva e eram exsudatos.

Derrame pleural ocorre raramente na ES. Serosite auto-imune é a possível etiologia destes raros casos isolados de derrame pleural como oposição a fibrose pleura, contudo ainda não está bem determinado (THOMPSON & POPE, 1998).

Derrame pleural é incomum na ES na ausência clínica de insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar intersticial mas tem sido relatado em 15% dos pacientes com síndrome de superposição e ES. Entretanto, os autores observaram alguns pacientes de sua população de esclerodérmicos com derrame pleural significativo que não foi explicado por outras etiologias. Eles supuseram que o derrame pleural pode ser mais comum do que relatado na literatura e ser mais prevalente em pacientes com doença difusa comparada com doença limitada; no entanto, testando esta hipótese e excluindo os casos índices, o estudo prospectivo de caso-controle encontrou a presença de derrame pleural apenas em um dos 37 pacientes estudados, o que é consistente com a literatura prévia (THOMPSON & POPE, 1998).

Espessamento pleural ocorre em 20% das TCAR (ROCKALL *et al.*, 2001).

Derrames pericárdicos podem ocorrer na ES sem evidências clínicas de disfunção cardíaca e são mais comuns na forma difusa (THOMPSON & POPE, 1998).

1.3.6. Bronquiectasia

ANDONOPOULOS *et al.* (2001) realizaram um estudo após a constatação da presença de bronquiectasias em pacientes com ES, detectadas pela TCAR, estimulados principalmente pelo fato de compêndios de reumatologia e pneumologia não incluírem bronquiectasias nas manifestações de ES ou ES na lista de condições associadas com bronquiectasias. Seus resultados mostraram que bronquiectasia cilíndrica é um achado comum em pulmões afetados por ES. As lesões são localizadas predominantemente nos lobos inferiores e não produzem os sintomas clássicos de bronquiectasias, tais como expectoração excessiva e hemoptise. A possibilidade de infecção contribuindo para a bronquiectasia nos pacientes dos autores citados, especialmente por pneumonia por aspiração (não rara na ES), é também possível, principalmente em alguns pacientes com bronquiectasias localizadas em quem não foi detectado fibrose. Entretanto, a bronquiectasia

nestes pacientes não foi um achado passageiro; a maioria deles teve seguimento com TCAR e o processo manteve-se estável ou progressivo.

As doenças difusas do tecido conjuntivo são doenças de alta prevalência no setor de Reumatologia do Serviço de Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas. No ano de 1999, de aproximadamente 537 pacientes internados, 14,5% eram portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo, na seguinte ordem decrescente: lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose sistêmica, espondilite anquilosante, doença mista do tecido conjuntivo e dermatomiosite.

No entanto, não existem em nosso Estado estudo mostrando as características epidemiológicas destes pacientes nem sobre as manifestações respiratórias por eles apresentadas. Pretendemos também desmistificar o dito de que doentes reumáticos só apresentam dores articulares e não necessitam internação, assim como tornar evidente o fato de que a Reumatologia é uma especialidade múltipla, com doenças com aspectos multivariados e multissistêmicos.

Mais ainda, mostrar, principalmente aos estudantes do curso de Medicina, que o comprometimento pulmonar é maior e mais grave do que era relatado anteriormente na maioria dos compêndios, devendo-se investigar tanto os pacientes sintomáticos respiratórios quanto os assintomáticos, com a finalidade de detectar precocemente as lesões pulmonares, e não somente quando estiverem instaladas, quando ocorre pouca ou nenhuma resposta terapêutica.



2. OBJETIVOS

1. Identificar as doenças difusas do tecido conjuntivo mais freqüentes e realizar estudo clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo matriculados no setor de Reumatologia (Clínica Médica), do Hospital Getúlio Vargas, em Teresina/PI, no período de um ano;
2. Identificar e quantificar o comprometimento pulmonar em pacientes portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo através de provas de função pulmonar e estudo radiológico simples de tórax e tomografia computadorizada de tórax, correlacionando os achados clínicos com as alterações de função pulmonar e com os padrões radiológicos;
3. Relacionar as alterações clínicas, radiológicas e da função pulmonar nos grupos de pacientes sintomáticos e assintomáticos



3. METODOLOGIA

Estudo descritivo, prospectivo, de pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide e Esclerose Sistêmica, realizado no Serviço de Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas, hospital auxiliar de ensino da Universidade Federal do Piauí, no período de janeiro de 2000 a julho de 2001.

O estudo foi realizado seguindo as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos contidas na resolução nº. 196 / 96 e 251 / 97 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, que se manifestou favorável através de parecer. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado, antes de aderirem ao estudo (formulário anexo).

3.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES

3.1.1. Critérios de inclusão

- a) Os pacientes foram selecionados através de anamnese, exame físico e exames laboratoriais específicos para cada patologia;
- b) Foram adotados os critérios classificatórios da American Rheumatism Association (ARA) no Lupus Eritematoso Sistêmico (TAN *et al.*, 1982; HOCHBERG, 1997), Artrite Reumatóide (ARNETT *et al.*, 1988) e Esclerose Sistêmica (LE ROY *et al.*, 1988) para selecionar as amostras.
- c) Os pacientes selecionados foram submetidos a:
 - avaliação epidemiológica, incluindo dados sobre idade, sexo, cor, profissão atual e anterior, procedência, grau de instrução, renda familiar;
 - avaliação reumatológica, constando de interrogatório sobre história de fenômeno de Raynaud, presença ou não de lesão em asa de borboleta (vespertílio), alopecia, lesões cutâneas, trombose, tempo de evolução do quadro clínico;

responderam a um questionário modificado da American Thoracic Society Respiration (COMSTOCK *et al.*, 1979) relativo a sintomatologia respiratória, tosse, dispnéia, produção de esputo, dor torácica, fatores de risco para doenças pulmonares tais como fumo, ocupação e uso de medicações;

realizaram exames radiológicos de tórax (radiografia simples e tomografia computadorizada de alta resolução) e provas funcionais respiratórias.

- d) As radiografias simples de tórax foram realizadas no Serviço de Radiologia do Hospital Getúlio Vargas, com aparelho marca VMI, modelo Pulsar 500 SR – 500 mA, 150 kV, com mesa basculante com seriógrafo e intensificador de imagens, todas analisadas pelo mesmo médico radiologista, que desconhecia as patologias dos pacientes e, posteriormente, por outro médico radiologista que ignorava os diagnósticos e os laudos anteriores. As seguintes anormalidades foram classificadas como ausentes ou presentes: atelectasia (incluindo também diminuição de expansibilidade pulmonar), bronquiectasia (compreendendo também lesões císticas), nódulo, pleurisia (incluindo espessamento e derrame pleural), pneumonite (englobando também infiltrado parenquimatoso), pericardite e fibrose pulmonar.
- e) As tomografias computadorizadas de alta resolução foram realizadas na Clínica Lucídio Portella com o aparelho Toshiba X Vision GX, helicoidal, com tempo de corte de 1 segundo, usando FOV médio, corte de 2mm com espessamento de 10mm, 120 kV, 180 mAs, reconstrução com filtro de alta resolução, dos ápices para as bases. Todas foram avaliadas por dois médicos radiologistas, que desconheciam as patologias dos pacientes e os laudos anteriores. Cada um dos achados foi codificado como ausente ou presente: bronquiectasia (incluindo também cistos aéreos), fibrose (incluindo também faveolamento e lesão em vidro fosco), pleurite (incluindo

derrame, espessamento e fibrose pleural) pneumonite, pericardite (incluindo espessamento e derrame pericárdico), atelectasia pulmonar (incluindo redução de expansibilidade pulmonar).

- f) Todos os pacientes foram submetidos a exames espirométricos realizados no Sistema de Avaliação Pulmonar Beatrice – PC. Os exames foram sempre feitos por um mesmo técnico e os laudos elaborados por um mesmo médico pneumologista. Cada paciente era submetido a três curvas volume/tempo e os resultados só seriam aceitos se houvesse reprodutibilidade em pelo menos duas curvas. Os pacientes foram orientados a fazer uma inspiração máxima e, a seguir, uma expiração forçada até exalar o seu volume de reserva expiratória. Os valores obtidos eram integrados a um sistema de computação que comparava os resultados obtidos com os valores previstos para pacientes normais levando em consideração a idade, sexo e altura (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT). Os valores de referência foram os propostos por PEREIRA e cols. (1996). Até 12 horas antes da realização dos exames os pacientes não usaram drogas broncodilatadoras. O estudo da função pulmonar incluiu determinação da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), VEF1/CVF e FEF_{25-75%} (fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25 e 75% da curva de CVF). Os resultados foram classificados de acordo com o I Consenso Brasileiro sobre Espirometria, adotado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (J Pneumol 22(3) –mai-jun 1996).

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS FUNCIONAIS

Grau	CVF % do previsto	VEF1 % do previsto	VEF1/CVF % do previsto
Leve	79-60	75-60	75-60
Moderado	59-51	59-41	59-41
Grave	≤ 50	≤ 40	≤ 40

- g) As distintas variáveis serão cruzadas para serem apresentadas em tabelas expressas em números e percentuais e submetidas a testes estatísticos de associação.

3.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com diagnósticos não confirmados e aqueles com patologias pulmonares previamente conhecidas.

3.2. MÉTODO ESTATÍSTICO

A elaboração dos dados foi feita no programa EPIINFO 6.0.

A análise dos resultados é apresentada de modo descritivo utilizando os percentuais e através do teste estatístico χ^2 (Qui-quadrado) para tabela de contingência, tendo sido fixado em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade. O teste χ^2 de Yates foi utilizado para as situações onde as frequências observadas foram menores ou iguais a 5 (cinco).



4. RESULTADOS

Dos cento e dois pacientes estudados, 55 eram portadores de lupus eritematoso sistêmico, 35 portadores de artrite reumatóide e 12 portadores de esclerose sistêmica (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico.

Diagnóstico	n	%
Lupus eritematoso sistêmico (LES)	55	53,9
Artrite reumatóide (AR)	35	34,3
Esclerose sistêmica (ES)	12	11,8
Total	102	100,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí .Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Noventa pacientes eram do sexo feminino (Tabela 2) e a média de idade foi de 36,8 anos, variando de 15 a 78 anos. A demonstração da distribuição dos pacientes por faixa etária encontra-se na Tabela 3.

Tabela 2: Pacientes distribuídos segundo o diagnóstico e sexo.

Sexo	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	N	%
Feminino	53	96,4	27	77,1	10	83,3
Masculino	02	3,6	08	22,9	02	16,7
Total	55	100,0	35	100,0	12	100,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 3: Distribuição dos pacientes por faixa etária.

Idade (anos)	n	%
11-20	13	12,7
21-30	33	32,3
31-40	22	21,6
41-50	10	9,8
51-60	15	14,7
61-70	07	6,9
71-80	02	2,0
Total	102	100,00

Nota: Média=36,8; Mediana=31,5; Moda=27,0.

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica

Quanto à raça, encontrou-se 71,5% de não caucasóides (Tabela 4), 52,9% procediam do Estado do Piauí (Tabela 5), 61,8% estudaram até o primeiro grau completo (Tabela 6), a média de renda familiar era de 1,8 salários mínimos (Tabela 7). O tempo de evolução variou de 1 mês a 32 anos, com média de 5,9 anos (Tabela 8).

Tabela 4: Pacientes distribuídos quanto ao diagnóstico e a raça.

Raça	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Não caucasóides	36	65,5	26	74,3	11	91,7
Caucasóides	19	34,5	09	25,7	01	8,3
Total	55	100,0	35	100,0	12	100,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

$\chi^2=3.52$. $p>0.05$

Tabela 5: Pacientes distribuídos quanto ao diagnóstico e a procedência.

Procedência	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Piauí	31	56,4	18	51,4	05	41,7
Outros Estados	24	43,6	17	48,6	07	58,3
Total	55	100,00	35	100,00	12	100,00

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 6. Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico e o grau de instrução.

Grau de instrução	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Analfabeto	06	10,9	12	34,3	04	33,3
1º Grau	35	63,6	20	57,1	08	66,7
2º Grau	11	20,0	03	8,6	-	-
Profissionalizante	03	5,5	-	-	-	-
Total	55	100,0	35	100,0	12	100,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 7. Pacientes distribuídos segundo o diagnóstico e a renda familiar (salários-mínimos)*

Renda salarial	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
0.0 a 2.0 sm	39	79,6	24	82,8	08	88,9
2.1 a 4.0 sm	07	14,3	03	10,3	01	11,1
4.1 a 6.9 sm	03	6,1	02	6,9	-	-
Total	49	100,0	29	100,0	09	100,0

Nota: Média: 1.8sm; Mediana: 2.0sm; Moda: 1.0sm.

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica

(*) Pacientes que informaram a renda familiar.

Tabela 8. Pacientes distribuídos quanto ao tempo de evolução da doença.

Tempo de evolução (anos)	n	%
00-05	58	56.9
06-10	27	26.5
11-15	12	11.8
16-20	03	3.0
21-25	-	-
26-30	01	0.9
31-35	01	0.9
Total	102	100.0

Nota: Média=5.9; Mediana=5.0; Moda=1.0.

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Os dados epidemiológicos dos cento e dois pacientes nas diferentes patologias encontram-se detalhadas na Tabela 9.

Tabela 9. Dados Epidemiológicos dos pacientes com LES, AR e ES e nos 102 pacientes do estudo.

		LES	AR	ES	TOTAL
Raça	Caucasóides (%)	34,5	25,7	8,3	28,4
	Não caucasóides(%)	65,5	74,3	91,7	71,6
Idade	Média (em anos)	30,3	44,7	44,4	39,8
Procedência	Piauí (%)	56,4	51,4	41,7	52,9
	Outros Estados (%)	43,6	48,6	58,3	47,1
Sexo	Feminino(%)	96,4	77,1	83,3	88,2
	Masculino(%)	3,6	22,9	16,7	11,8
Renda Familiar	Em salários mínimos (média)	1,8	1,4	1,8	1,6
Grau de instrução	Analfabeto	10,9	34,3	33,3	21,6
	1º grau	63,6	57,1	66,7	48,6
	2º grau ou mais	25,5	8,6	-	16,6
Evolução	Média (em anos)	4,2	7,9	5,6	5,9

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

As manifestações clínicas mais freqüentes foram alopecia (53,9%), outras lesões cutâneas (42,1%), vespertílio (21,6%) e fenômeno de Raynaud (19,6%). Cinquenta e oito por cento dos pacientes apresentavam sintomatologia respiratória (Tabela 10), sendo que os sintomas mais citados foram dispnéia (42,1%), dor torácica (29,4%) e tosse seca (25,5%) (Tabela 11).

Tabela. 10. Pacientes distribuídos quanto ao diagnóstico e à presença ou ausência de sintomatologia respiratória.

Sintomatologia	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Presente	32	58,2	18	51,4	10	83,3
Ausente	23	41,8	17	48,6	02	16,7
Total	55	100,0	35	100,0	12	100,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

$$\chi^2 = 3.78. p > 0.05$$

Tabela 11. Manifestações clínicas dos pacientes com LES, AR e ES e nos 102 pacientes estudados.

Manifestações	LES		AR		ES		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alopecia	41	74,5	08	22,8	06	50,0	55	53,9
Outras lesões cutâneas	34	61,8	-	-	09	75,0	43	42,1
Dispnéia	25	45,4	10	28,6	08	66,7	43	42,1
Vespertílio	21	38,2	01	2,8	-	-	22	21,6
Dor torácica	19	34,5	07	20,0	04	33,3	30	29,4
Tosse seca	16	29,1	07	20,0	03	25,0	26	25,5
Fenômeno de Raynaud	11	20,0	03	8,6	06	50,0	20	19,6
Tosse produtiva	05	9,1	04	11,4	-	-	09	8,8
Trombose venosa profunda	02	3,6	01	2,8	01	8,3	04	3,9

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Entre os pacientes, 25,5% relataram hábito tabágico atual ou anterior (Tabela 12). Não houve associação entre o tabagismo e presença de sintomatologia respiratória.

Tabela 12. Pacientes distribuídos de acordo com o diagnóstico e a presença ou ausência (atual ou anterior) de tabagismo .

Tabagismo	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Presente	09	16,4	08	22,9	09	75,0
Ausente	46	83,6	27	77,1	03	25,0
Total	55	100,0	35	100,0	12	100,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

$\chi^2 = 18,03$. $p < 0,05$

Alterações à radiografia simples de tórax foram encontradas em 34,3% dos pacientes, sendo que o achado mais comum foi atelectasia, em 5,9% e pleurisia e fibrose, ambas em 5,8% dos pacientes. Não houve associação entre alterações radiológicas e pacientes com ou sem sintomas respiratórios ($p > 0,05$).

Alterações à tomografia computadorizada de alta resolução do tórax foram encontradas em 50% dos pacientes, o achado mais freqüente foi fibrose (14,7%), pleurisia (7,8%) e pneumonite (6,9%). Houve significância estatística entre tomografia anormal e pacientes com sintomas respiratórios ($p < 0,05$).

A caracterização do comprometimento pulmonar à radiografia de tórax, de acordo com a patologia, encontra-se na Tabela 13, enquanto as alterações pulmonares encontradas na tomografia computadorizada de alta resolução estão na Tabela 14.

Tabela 13. Alterações na radiografia simples de tórax encontradas no LES, AR e ES.

	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Atelectasia	06	10,9	-	-	-	-
Pleurisia	05	9,1	01	2,8	01	8,3
Fibrose	05	9,1	06	17,1	01	8,3
Bronquiectasia	03	5,4	-	-	01	8,3
Pneumonite	03	5,4	01	2,8	01	8,3
Pericardite	01	1,8	-	-	-	-
Nódulo	-	-	03	8,6	-	-
Sem alterações	34	61,8	24	68,6	09	75,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 14. Alterações na tomografia computadorizada de alta resolução de tórax encontradas no LES, AR e ES.

	LES		AR		ES	
	n	%	n	%	n	%
Fibrose	15	27,3	20	57,1	10	83,3
Pleurisia	08	14,5	-	-	04	33,3
Pneumonite	07	12,7	02	5,7	01	8,3
Pericardite	03	5,4	-	-	02	16,7
Bronquiectasia	02	3,6	05	14,3	01	8,3
Sem alterações	30	54,5	17	48,6	04	33,3

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Analisando as provas funcionais pulmonares, 20,6% dos pacientes tinham sintomas respiratórios e apresentavam CVF normal, enquanto 31,4% dos pacientes com

queixas respiratórias tinham VEF1 normal. Não houve associação entre sintomatologia respiratória e alteração de CVF e VEF1. Os resultados obtidos nas espirometrias estão nas tabelas 15 e 16. Dos pacientes com fibrose à tomografia computadorizada de alta resolução, 25,0% tiveram prova funcional respiratória normal, 65,5% mostraram padrão restritivo (47,5% leve e 52,4% moderado ou grave) e 9,4% mostraram padrão obstrutivo.

Tabela 15. Caracterização da CVF nos pacientes com LES, AR e ES.

Diagnóstico	CVF normal		Diminuição		Da		CVF	
	≥ 80		leve		moderada		Grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LES	19	34,5	16	29,1	07	12,7	13	23,6
AR	20	57,1	12	34,4	01	2,8	02	5,7
ES	05	41,7	04	33,3	01	8,4	02	16,6
Total	44	43,1	32	31,4	09	8,8	17	16,7

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 16. Caracterização de VEF1 nos pacientes com LES, AR e ES.

Diagnóstico	VEF1 normal		Diminuição		De		VEF1	
			Leve		moderada		Grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LES	24	43,6	15	27,3	10	18,2	06	10,9
AR	26	74,3	06	17,1	03	8,6	-	-
ES	07	58,3	02	16,7	-	-	03	25,0
Total	57	55,9	23	22,6	13	12,7	09	8,8

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 17. Distribuição dos pacientes portadores de LES, AR e ES de acordo com a presença de sintomas respiratórios, radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de alta resolução e provas funcionais pulmonares anormais.

Tabela 17. Distribuição dos pacientes portadores de LES, AR e ES de acordo com a presença de sintomas respiratórios, radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de alta resolução e provas funcionais pulmonares anormais.

Diagnóstico	Sintomatologia respiratória		Rx tórax anormal		TCAR anormal		PFP anormal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LES	31	56,4	20	36,4	25	45,4	45	82,0
AR	18	51,4	11	31,4	18	51,4	17	48,6
ES	10	83,3	3	25,0	8	66,7	6	50,0

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Assim, dos 60 pacientes com sintomatologia respiratória, 20 (33,3%) pacientes tinham radiografia simples de tórax anormal, 36 (60%) tinham tomografia computadorizada de alta resolução de tórax anormal e 44 (73,3%) tinham provas funcionais pulmonares alteradas, havendo associação apenas entre presença de sintomatologia respiratória e alteração da TCAR ($p < 0,05$).

Tabela 18. Caracterização do VEF1/CVF nos pacientes com LES, AR e ES.

Diagnóstico	VEF1/CVF % do previsto			
	>75		75-60	
	n	%	n	%
LES	55	100,00	-	-
AR	35	100,00	-	-
ES	11	91,70	01	8,30
Total	101	99,02	01	0,98

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 19. Caracterização do FEF_{25-75%} (l / s) nos pacientes com LES, AR e ES.

Diagnóstico	FEF _{25-75%} (l / s)							
	>75		75-60		59-41		≤ 40	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LES	40	72,7	04	7,3	09	16,4	02	3,6
AR	27	77,1	05	14,3	01	2,9	02	5,7
ES	08	66,7	02	16,7	01	8,3	01	8,3
Total	75	73,5	11	10,8	11	10,8	05	4,9

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.

Tabela 20. Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico e o distúrbio ventilatório

Diagnóstico	Padrão restritivo		Padrão obstrutivo	
	n	%	n	%
LES	36	65,4	15	27,3
AR	15	42,9	8	22,9
ES	7	58,3	4	33,3
Total	58	56,9	27	26,5

Fonte: Universidade Federal do Piauí. Hospital Getúlio Vargas. Clínica Médica.



5. DISCUSSÃO

Manifestações demográficas em pacientes com LES, AR e ES

O LES é uma doença inflamatória crônica, de natureza ignorada e onde a auto-imunidade representa importante papel patogênico, com prevalência variando bastante entre os diversos estudos, ocorrendo uma média de 2 a 4 casos/100.000 habitantes/ano, sendo menos freqüente que AR (90 casos/100.000 habitantes/ano) e ES (14 casos/100.000 habitantes/ano) (FRAGA-MOURET & MARTÍNEZ-ELIZONDO, 1998). O predomínio do LES em nossa amostra (53,90%) foi maior que AR (34,3%) e ES (11,8%). Tal fato, provavelmente, se deve ao fato do Hospital Getúlio Vargas ser um hospital de ensino e de referência, para onde são encaminhados os casos mais graves.

O predomínio do LES no sexo feminino (98,0% ou 26,5 : 1) em nossa amostra foi maior que o estabelecido por alguns estudos (VERTZMAN e cols., 1980; GOLDFABER e cols., 1981; PAIVA e cols., 1985; SANTIAGO e cols., 1988; TAKAYASU e cols., 1992; SATO, 1994; COSTALLAT & COIMBRA, 1995; CHAHADE et al., 1995; BRENOL e cols., 1996; ZIMMERMANN et al., 1997; APPENZELLER e cols., 1999), mas semelhante a FREITAS e cols., 1977 e ROCHA e cols., 2000 que encontraram proporção semelhante à nossa. Segundo VERZTMAN e col., 1980, as mulheres pagam maior tributo, pois cerca de 80% a 90% dos portadores de LES pertencem ao sexo feminino.

A AR é uma doença sistêmica caracterizada pela inflamação persistente de articulações diartrodiais com hiperplasia sinovial que, se contínua, resulta em progressiva destruição da articulação. A prevalência da AR na população geral varia de 0,5% a 2% e mulheres com idade de 40 anos ou mais são mais comumente afetadas (ANAYA et al., 1995).

A freqüência de AR em nosso estudo foi de 34,3%, numa proporção de 27 mulheres para 8 homens. Em revisão da literatura, não existe dúvidas acerca da incidência ser maior no sexo feminino, numa relação descrita de quatro a três mulheres para um homem.

A ES é uma enfermidade generalizada do tecido conectivo, de etiologia desconhecida. No entanto, acredita-se que possa representar uma resposta auto-imune a um antígeno desconhecido. Caracteriza-se por fibrose e alterações degenerativas da pele, sinovial, músculos e órgãos internos (tubo digestivo, pulmão, coração e rins), acompanhada de lesões de pequenos vasos sanguíneos, com proliferação, obliteração e fibrose deles (SAPADIN *et al.*, 2001).

Em nossa casuística, a frequência de ES foi de 11,80%, numa proporção de 10 mulheres: 02 homens, sendo 91,70% não caucasóides. Segundo alguns autores, a ES tem maior preferência pelo sexo feminino na proporção de 3 – 5: 1 e os caucasóides apresentam um maior índice de comprometimento, parecendo que os não caucasóides teriam uma forma mais tormentosa (VERTZMAN e cols., 1980; LE ROY, 1989).

Em um trabalho realizado por ELOI e cols. (1999), no Estado do Rio Grande do Sul, sobre fibrose pulmonar na ES, 91% dos pacientes eram mulheres e 95% eram caucasóides. Em estudo sobre alterações hematológicas na ES, SAMPAIO-BARROS e cols. (2000), 84,85% dos pacientes eram mulheres e 74,24% caucasóides.

VERTZMAN e cols. (1980) referem-se a citações, principalmente norte-americanas, que dão conta de uma maior predominância de indivíduos de cor preta; entretanto, essas opiniões não são uniformes. Em nosso estudo o LES foi mais frequente entre indivíduos não caucasóides, numa proporção aproximadamente de 2:1, concordando com os achados de ROCHA e cols. (2000), que encontraram em seu estudo, no Estado da Bahia, que 78% dos pacientes com LES eram não caucasóides. Já COSTALLAT e cols. (1997) encontraram em seu trabalho sobre causas de óbito em LES, realizado em Campinas, São Paulo, a presença de LES principalmente em caucasóides (74,5%). APPENZELLER e cols. (1999) encontraram um percentual de 62,5% de caucasóides e STOREL e cols. (2001), encontraram que 82,35% dos pacientes lúpicos estudados eram caucasóides, estudos realizados também em Campinas, São Paulo.

Também na AR não há diferenças na prevalência entre caucasóides e não caucasóides (BRENOL e cols., 1998). APPENZELLER e cols. encontraram 65% de caucasóides entre os pacientes com AR, sendo 77,5% do sexo feminino. Em nossa

casuística, a ocorrência em não caucasóides foi de 74,3%, bem maior do que entre caucasóides, assim como ocorreu nos pacientes com LES. Isto talvez corresponda à própria distribuição racial da região.

Manifestações clínicas nos pacientes com LES, AR e ES

A frequência de fenômeno de Raynaud nos pacientes com LES foi de 11%, enquanto VERZTMAN e cols. (1980) relatam que o fenômeno é observado em cerca de 15% a 20% dos casos e BRENOL e cols. (1998) relatam uma frequência de 17% a 60% dos casos. ROCHA e cols. (2000) encontraram fenômeno de Raynaud em 49% dos pacientes estudados no estado da Bahia.

Nos pacientes com AR, a frequência do fenômeno de Raynaud por nós encontrada foi de 8,6% e de trombose venosa profunda, de 2,8%.

O fenômeno de Raynaud ocorre em 90% dos casos de ES e atinge a sua maior intensidade nas formasacroescleróticas e no CREST e menor nos tipos difusos (VERTZMAN e cols., 1980). O fenômeno foi relatado em 50.0% de nossos pacientes, que foram todos classificados como portadores da forma difusa; deveríamos ter encontrado percentual mais elevado. Isto talvez não tenha ocorrido devido ao baixo índice de escolaridade dos pacientes estudados, uma vez que 21.6% eram analfabetos e 48,6% tinham o primeiro grau completo, o que dificultaria a percepção do fenômeno. A alta temperatura dos estados de onde procediam os pacientes, principalmente do Piauí (52,9%), uma vez que a frequência e severidade do fenômeno de Raynaud estão relacionadas a condições ambientais, e pacientes vivendo em clima frio são mais propensos a ter vasoespasma do que pacientes que vivem em clima quente (COSTALLAT & COIMBRA, 1995).

O vespertílio ou lesão facial em “asa de borboleta”, embora altamente sugestiva de LES não é patognomônico, e está mais presente nos adultos que nas crianças. A lesão cutânea mais freqüente é uma vasculite caracterizada por eritema palmo-plantar. Eritema periungueal e livedo reticular podem estar presentes. Outras lesões menos freqüentes incluem bolhas, petéquias, púrpura, telangiectasias, hipopigmentação, hiperpigmentação,

eritema discóide e nodoso (BRENOL e cols., 1998). Em nosso estudo, vespertílio estava presente em 38,8% dos pacientes e outras lesões cutâneas, em 68% dos casos. O vespertílio era esperado ser maior em uma região de clima equatorial onde há maior exposição a raios ultravioleta. ROCHA e cols. (2000) encontraram vespertílio em 59% dos pacientes e STOREL e cols. (2001), em 76,47% dos casos.

VERTZMAN e cols. (1980) referem que a alopecia está presente em 60% dos pacientes com LES, enquanto BRENOL e cols. (1998) relatam uma frequência de 21% a 70,8% dos casos, ROCHA e cols. (2000), em 86% e STOREL e cols. (2001), em 76,47%. Nós encontramos alopecia em 74,5% dos pacientes lúpicos.

Lesão cutânea com características parecidas com vespertílio foi descrita em 2,8% dos pacientes com AR, outras lesões cutâneas não foram descritas e alopecia foi relatada em 22,8% dos casos, confirmando a baixa frequência de manifestações cutâneas em reumatóides, que, quando ocorrem, resultam de vasculites ou são induzidas por medicamentos (corticosteróides, sais de ouro, penicilamina, entre outras (CHAHADE e cols., 1998).

Vespertílio não foi descrito nos pacientes com ES, outras lesões cutâneas foram descritas em 75,0% dos pacientes, alopecia em 50% e trombose venosa profunda em 8,3% dos casos.

Envolvimento pulmonar à radiografia de tórax em pacientes com LES, AR e ES

É surpreendente o fato de que, apesar das DDTC terem sido exaustivamente estudadas, as alterações do aparelho respiratório tenham sido negligenciadas durante tanto tempo.

O envolvimento pulmonar em doenças sistêmicas pode ser uma manifestação de processo patológico subjacente, uma complicação de doença subjacente ou relacionado ao tratamento.

Os pulmões são comumente envolvidos no LES, embora haja grandes variações nas prevalências relatadas, dependendo do critério: séries baseadas em achados clínicos relatam incidência de 50-70%, testes de função pulmonar demonstram 88% de pacientes não selecionados tendo redução da capacidade de difusão. Nesta mesma série, radiografia de tórax anormal foi notada em 38% dos pacientes. Nas autópsias, as alterações pleuropulmonares atribuíveis ao LES foram encontradas em 22% dos pacientes. Também foram encontradas alterações pleuropulmonares relacionadas a infecção (44%), insuficiência cardíaca e renal ou toxicidade do oxigênio.

As manifestações pleuropulmonares nos pacientes com LES podem ocorrer em qualquer momento durante o curso da enfermidade e se correlacionar pouco com outras manifestações clínicas ou atividade serológica (PINEDA MORÁN, 1985). Assim, as manifestações pulmonares iniciais podem constituir o primeiro sinal de enfermidade importante e não tem sido encontrado correlação entre comprometimento pulmonar e a coexistência de lupus renal e anormalidades imunológicas (FERRANTI *et al.*, 1984).

Também na AR, os pulmões, coração e endotélio vascular podem ser envolvidos. Há uma forte associação com fator reumatóide positivo quando manifestações sistêmicas ou vasculite estão presentes. O envolvimento pulmonar é prognosticamente significativo. Em um grande estudo de autópsia, TYOSHIMA *et al.* (1993) relataram que o envolvimento pulmonar era o segundo (após infecção) como causa mais comum de óbito (18 vs. 27%).

O envolvimento pulmonar na ES é prevalente com alterações em 74-95% das autópsias e é uma significativa causa de morbidade e mortalidade, com dispnéia em 1/3 dos pacientes (ROCKALL *et al.*, 2001).

No total, 58.18% dos pacientes lúpicos, 51.43% dos reumatóides e 83.33% dos esclerodérmicos apresentavam sintomas respiratórios, seja dispnéia, dor torácica, tosse seca ou produtiva, provavelmente devido ao grande tempo de evolução dos pacientes estudados, com um tempo médio de evolução de doença de 5.9 anos.

A dispnéia é a expressão clínica final de diversas formas de acometimento pulmonar, o que a torna sintoma relativamente freqüente (KLUMB e cols., 1999). Encontramos dispnéia em 45.45% dos pacientes portadores de LES, 28.57% dos pacientes reumatóides e em 66.67% dos esclerodérmicos.

A radiografia de tórax é um método muito valioso no estudo inicial e no seguimento de pacientes com LES, AR e ES, já que pode detectar a maioria das complicações pleuropulmonares (DURÁN CADENA *et al.*, 1996). Trinta e um por cento dos pacientes sem sintomas respiratórios têm manifestações radiológicas (FERRANTI *et al.*, 1984).

Em nosso estudo, 21 pacientes lúpicos (36.36%), 11 pacientes reumatóides (31.43%) e 03 esclerodérmicos (25%) apresentaram radiografias anormais, num percentual total de 34.32% dos pacientes.

No LES, as alterações pleuropulmonares vistas à radiografia simples de tórax mais comuns foram atelectasia (06 casos – 10.90%), pleurisia (05 casos – 9.09%) e fibrose pulmonar (05 casos – 9.09%). Os achados radiográficos de atelectasia englobam faixas laminares de atelectasia e redução de expansibilidade pulmonar.

Podemos encontrar radiografias com hipotransparência, geralmente nas bases e periferia. Sombras lineares, horizontais, migratórias e passageiras, situadas nas bases são atribuídas a atelectasias segmentares. Uma grande variedade de anormalidades da função pulmonar têm sido notadas em lúpicos sem nítidas evidências radiográficas de doença pleural ou parenquimatosa, possivelmente refletindo debilidade primária do diafragma ou dos músculos respiratórios: seria a denominada síndrome do pulmão encolhido ou disfunção diafragmática (ORENS *et al.*, 1994). Nós encontramos atelectasia em 10.90% das radiografias de tórax de pacientes portadores de LES.

Paralisia do diafragma com elevação da hemi-cúpula, pelo envolvimento do nervo frênico ou mesmo por miopatia do próprio músculo diafragma, também é descrito no LES, manifestando-se por vezes com dispnéia sem causa aparente (COSTALLAT & FERNANDES, 1985).

O comprometimento das membranas serosas no LES é uma manifestação freqüente da enfermidade: a pleurite e a pericardite são consideradas como parte dos critérios de classificação da mesma.

Existem pacientes nos quais o comprometimento das serosas é mais freqüente, como no caso dos anciãos e dos pacientes com lupus induzido por drogas, principalmente por procainamida; alguns autores propõem também que o LES nos pacientes do sexo masculino cursa mais comumente com serosite que nas mulheres (CHALEM & IGLESIAS, 1997). Esta é uma hipótese a ser confirmada.

FENLON *et al.* (1996) descreveram que a doença pleural é tradicionalmente relatada como a manifestação intratorácica mais comum do LES, com evidências patológicas de pleurite ou fibrose pleural em 50-83% de autópsias de pacientes e derrame pleural em 16-50% das radiografias de tórax. Em um estudo por eles realizado, foi observada anormalidade pleural em apenas 7 pacientes (21%). Através de seus dados, concluem que as anormalidades pleurais são menos comuns no LES do que na ES, dermatomiosite, polimiosite e doença mista do tecido conjuntivo.

Já OOI *et al.* (1997) demonstraram em um estudo que incluía apenas chineses que a doença pleural é de fato prevalente, particularmente em pacientes com sintomas respiratórios persistentes e está associada com alterações intersticiais crônicas – 50% de seus pacientes tinham espessamento pleural e irregularidades pleurais.

A ocupação do seio costofrênico é vista em 35% dos casos e derrame pleural em 22,5% (FERRANTI *et al.*, 1984). Nós encontramos comprometimento pleural (espessamento ou derrame) detectável à radiografia simples de tórax em 05 pacientes, correspondendo a 9,1%.

O baixo percentual de comprometimento pleural nos pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico em nosso estudo pode ser devido ao fato de os pacientes não estarem em atividade de doença, o que não foi pesquisado. Também vale ressaltar o baixo percentual de hipertensão pulmonar nas três patologias estudadas, o que é explicado pela ausência de técnica adequada, com a medida da pressão da artéria pulmonar.

A pneumonite, que ocorre em até 25% dos pacientes com LES, foi encontrada em 03 pacientes (5.45%) das radiografias de tórax de nosso estudo, assim como bronquiectasias.

A pneumonite aguda, devido a sua gravidade, tem sido o comprometimento pulmonar mais estudado clínica e anatomopatologicamente. Pode ser a forma de início do LES, mas deve-se sempre excluir primeiro a possibilidade de infecção, o que requer um estudo precoce e agressivo. A taxa de mortalidade deste tipo de comprometimento pulmonar é alta. Apesar da melhora na fase aguda, os pacientes podem apresentar novos episódios recorrentes, que os pode levar a fibrose intersticial de severidade variável ou a infecções por germes oportunistas (GRISANTI, 1986).

Radiologicamente podemos ver áreas de infiltrados parenquimatosos que podem ser migratórias e/ou zonas de atelectasia associadas ou não a elevação e fixação do diafragma e derrame pleural (FERRANTI *et al.*, 1984). Encontramos pneumonite em 03 pacientes com LES.

A radiografia de tórax na doença pulmonar intersticial crônica tipicamente demonstra infiltrado intersticial ou alveolar heterogêneos, que são mais evidentes nas bases pulmonares. Fibrose foi vista à radiografia simples de tórax em 05 (9.09%) dos pacientes lúpicos.

Segundo DURAN CADENA *et al.* (1996), a prevalência estimada de enfermidade intersticial difusa varia de 1 a 6%.

Pode desenvolver-se como consequência de uma pneumonite lúpica aguda ou como uma manifestação independente do LES. A instalação dos sintomas geralmente é insidiosa, ao longo de semanas a meses. O envolvimento multissistêmico pelo LES é a regra nestes casos (BARRETO e cols., 1997).

Na AR, as alterações pleuropulmonares mais comuns na radiografia simples de tórax foram fibrose pulmonar (06 casos – 17.14%) e nódulo pulmonar (03 casos – 5.71%).

A AR afeta 1% da população. Setenta e seis por cento dos pacientes têm uma ou mais manifestações extraarticulares. A presença de uma ou mais manifestações extraarticulares se correlaciona com sinais de inflamação articular persistente, estágios radiológicos de doença articular avançada e a presença de complexos imunes solúveis e altos títulos de fator reumatóide. O seguimento destes casos mostra que a mortalidade é 2 vezes a do grupo sem manifestações extraarticulares (BANAPURMATH *et al.*, 1996).

O envolvimento pulmonar é a manifestação extraarticular da AR melhor estudada e pode ser a segunda causa de óbito após infecção (CORTET *et al.*, 1997).

O nível exato de envolvimento torácico na AR é desconhecido mas necrópsias têm mostrado que o envolvimento pleural é superior a 40%. Para ANAYA *et al.* (1995), embora a prevalência de envolvimento pleural tenha sido estimada menor que 5%, apenas 20% dos pacientes com AR têm sintomas devido ao envolvimento pleural, contrastando com a alta frequência (40% a 75%) em estudos pós-morte. Embora 07 (20.0%) de nossos pacientes reumatóides tivessem dor torácica, o estudo radiológico simples do tórax mostrou apenas um paciente (5.71%) com comprometimento pleural.

VERGNENEGRE *et al.* (1997) encontraram os seguintes achados: pleurite (9%), bronquiectasia (6%) e fibrose (2%). RÉMY-JARDIN *et al.* (1994) afirmam que a fibrose tem baixa incidência nos estudos clínicos devido à falta de sensibilidade dos questionários e à ausência de resultados sistemáticos de tomografia computadorizada. HACKING & FLOWER (1995) citam a fibrose intersticial como o envolvimento pulmonar difuso mais comum nas doenças do tecido conjuntivo, sendo mais freqüente na ES e AR.

Alguns autores têm identificado o fumo como preditor de doença pulmonar intersticial reumatóide mas outros falharam em confirmar essa associação (SAAG *et al.*, 1996). Se levarmos em consideração essa associação, teremos explicação para o achado de 17.14% de fibrose em nosso estudo; embora houvesse história de tabagismo em 16,4% dos pacientes com LES, em 22,8% dos pacientes reumatóides e 75% dos esclerodérmicos, fibrose foi mais prevalente nos pacientes com AR.

Para WESTEDT *et al.* (1998), deve haver uma clara associação entre doença intersticial pulmonar e AR. Tem sido encontrada uma maior prevalência de AR do que era esperado entre pacientes cujo diagnóstico inicial era de fibrose pulmonar idiopática. Por outro lado, a prevalência de doença pulmonar intersticial na AR é tão alta que tem sido considerada uma manifestação extraarticular de AR. Se progressiva, a doença pulmonar intersticial se somará às já desagradáveis deformidades físicas da AR e poderá resultar em uma situação de risco de vida. Os autores não conseguiram confirmar uma correlação entre doença pulmonar intersticial e AR com atividade de doença, tratamento com drogas anti-reumáticas e a presença de manifestações extra-articulares, mas concluíram que a doença pulmonar intersticial na AR é estimulada pelo fumo. O trabalho em discussão justifica nosso alto achado de fibrose em reumatóides.

Na ES encontramos, à radiografia simples de tórax: fibrose pulmonar, bronquiectasia, pleurisia e pneumonite, cada um com um caso, correspondendo a 8.3%.

O pulmão, um órgão altamente vascularizado, é comprometido precocemente na ES. A frequência do dano pulmonar em diferentes séries clínicas varia entre 30 e 60% dos casos, dependendo do tipo de paciente estudado e da forma de avaliação empregada. Em séries de autópsias, o achado de lesão pulmonar é superior a 75% dos casos, incluindo a fibrose intersticial e o dano arteriolar. Se descreve também um espessamento pleural sem caráter específico (GRISANTI & VICENCIO, 1988).

A causa mais freqüente de morte nos pacientes com ES está diretamente relacionada ao envolvimento de órgãos. Nos últimos 10-15 anos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina têm sido eficazes no tratamento da crise renal. Melhora na sobrevida pelo comprometimento renal tem feito a fibrose pulmonar ser a causa mais comum de óbito na ES (STEEN & MEDSGER JR, 2000).

As tentativas para descrever a história natural do comprometimento pulmonar na ES com seguimentos de até 12 anos, concluem que se caracteriza por flutuações, especialmente no aspecto funcional, que levam a pensar em exacerbações e remissões do componente inflamatório, porém com uma tendência a piora progressiva e, de fato, com uma menor sobrevida em comparação com os pacientes sem dano pulmonar (GRISANTI & VICENCIO, 1988).

A radiografia de tórax é um exame com baixa sensibilidade e muito tardio em detectar lesões. Pode ser utilizada para documentar alterações já estabelecidas ou para detectar outras, como pneumonias aspirativas, freqüentes nestes pacientes, pela esofagopatia (BADILLA, 2000).

O envolvimento pulmonar é muito comum na ES. Dispnéia, pleurite, fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar são as anormalidades clínicas primárias e pelo menos uma delas ocorre em 60-80% dos pacientes.

Têm sido relatados fatores prognósticos para evolução pobre da doença pulmonar incluindo sexo masculino, presença de envolvimento pulmonar, fenômeno de Raynaud severo e fumo (STEEN *et al.*, 1994). O achado de 75% pacientes fumantes ou ex-fumantes é contraditório, uma vez que pacientes com história de fumo têm doença pulmonar restritiva mais severa.

Derrame pleural raramente é mostrado em radiografias de tórax, de pacientes esclerodérmicos, na ausência de insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar intersticial. THOMPSON & POPE (1998) observaram alguns pacientes de seu estudo com derrame pleural significativo que não foi explicado por outras etiologias. Eles supuseram que o derrame pleural fosse mais comum do que o relatado na literatura e que pudesse ser mais prevalente em pacientes com doença difusa, comparada com doença limitada. Testando esta hipótese, o estudo prospectivo de caso controle dos autores encontrou a presença de derrame pleural apenas em um dos 37 pacientes do estudo, o que é consistente com a literatura prévia. Em nossos pacientes, encontramos pleurisia em 8.33%.

Bronquiectasia é uma doença pulmonar caracterizada pela inflamação e distorção das paredes brônquicas, associada com uma variedade de processos congênitos ou adquiridos. Na ES, as bronquiectasias cilíndricas são mais freqüentemente encontradas em pacientes que apresentam lesão em vidro fosco. ANDONOPOULOS *et al.* (2001) demonstraram uma alta incidência de bronquiectasias à tomografia computadorizada de alta resolução em uma doença relativamente incomum como a ES, sugerindo fortemente uma associação entre as duas. Nós detectamos bronquiectasia à radiografia simples de tórax em um paciente.

Envolvimento pulmonar à tomografia computadorizada de alta resolução de tórax em pacientes com LES, AR e ES

A TCAR de tórax proporciona uma técnica sensível e não invasiva para detectar envolvimento pulmonar no LES, com a vantagem adicional de que pode ser realizada em todos os pacientes, inclusive aqueles que não poderiam ser submetidos a procedimento cirúrgico. Nos pacientes com doença pulmonar avançada, a TCAR de tórax permite procedimentos tais como lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar dirigida para as áreas de interesse.

O primeiro estudo a descrever alterações da TCAR de tórax no LES foi realizado por FENLON *et al.* (1996), cujos resultados sugerem que a doença das vias aéreas, linfadenopatia e doença pulmonar intersticial são as manifestações torácicas mais frequentes no LES, enquanto as anormalidades pleurais são menos comuns do que anteriormente sugerido. Evidências na tomografia computadorizada de alta resolução de doença de vias aéreas e de doença pulmonar intersticial estavam presentes freqüentemente apesar da ausência de sintomas, radiografia de tórax e teste de função pulmonar normais.

A doença pleural tem sido tradicionalmente relatada como a manifestação intratorácica mais comum do LES, com evidências patológicas de pleurite ou fibrose pleural em 50-83% de autópsias de pacientes e derrame pleural em 16-50% das radiografias de tórax. Entretanto, FENLON *et al.* (1996) observaram anormalidade pleural em apenas 21% dos pacientes de seu estudo. Isto é particularmente surpreendente considerando a alta sensibilidade da TCAR de tórax em identificar mínimas anormalidades pleurais e, na opinião dos autores, sugere que o estado marcante da doença pleural como a manifestação torácica primária de LES crônico deveria ser questionado. Embora uma incidência similar de anormalidades pleurais (16%) tenha sido descrita por REMY-JARDIN *et al.* (1994) em uma revisão de achados de TCAR de tórax na AR, os resultados do trabalho sugerem que as anormalidades pleurais são menos comuns no LES do que na ES, Dermatomiosite, Polimiosite e Doença Mista do Tecido Conjuntivo. Nós encontramos anormalidades pleurais em 07 pacientes (28%).

A prevalência da síndrome do pulmão encolhido é desconhecida. Dados relatados sugerindo que 23% dos pacientes com LES não selecionados pelos sintomas pulmonares teriam síndrome do pulmão encolhido não são consistentes com nossa experiência (WARRINGTON *et al.*, 2000). Em nosso estudo, atelectasia, compreendendo também síndrome do pulmão encolhido, foi detectado apenas em um paciente.

Recentemente, tanto a tomografia convencional (cortes de 8-10mm a intervalos de 10mm) como a de alta resolução (1-2mm) têm se mostrado mais eficazes em avaliar a extensão da doença nas desordens pulmonares intersticiais crônicas quando comparadas com radiografia convencional e detectam o local ideal para biópsia pulmonar (transbrônquica ou aberta). A TCAR fornece imagens melhores do que a radiografia convencional e permite análise detalhada do parênquima pulmonar, antes só realizada por biópsia. Entretanto, a TCAR não pode ser usada para avaliar o tórax inteiro; geralmente 3 a 6 imagens de áreas pré-selecionadas são obtidas em pacientes com doença difusa. Assim, há a possibilidade de não ver áreas focais de doença, quando o processo não é homogêneo; em razão disto, algumas instituições têm combinado tomografia convencional com TCAR para obter informações complementares. Este procedimento aumenta muito o custo e a exposição a radiação.

Comparada com a radiografia convencional de tórax, a TCAR é mais sensível em detectar alterações parenquimatosas na doença pulmonar intersticial crônica e correlaciona-se melhor com o grau de sintomatologia clínica, função pulmonar e atividade da doença quando comparada com a biópsia pulmonar a céu aberto.

O padrão e a extensão das anormalidades na TCAR podem ser úteis no prognóstico. Por exemplo, padrão em vidro fosco reflete ocupação dos espaços aéreos por células inflamatórias, ao passo que espaços aéreos císticos refletem destruição da arquitetura pulmonar e padrão em favo de mel. Assim, dependendo do padrão dominante, indica-se a terapêutica mais provavelmente efetiva para o caso. Entretanto, freqüentemente coexiste superposição de padrões, e então a decisão sobre a terapêutica não se baseará só na TCAR (LYNCH III *et al.*, 1992; BOUMPAS *et al.*, 1995).

A TCAR também demonstrou claramente que o envolvimento pulmonar subclínico é comum em pacientes com LES (SANT *et al.*, 1997).

A prevalência de doença pulmonar intersticial crônica, aqui descrita genericamente como fibrose, é maior neste estudo do que a encontrada em estudos prévios. SANT *et al.* (1997) encontraram doença pulmonar intersticial em 38% dos pacientes; ORENS *et al.* (1994) relataram doença clinicamente significativa em 1-6% dos pacientes com LES; nós encontramos em 15 pacientes, isto é, 60% dos pacientes lúpicos com TCAR alterada ou 27,27% de todos os pacientes lúpicos estudados.

Pneumonite foi detectada pela tomografia computadorizada de alta resolução em 08 pacientes (32%), pericardite em 03 pacientes (12%) e bronquiectasia em 02 pacientes (8%) lúpicos com tomografias alteradas.

Doença pulmonar é encontrada em associação com AR, sendo a manifestação clínica mais comum a doença pulmonar intersticial difusa, que é freqüentemente uma doença progressiva que pode resultar em sintomas incapacitantes e insuficiência respiratória. A prevalência de doença pulmonar intersticial difusa na AR varia de acordo com o critério usado para definição, variando de níveis baixos baseados na radiografia de tórax a 41% baseado na fisiologia anormal e superior a 71% considerando a presença de alveolite (GABBAY *et al.*, 1997). Os autores consideram que a freqüência de anormalidades pulmonares encontradas em associação com AR tem sido amplamente mostrada e provavelmente depende de múltiplos fatores, notadamente o estágio da doença nos pacientes estudados, a fonte dos pacientes e os parâmetros usados para definir doença. Realizaram um estudo com pacientes com duração de doença homogênea (menos de 2 anos de sintomas); doença definida de acordo com os critérios da ARA (American Rheumatism Association); seleção de pacientes independente de sintomas respiratórios e encaminhados por reumatologistas, refletindo mais provavelmente o espectro da doença reumatóide na comunidade do que os pacientes de hospital terciário; usaram um grupo de investigadores sensíveis para a detecção precoce da doença. Encontraram que anormalidades pulmonares compatíveis com doença pulmonar intersticial crônica estão presentes em uma proporção significativa de pacientes com ataque recente de AR. Anormalidades à radiografia convencional foram detectadas em 6% dos pacientes e, à tomografia computadorizada de

alta resolução, em 33% dos pacientes, concluindo que a radiografia convencional é menos sensível do que a TCAR para detecção de doença pulmonar intersticial crônica.

DAWSON *et al.* (1997) realizaram um estudo para avaliar a acurácia da história, exame físico, teste de função pulmonar e radiografia de tórax em prever doença pulmonar intersticial crônica (DPIC) diagnosticada pela TCAR em pacientes reumatóides. Ficou evidente que o exame do paciente permanece como o *screening* mais útil para doença pulmonar intersticial crônica em termos de sensibilidade relativa e especificidade, assim como de custo. Também ficou evidente que os reumatóides podem ter doença pulmonar intersticial crônica (DPIC) sem sintomas ou sinais, e que a radiografia de tórax com somente 23% de sensibilidade, não dá informações para excluir DPIC.

Em nosso estudo, 18 pacientes apresentaram anormalidades compatíveis com fibrose, correspondendo a 100% dos pacientes reumatóides com tomografias alteradas e a 51.43% de todos os pacientes com AR.

A associação entre AR e bronquiectasia é matéria de debate. Lesões bronquiectásicas têm sido observadas em autópsia, com uma prevalência variando de 5,2 a 12%. Isto é maior do que na população em geral, na qual somente alguns estudos de prevalência de bronquiectasia têm sido realizados (VERGNENEGRE *et al.*, 1997).

REMY-JARDIN *et al.* (1994) usando TCAR encontraram 21% de bronquiectasia ou bronquioloectasia ou ambas. A TCAR detectou 8% de anormalidades em pacientes assintomáticos. Pela TCAR, a anormalidade mais freqüentemente descrita por CORTET *et al.* (1997) foi bronquiectasia, que foi encontrada em 30,5% dos pacientes reumatóides estudados. Nós encontramos bronquiectasia pela TCAR de tórax em cinco pacientes reumatóides, correspondendo a 27,78% dos reumatóides com tomografia anormal e a 14,3% de todos os pacientes com AR que participaram do estudo.

Pneumonite foi detectada em dois pacientes com AR.

O envolvimento pulmonar é freqüente na ES. É relatado em 70 a 100% dos pacientes com autópsia. Leva a diminuição do volume pulmonar e a diminuição da transferência de gases através da barreira alveolocapilar e as alterações na função pulmonar estabelecem o prognóstico da doença.

Embora a biópsia pulmonar permaneça o padrão ouro para o diagnóstico de doença pulmonar intersticial, a TCAR é considerada uma referência entre os métodos não invasivos. Permite análise mais precisa do parênquima pulmonar, com a vantagem de avaliar ambos os campos pulmonares. Entretanto, alguns pacientes apresentam anormalidades à TCAR sugestivas de doença pulmonar intersticial, embora o volume pulmonar e a troca de gases estejam inalterados. O significado das anormalidades à TCAR nestes pacientes permanece desconhecido e não está claro se eles correm risco e se beneficiariam-se de um seguimento mais intensivo (DIOT *et al.*, 1998).

A TCAR é considerada por REMY-JARDIN *et al.* (1993) o método de escolha para avaliar destruição do parênquima pulmonar e a abundância e extensão das opacidades em vidro fosco podem ajudar a prever a severidade do dano pulmonar, em áreas destituídas de alterações destrutivas. Os autores realizaram um estudo em pacientes esclerodérmicos e confirmaram uma alta frequência de doença pleural na ES, que é relatada variar de 70 a 86% em estudos de autópsia, embora havendo poucas descrições radiológicas.

Nós encontramos comprometimento pleural em 04 pacientes esclerodérmicos, correspondendo a 50% dos pacientes com TCAR alterada e a 33,33% de todos os pacientes com ES estudados.

A TCAR é claramente superior à radiografia simples de tórax na detecção de doença pulmonar intersticial. Os dados de WARRICK *et al.* (1991) comprovam isto. Os autores detectaram tomografia anormal em 88% dos pacientes, comparados a 59% com radiografia anormal.

Encontramos três (25%) pacientes esclerodérmicos com radiografia de tórax anormal e oito (66,67%) com tomografia anormal. Destes, 100,00% apresentavam achados característicos de doença pulmonar intersticial crônica.

Não havia sido relatado bronquiectasia em ES, embora possa ser um aspecto de várias doenças sistêmicas, inclusive AR, até que ANDONOPOULOS *et al.* (2001) realizaram um estudo usando tomografia computadorizada de alta resolução. Os autores foram estimulados pela detecção de bronquiectasias cilíndricas em TCAR, realizadas

inicialmente com a intenção de detectar lesões em vidro fosco e possíveis inflamações pulmonares intersticiais reversíveis, potencialmente tratáveis. A possibilidade de infecção contribuindo para bronquiectasia, especialmente devido a pneumonia aspirativa (não rara na ES), é também possível. Foram detectadas bronquiectasias cilíndricas em 59,10% dos pacientes estudados.

Nosso trabalho conseguiu detectar bronquiectasia em apenas um paciente, num percentual de 8,33%. Entretanto, tivemos um número pequeno de pacientes, o que limita nossas conclusões.

Alterações na Função Pulmonar em pacientes com LES, AR e ES

As alterações dos testes de função pulmonar ocorrem freqüentemente em pacientes com LES, mesmo não havendo atividade da doença, sintomas respiratórios ou alterações ao exame radiológico de tórax. A anormalidade mais comum é a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono, seguido de padrão restritivo com redução do volume pulmonar e da capacidade vital, sendo que padrão obstrutivo ocorre menos freqüentemente. Vários estudos não evidenciaram correlação entre anormalidades funcionais pulmonares e índices de atividade lúpica (GIBSON *et al.*, 1977; SILBERSTEIN *et al.*, 1980; EVANS *et al.*, 1992).

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com AR podem apresentar anormalidades radiológicas ou nas provas de função pulmonar. Pacientes com alterações funcionais podem apresentar radiografia simples de tórax dentro da normalidade, sinal indicativo de que este método diagnóstico é menos sensível para detecção da fibrose pulmonar nos pacientes portadores de AR do que os testes de função pulmonar (COLETTA, 1997).

Diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono tem sido detectada na maioria dos pacientes com doença pulmonar intersticial difusa e AR, mas também foi encontrada reduzida em 50% dos pacientes sem doença pulmonar intersticial, como doença cardiorespiratória, anemia ou devido à atividade da doença reumatóide (DAWSON *et al.*, 1997).

PEREZ *et al.* (1998) encontraram padrão obstrutivo em 18% dos pacientes reumatóides por eles estudados.

Nós encontramos diminuição da capacidade vital forçada em 15 reumatóides e diminuição de VEF1 em nove pacientes com AR. Na nossa casuística, 22,9% dos pacientes com AR apresentaram distúrbio obstrutivo avaliado pelo FEF_{25-75%}. Não houve diferença significativa entre o grupo de fumantes e não fumantes ($p>0,05$). Obtivemos um padrão restritivo na AR em 42,9% dos pacientes, achados semelhantes aos relatados por BANKS *et al.* (1992); ANAYA *et al.* (1995). A TCAR estabeleceu o diagnóstico de bronquiectasia em 14,3% e de fibrose em 57,1% de nossos casos de AR. CORTET *et al.* (1997) e PEREZ *et al.* (1998) sugerem ser a TCAR mais sensível que as provas de função pulmonar (PFP) para detectar a doença de pequenas vias aéreas.

HUANG & LYONS (1966) observaram relação não significativa entre as anormalidades observadas na função pulmonar e achados clínicos e radiológicos no LES, AR e ES, sendo a discordância mais aparente entre os pacientes com LES e ES. Isso não ficou evidente em nosso estudo, onde 65,4% dos pacientes lúpicos tiveram provas funcionais alteradas e 54,4% apresentaram tomografias anormais; nos pacientes com ES, 58,5% tiveram provas funcionais alteradas e 51,4% tomografias anormais.

O envolvimento pulmonar na ES tem predominância pelo sexo feminino (3:1), ocorrendo na grande maioria entre a 3ª e a 6ª décadas de vida. Dependendo da sensibilidade do método diagnóstico de detecção das alterações pulmonares, sua prevalência pode ocorrer em cerca de 90% dos casos. Os estudos de função pulmonar podem detectar anormalidades pulmonares em cerca de 90% dos pacientes; os sintomas clínicos prevalecem em 54% e as anormalidades radiológicas em 53% (COLETTA, 1997). Os nossos pacientes com ES apresentaram um padrão restritivo de 58,3% e doença de pequenas vias aéreas detectada pelo FEF_{25-75%} em 33,3%. A TCAR apresentou-se anormal em 66,7% dos casos.

Considerando as três doenças avaliadas, sintomatologia respiratória esteve presente em 60 (58,8%) pacientes, sendo que 20 (33,3%) desses tiveram radiografia simples de tórax anormal, 36 (60%) tiveram TCAR de tórax anormal e 44 (73,3%) provas funcionais pulmonares alteradas. Esses dados indicam que as provas de função pulmonar foram a variável mais sensível para detectar alterações no LES (Tabela 17). O LES leva com frequência a uma diminuição da motilidade diafragmática e a um quadro de envolvimento pleural, fibrótico ou efusivo, alguns não detectados à radiografia torácica e

mesmo à TCAR. Essas alterações justificam o alto percentual de distúrbio ventilatório restritivo no LES, que pode ser superior aos achados radiológicos, como encontrado na nossa casuística. A Tabela 18 revela que 100% dos pacientes com LES apresentam fluxo expiratório elevado, embora tenham padrão restritivo, o que denota um aumento da retração elástica pulmonar que poderia ser explicada por aumento de fibras colágenas no interstício pulmonar (COSTALLAT & FERNANDES, 1985).



6. CONCLUSÃO

A análise dos dados clínicos, radiológicos, tomográficos e funcionais pesquisados no presente estudo, relativos aos pacientes portadores de LES, AR e ES nos permitiram concluir que:

1- A doença mais freqüente no Serviço de Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas foi lupus eritematoso sistêmico, no sexo feminino e em indivíduos não caucasóides; a presença de lupus eritematoso sistêmico como doença mais prevalente se deve ao fato de o Hospital Getúlio Vargas ser um hospital universitário, de referência no Estado;

2- A alteração radiológica (radiografia simples de tórax) mais encontrada foi atelectasia, nos pacientes com lupus eritematoso sistêmico, e fibrose intersticial difusa, nos pacientes com artrite reumatóide. Não houve predominância significativa dos vários achados nos pacientes com esclerose sistêmica (bronquiectasia, pleurisia, pneumonite e fibrose);

- A alteração tomográfica (tomografia computadorizada de alta resolução de tórax) mais encontrada foi fibrose intersticial difusa, nos pacientes lúpicos, reumatóides e esclerodérmicos;

3- Os achados à radiografia de tórax mais encontrados nos pacientes com sintomatologia respiratória foram fibrose intersticial difusa e pneumonite;

- Em relação à tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, os achados mais encontrados em pacientes sintomáticos foram fibrose intersticial difusa, pleurite e pneumonite, havendo associação entre a presença de sintomas respiratórios e alteração à tomografia.

4- Os pacientes com sintomas respiratórios apresentaram padrão restritivo leve como alteração mais freqüente, não havendo associação entre a presença de sintomas e o distúrbio ventilatório.

5- O parâmetro mais sensível para diferenciar pacientes sintomáticos e assintomáticos foi a tomografia computadorizada de alta resolução de tórax.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARCON GS; KREMER JM; MACALUSO M; WEINBLATT ME; CANNON GW; PALMER WR; ST CLAIR W; SUNDY JS; ALEXANDER RW; SMITH GJW; AXIOTIS CA. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis - **Ann Intern Med** 1997; 127: 356-364

ALARCON-SEGOVIA, D; ALARCON DG. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. **Dis Chest** 1961; 39:7. Apud DURÁN-CADENA, JC; FERRAL, H; HERNÁNDEZ-HORTIZ, J. Manifestaciones cardiopulmonares del Lupus Eritematoso Sistémico: hallazgos en la radiografía de tórax. **Rev Mex Radiol** 1996; 50 (1): 5-9

ANAYA, JM; DIETHELM, L; ORTIZ, LA; GUTIERREZ, M; CITERA, G; WELSH, RA; ESPINOZA, LR. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis - **Semin in Arthritis Rheum** 1995; 24 (4): 242-254

ANDONOPOULOS, AP *et al.* Pulmonary function in patients with systemic lupus erithematosus - **Chest** 1988; 94: 312-315 (ABSTRACT)

ANDONOPOULOS, AP; YARMENITIS, S; GEORGIU, P; BOUNAS, A; VLAHANASTASI, C. Bronchiectasis in systemic sclerosis. A study using high resolution tomography - **Clin Experimental Rheumatol** 2001; 19: 187-190

APPENZELLER, S; FUJISAWA, G; COSTALLAT, LTL. Distúrbios cognitivos no lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1999; 39(2): 70-74

ARNETT, FC., SM EDWORTHY, DA BLOCH, DJ McSHANE, JF FRIESE, NS COOPER, LA HEALY, SR CAPLAN, MH LIANG, HS LUTHRA, TA MEDSGER, DM MITCHELL, DH NEUSTADT, RS PINALS, JG SCHALLER, JT SHARP, RL WILDER, GG HUNDER. The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis - **Arthritis Rheum** 1988; 32: 315-324

ASHERSON RA; DAKLEY CM. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - **J Rheumatol** 1986; 13 (1): 1-5

ASTORGA P, G; CUCHACOVITCH T, M; PACHECO M, S; DIAZ A, M; GATICA R, H. Compromiso pulmonar intersticial en artritis reumatoide: analisis por lavado bronco-alveolar - **Rev Med Chile** 1991; 119 (1): 33-7

AUBIER M; MURCIONO D; VIRES N *et al.* Effects of digoxin on diaphragmatic strength generation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure - **Am Rev Respir Dis** 1987; 135: 544-548 Apud WARRINGTON, KENNETH J; MODER, KG; BRUTINEL, WM. The shrinking syndrome in systemic lupus erythematosus - **Mayo Clin Proc** 2000; 75: 467- 472

BADILLA, AP. Enfermedad pulmonar intersticial de la esclerodermia – **Reumatología** 2000; 16 (3): 99-103

BAMJI A; COOKE N. Rheumatoid arthritis and chronic bronchial suppuration - **Scand J Rheumatol** 1985; 14: 15-21 Apud COHEN, M; SAHN, SA .Bronchiectasis in systemic diseases - **Chest** 1999; 116: 1063-1074

BANAPURMATH, CR; LATHA, GS; SATICHANDRAN, VR; MANIVANNAN, MR. Primary pulmonary hypertension, Raynaud's phenomenon and generalised vasculitis in juvenile rheumatoid arthritis - **Indian J Pediatr** 1996; 63 (3): 396-9

BANKIER, AA; KIENER, HP; WIESMAYR, MN; FLEISCHMANN, D; KONTRUS, M; HEROLD, CJ; GRANINGER, W; HÜBSCH, P. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment - **Radiology** 1995; 196: 835-840

BANKS J, BANKS C, CHEONG B, UMACHANDRAN V, SMITH AP, JESSOP JD, PRITCHARD MH. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with Rheumatoid Arthritis - **Q J Med** 1992; 85 (307-308): 795-806

BARRETO, SSM; DALCIN, PTR; JEFFMANN, M; BRENOL, JCT. Envolvimento pleuropulmonar no lupus eritematoso sistêmico - revisão de aspectos clínicos e diagnósticos - **J Pneumol** 1997; 23(1): 24-32

BEGIN R, MASSE S, CANTIN A, MENARD HÁ, BUREAU MA. Airway disease in a subset of nonsmoking rheumatoid patients - **Am J Med** 1982; 72: 743-50 Apud HELMERS, R; GALVIN, J; HUNNINGHAKE, GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis - **Chest** 1991; 100 (1): 235-41

- BÉRTOLO, MB; BARROS, PDS; AMSTALDEN, EMI; SAMARA, AM; COSTALLAT, LTL. Artrite Reumatóide e fibrose pulmonar: relato de caso - **Rev. Bras Reumatol** 1989; 29 (6): 237-40
- BOLSTER, MB; LUDWICKA, A; SUTHERLAND, SE; STRANGE, C; SILVER, RM. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis - **Arthritis Rheum** 1997; 40 (4): 743-751
- BONFANTE, HL; ALMEIDA, RC; CARMO, WB; GUARALDO, AN; FRAGA, RO; ALVARENGA, MG; SCOTTON, AS. Derrame pleural refratário no lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1998; 38 (2): 91-4
- BOUMPAS, DT; AUSTIN III, HÁ; FESSLER, BJ; BALOW, JE; KLIPPEL, JH; LOCKSHIN, MD. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts -**Ann Intern Med** 1995; 122 (12): 940-948
- BRENOL, JT; MESQUITA, ZB; BRENOL, CV; SACHETTI, SB. Lupus Eritematoso Sistêmico - Diagnóstico e tratamento em reumatologia pediátrica e do adulto. 1ª edição, Vitória, ES, 1998: 119-134
- BRENOL JC, CANABARRO UP, MUCENIC T. Relação das alterações hematológicas e auto-anticorpos no lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1996; 36: 258
- CAPARELLI, L; TAKEHARA, K; COSTA, PD. Alterações pleuropulmonares no lupus eritematoso sistêmico – **Arq. Bras. Med** 1990; 64 (5): 331-6
- CAREL RS; SHAPIRO MS; SHOHAM D; GUTMAN A. Lupus erythematosus cells in pleural effusion: initial manifestatios of procainamide induced lupus erythematosus -**Chest** 1977; 72: 670-672 apud BONFANTE, HL; ALMEIDA, RC; CARMO, WB; GUARALDO, AN; FRAGA, RO; ALVARENGA, MG; SCOTTON, AS. Derrame pleural refratário no lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1998; 38 (2): 91-4
- CARVALHO CRR, KAIRALLA RA, DEHEINZELIN D. Pneumologia - Atualização e reciclagem - **Sociedade Paulista de Pneumlogia e Tisiologia** 1996; 15: 319-330

CERVANTES-PERES P; TORO-PEREZ AH; RODRIGUEZ-JURADO P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis - **J Am Med Assoc**, 1980; 243: 1715-1759 Apud DEMIR R, BODUR H, TOKOGEU F, OCLAY I, UÇAN H, BORMAN P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis - **Rheumatol Int** 1999; 119: 19-22

CHAHADE, WH; GIORGI, RDN. Doença Reumatóide no Adulto: elementos básicos de diagnóstico e tratamento – In: **Diagnóstico e Tratamento em Reumatologia Pediátrica e do Adulto** - 1ª edição, Vitória, ES, 1998: 173-193

CHAHADE, WH; SATO EI; MOURA JÚNIOR JE; COSTALLAT LTL; ANDRADE LEC. Occasional series: lupus around the world. Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratoy overview - **Lupus** 1995; 4: 100-103

CHALEM, PS; IGLESIAS, A. Descripción de un grupo de pacientes com poliserositis como manifestación temprana de lupus eritematoso sistémico - **Acta Med Colom** 1997; 22 (2): 78 - 84

CHAN, THOMAS YK; HANSELL, DAVID M; RUBENS, MICHAEL B; DU BOIS, ROLAND M; WELL, ATHOL U. Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological differences on computed tomographic scans - **Thorax** 1997; 52: 265-270

CHICK, TW; DEHORATIUS, RJ; SKIPPER, BE; MESSNER, RP. Pulmonary disfunction in systemic lupus erythematosus without pulmonary symptoms - **J Rheumatol** 1976; 3 (3): 262-8

CHOPRA, RAJAN; RADOTRA, BD; GUPTA, KL; JOSHI, K. Acute pneumonitis with pulmonary hemorrhage na uncommon and potentially fatal complication of systemic lupus erythematosus - **Indian J. Pathol. Microbiol** 1999; 42 (3): 375-378

COHEN, MARK; SAHN, STEVEN A. Bronchiectasis in systemic diseases - **Chest** 1999; 116: 1063-1074

COMSTOCK, GW; MS TOCKMAN, KJ HELSING, KM HENNESY. Standardised respiratory questionnaires: comparison of the old with the new - **Am Rev Respir Dis** 1979;119: 45-53

CONRAD K; MEHLHORN J; LÜTHKE K; DÖRNER T; FRANCK K-H. Systemic lupus erythematosus after heavy exposure to quartz dust in uranium mines: clinical and serological characteristics - **Lupus** 1996;5: 62-69

CORTET, BERNARD; FLIPO, RM; RÉMY-JARDIN, M; COQUERELLE, P; DUQUESNOY, B; RÉMY, J; DELCAMBRE, B. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis - **Ann Rheum Dis** 1995; 54: 815-819

CORTET, BERNARD; PEREZ, T; ROUX, N; FLIPO, RM; DUQUESNOY, B; DELCAMBRE, B; REMY-JARDIN, M. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis - **Ann Rheum Dis** 1997; 56 (10): 596-600

COSTALLAT, LILIAN TL; BARROS, PERCIVAL DS; FERNANDES, SANDRA RM; SAMARA, ADIL M. Hipertensão pulmonar no lupus eritematoso sistêmico - **Rev. Bras. Reumatol** 1991; 31 (1): 13-7

COSTALLAT LTL, COIMBRA AMV. LES: Análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973-1992) - **Rev Bras Reumatol** 1995; 35: 23-29

COSTALLAT, LTL e COIMBRA, AMV. Raynaud's phenomenon in systemic lupus erythematosus - **Rev Rhum (Engl. Ed.)**, 1995; 62 (5): 349-353

COSTALLAT, LTL e FERNANDES, SRM. Sistema cardiorrespiratório e lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1985; 25 (6): 214-8

COSTALLAT, LTL; CAPITANI, EM; ZAMBON, L. Silicose pulmonar e lupus eritematoso sistêmico- **Rev Bras Reumatol** 2001; 41(4): 257-260

COSTALLAT, LTL; LIA, CPLC; LIA NETO, N; YAMADA, RM; SAMARA, AM. Causas de óbito em lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1997; 37 (4): 205-209

DANCOUR, MA; ROZENTAL, D; SION, M; BRUMMER, SSEH; SEREJO, TAM; SALGADO, MCF; OLIVEIRA, RL; GUESTA, M; CORREA LIMA, MB. Hipertensão pulmonar no lupus eritematoso sistêmico - **Folha Med** 1993; 106 (1/2): 3-8

- DAWSON, JK; GRAHAM, DR; KENNY, J; LYNCH P. Accuracy of history, examination, pulmonary function and chest radiographs in predicting high-resolution computed tomography-diagnosed interstitial lung disease - **Br J Rheumatol** 1997; 36(12): 1342-3
- DAY W., cited by CHURCH, R.E. & ELLIS, AR.P: Cystic pulmonary fibrosis in generalized scleroderma: Report of two cases - **Lancet** 1950; 1: 392.
- DEMIR R, BODUR H, TOKOGEU F, OCLAY I, UÇAN H, BORMAN P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis -**Rheumatol Int** 1999; 119: 19-22
- DIOT, E; BOISSINOT, E; ASQUIER, E; GUILMOT, JL; LEMARIÉ, E; VALAT, C; DIOT, P. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis - **Chest** 1998; 114 (6) december: 1623-1629
- DUBOIS EL, TUFFANELLI DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases - **JAMA** 1964; 190: 104-111 Apud DURÁN-CADENA, JC; FERRAL, H; HERNANDÉZ-HORTIZ, J. Manifestaciones cardiopulmonares del Lupus Eritematoso Sistémico: hallazgos en la radiografía de tórax - **Rev Mex Radiol** 1996;50 (1): 5-9
- DURÁN-CADENA, JC; FERRAL, H; HERNANDÉZ-HORTIZ, J. Manifestaciones cardiopulmonares del Lupus Eritematoso Sistémico: hallazgos en la radiografía de tórax **Rev Mex Radiol** 1996; 50 (1): 5-9
- ELOI, JC; FRANCK, M; STAUB, HL; MULLER, TK; KEISERMAN, MW. Fibrose pulmonar na esclerose sistêmica progressiva: frequência e associações clínicas - **Rev Bras Reumatol** 1999; 39 (2): 75-80
- ELLMAN P; CUDKOWICK L. Pulmonary manifestations in the diffuse collagen diseases - **Thorax** 1954; 9: 46-57 (ABSTRACTS)
- ELMAN P; BALL RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestation - **Br Med J** 1948; 2: 816-820 Apud ANAYA, JM; DIETHELM, L; ORTIZ, LA; GUTIERREZ, M; CITERA, G; WELSH, RA; ESPINOZA, LR. Pulmonary Involvement in Rheumatoid arthritis - **Semin Arthritis Rheum** 1995, 24 (4): 242-254

EMMANUEL G, SAROJA D, GOPINATHAN K, *et al.* Session 11 – Acute and chronic fibrotic states: Environmental factors and the diffusing capacity of the lung in progressive systemic sclerosis. **Chest** 1976; 69: 304-307 apud SILVER, RM. Scleroderma: clinical problems: The lungs. **Rheum Dis Clin North Am** 1996; 22 (4): 825-840

ENSON Y, THOMAS HM III, BOSKEN CH, *et al.* Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Relation of vascular resistance to abnormal lung structure - **Transactions of the Association of American Physicians** 1975; 88: 248-255 apud SILVER, RM. Scleroderma: clinical problems: The lungs. **Rheum Dis Clin North Am** 1996; 22 (4): 825-840

EVANS AS, HOPKINSON ND, KINNEAR WJM *et al.* Respiratory disease in systemic lupus erythematosus: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens - **Thorax** 1992; 47: 957-960 Apud BARRETO, SSM; DALCIN, PTR; JEFFMANN, M; BRENOL, JCT. Envolvimento pleuropulmonar no lupus eritematoso sistêmico - revisão de aspectos clínicos e diagnósticos. **J Pneumol** 1997; 23(1): 24-32

FENLON, HM; DORAN, M; SANT, SM; BREATNACH, É. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus - **AJR** 1996; 166: 301-307

FERNANDES, SRM; COSTALLAT, LTL; FINETTI, RMI; SAMARA, AM. Hipertensão pulmonar no LES - relato de caso - **Rev Bras Reumatol** 1988; 28 (3): 87-92

FERRANTI, D; GONZALEZ, ML; PEREZ, JM; VAELO, O; LOMBARDO, M. Lupus eritematoso sistêmico y pulmon - **Prensa Med Argent** 1984; 71 (17/18): 783-8

FINLAY, DW: Abstracts of exceptional cases - **Mid Hosp Rep** 1891; 29

FLOWERS JR, CLUNIE G, BURKE M, *et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: The clinical and radiological features of seven cases and a review of the literature - **Clin Radiol** 1992; 45: 371-377

FRAGA-MOURET, A; MARTÍNEZ-ELIZONDO, P. **Reumatología** 1998: 16-42

FRANQUET TOMÁS. High-resolution CT of lung disease related to collagen vascular disease - **Radiol Clin North Am** 2001; 39(6): 1171 –1187

FREITAS GG, BORBA PQ, FIGUEIREDO GP. LES (revisão bibliográfica e experiência pessoal) - **Reumatologia** 1977; 118-124

GABBAY, ELI; TARALA, R; WILL, R; CARROLL, G; ADLER, B; CAMERON, D; LAKE, FR. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis - **Am J Respi Crit Care Med** 1997; 156: 528-535, 1997

GAMMON RB, BRIDGES TA, AL-NEZIR H, ALEXANDER CB, KENNEDY Jr JI

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus - **Chest** 1992; 102: 1171-1174

GEDDES DM, CORRIN B, BREWERTON DA, DAVIES RJ, TURNER-WARRICK M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease - **Q J Med** 1977; 46: 427-44 Apud HELMERS, RICHARD; GALVIN, J; HUNNINGHAKE, GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis - **Chest** 1991; 100 (1):235-41

GIBSON GJ, EDMONDS JP, HUGHES GRV. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. **Am J Med** 1977; 63: 926-932 Apud BARRETO, SSM; DALCIN, PTR; JEFFMANN, M; BRENOL, JCT. Envolvimento pleuropulmonar no lupus eritematoso sistêmico - revisão de aspectos clínicos e diagnósticos. **J Pneumol** 1997; 23(1): 24-32

GLOVSKY MM, LOUIE JS, PITTS Jr WH, ALENTY A . Reduction of pleural fluid complement activity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis - **Clin Immunol Immunopathol** 1976; 6: 31-41 apud BONFANTE, HL, ALMEIDA, RC; CARMO, WB; GUARALDO, AN; FRAGA, RO; ALVARENGA, MG; SCOTTON, AS. Derrame pleural refratário no lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 1998; 38 (2): 91-4

GOLDFABER M, BARBOSA LSG, LEDERMAN R e cols. LES: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado – RJ - **Rev Bras Reumatol** 1981; 21: 127-130

GOOD, JT; HING, TE; ANTONY, VB; SAHN, AS. Lupus pleuritis - **Chest** 1983; 84 (6): 714-8

GRISANTI, MM. Compromiso pulmonar en la artritis reumatoidea. **Reumatologia** 1988; 4 (4): 17-20

GRISANTI, MARCELA M. Compromiso pulmonar en el lupus eritematoso sistémico-**Rev Med Chile** 1986; 114 (9): 896-900

GRISANTI, M M; VICENCIO, MA. Compromiso pulmonar en la esclerosis sistémica progresiva - **Reumatologia (Santiago de Chile)** 1988; 4 (4): 14-6

GROEN, HENK; TER BORG, EJ; POSTMA, DS; WOUDE, AA; VAN DER MARK, T; KALLENBERG, CGM. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold patterns - **Am J Med**, 1992; 93: 619-627

GUERRA BAUTISTA, G; CABRAL, A; ACHURRA, AF. Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso generalizado - **Rev Med Panamá** 1992; 17 (1): 23-7

HACKING, JC; FLOWER, CD. Causes and investigation of increasing dyspnoea in rheumatoid arthritis - **Ann Rheum Dis** 1995; 54: 17-19

HARVEY, AM; SCHULMAN LE; TUMULTY, PA; CONLEY, CL; SCHDENRICH EH. SLE: review of the literature and clinical analysis of 138 cases - **Medicine (Baltimore)** 1954; 33: 291-437 Apud DURÁN-CADENA, JC; FERRAL, H; HERNÁNDEZ-HORTIZ, J. Manifestaciones cardiopulmonares del Lupus Eritematoso Sistémico: hallazgos en la radiografía de tórax. **Rev Mex Radiol** 1996; 50 (1): 5-9

HAYAKAWA, H; SATO, A; IMOKAWA, S; TOIOSHIMA, M; CHIDA, K; IWATA, MASATOSHI. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis - **Am J Respir Crit Care Med** 1996; 154 (5): 1531-6

HEDGPETH, MT; BOULWARE, DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro antibodies - **Arthritis Rheum** 1988; 31: 545-8 (ABSTRACTS)

- HELMERS, RICHARD; GALVIN, J; HUNNINGHAKE, GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis - **Chest** 1991; 100 (1): 235-41

HILLARBY MC; McMAHON MJ; GRENNAN DM; *et al.* HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but not other pulmonary complications of rheumatoid disease - **Br J Rheumatol** 1993; 32: 794-797 Apud COHEN, MARK; SAHN, STEVEN A. Bronchiectasis in systemic diseases - **Chest** 1999; 116: 1063-1074

HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus - **Arthritis Rheum** 1997; 40: 1725

HOFFBRAND BI; BECK ER. " Unexplained" dyspnoea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus - **Brit Med J** 1965; 1: 1273-1277 (ABSTRACTS)

HOWLING SJ, HANSELL DM, NICHOLSON AG, WELLS AU, FLINT JD, MÜLLER NL. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and pathologic findings - **Radiology** 1999; 212: 637-642

HUANG CT, LYONS HÁ. Comparison of pulmonary function in patients with SLE, scleroderma and rheumatoid arthritis - **Am Rev Respir Dis** 1966; (6): 865-75

HUNNINGHAKE GW, FAUCI AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases - **Am Rev Respir Dis** 1979; 119: 471-503

JOHKOH, T; IKEZOE, J; HOHNO, N; TAKEUCHI, N; YAMAGAMI, H; TOMIYAMA, N; KONDOH, H; KIDO, S; ARISAWA, J; KOZUBA, T. High-resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis - **Eur J Radiol** 1994; May; 18 (2): 113-21 (ABSTRACTS)

KEANE, MICHAEL P; LINCH III, JOSEPH P. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus - **Thorax** 2000; 55: 159-166

KIM JS, LEE KS, KIM SY, CHUNG MP, HAN J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic and radiologic findings - **J Comput Assist Tomogr** 2000; 24 (1): 9-18

KING Jr TE. Overview of bronchiolitis - **Clin Chest Med** 1993; 14: 607-609

KLEMPERER P; POLLACK AD; BAEHR G. **JAMA** 1942; 119-331 apud VERTZMAN, L. Lupus eritematoso sistêmico - Clínica Reumatológica. Achilles Cruz Filho, 342

KLUMB, EM; BONFIM, MG; ALBUQUERQUE, EMN; PINHEIRO, GRC. O acometimento pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo - **Pulmão RJ** 1999; 8 (2): 110-20

LALOUX LAURENT; CHEVALIER X; MAITRE B; LANGE F; CHANZY MO; TARGET-PIET B; CLAUDEPIERRE P. Unusual onset of rheumatoid arthritis with diffuse pulmonary nodulosis: a diagnostic problem - **J Rheumatol**, 1999; 26 (4): 920-4

LAROCHE CM, MULVEY DA, HAWKINS PN, WALPORT MJ, STRICKLAND B, MOXHAM J, GREEN M. Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus - **Q J Med** 1989 May; 71 (265): 429-39 (ABSTRACTS)

LE ROY EC. Sentinels signs and symptoms of systemic sclerosis - **Curr Opin Rheumatol** 1989; 1: 499-504

LE ROY EC, BLACK C, FLEISCHMAJER R, JABLONSKA S, KRIEG T, MEDSGER TA Jr, ROWELL N, WOLLHEIM F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis (editorial) - **J Rheumatol** 1988; 15: 202-205

LYNCH III, JOSEPH P; HUNNINGHAKE, GARY W. Pulmonary complications of collagen vascular disease - **Annu Rev Med**. 1992; 43: 17-35

MANGANELLI, PAOLO; SALAFFI, F; PESCE A. Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage - **Semin Arthritis Rheum** 1997; 26 (5): 740-754

MARIE, I; DOMINIQUE, S; LEVESQUE, H; DUCROTTÉ, P; DENIS, P; HELLOT, MF; COURTOIS, H. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis - **Arthritis Rheum** 2001; 45 (4): 346-354

MARTINEZ-CORDERO, E; NOVELO RETANA, V; MUÑOZ GONZÁLEZ, A; NUÑEZ PEREZ, C; NEGRETE-GARCIA, MC; RUIZ, PA; MARTÍNEZ, AM. Alteraciones en lavado bronquioalveolar de pacientes con artritis reumatoide - **Rev Inst Nac Enf Resp Mex** 1992; 5 (2): 70-4

MASSON C; AUDRAN M; PASCARETTI C *et al*. Silica associated systemic erythematosus lupus or mineral dust lupus? - **Lupus** 1997; 6: 1-3

MAYBERRY JP, PRIMACK SL, MÜLLER NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings - **Radiographics** 2000; 20: 1623-1635

McMAHON MJ; SWINSON DR; SHETTARS, *et al.* Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study - **Ann Rheum Dis** 1993; 52: 776-779 Apud DEMIR R, BODUR H, TOKOGEU F, OCLAY I, UÇAN H, BORMAN P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int** 1999; 119: 19-22

MEDEIROS, MR; BALTHAZAR, AB; CAMINO, AM; COSTALLAT, LTL; BÉRTOLO, MB; SAMARA, AM. Síndrome dos pulmões encolhidos no lupus eritematoso sistêmico: melhora clínica com o uso de digoxina via oral - **Rev Bras Reumatol** 1996; 36 (2): 97-99

MIGUEZ, SE. Esclerose sistêmica progressiva: estudo de um novo parâmetro na avaliação de alterações pulmonares - **Rev Bras Reumatol** 1983; 23(3): 109-19

MORELLI, S; BARBIERI, AC; FERRANTE, L; PITTONI, VALERIO; CONTI, F; GUALDI, G; POLETTINI, E; CARLESIMO, OA; CALVIERI, S. Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis - **J Rheumatol** 1997; 24(1): 81-85

MORRISON, SC; MODY, GM; BENATAR, SR; MEYERS, OL. The lungs in rheumatoid arthritis - a clinical, radiographic and pulmonary function study - **S Afr Med J** 1996; 86 (7): 829-33

MUÑOZ RFJ; FONT J; BADIA JR; *et al.* Shrinking lungs syndrome isn systemic lupus erythematosus: improvement with inhaled beta agonist therapy - **Lupus** 1997; 6: 412-414 Apud KLUMB, EVANDRO M; BONFIM, MG; ALBUQUERQUE, EMN; PINHEIRO, GRC. O acometimento pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo. **Pulmão RJ** 1999; 8 (2): 110-20

MYERS JL, COLBY TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis - **Clin Chest Med** 1993; 14: 611- 622

- NAIR SS, ASKARI AD, POPELKA CG, KLEINERMAN JF. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus - **Arch Intern Med** 1980; 140 (1): 109-111
- ORENS, JONATHAN B; MARTINEZ, FJ; LINCH III, JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus - **Rheum Dis Clin North Am** 1994; 20 (1): 159-189
- OSLER W. On the visceral manifestations of the erithema group of skin diseases - **Am J Me Sci** 1904; 127:1. Apud DURÁN-CADENA, JUAN C; FERRAL, H; HERNÁNDEZ-HORTIZ, J. Manifestaciones cardiopulmonares del Lupus Eritematoso Sistémico: hallazgos en la radiografía de tórax. **Rev Mex Radiol** 1996; 50 (1): 5-9
- PAIVA FD, MARTINS JM, PAIVA AMCG, PITOMBEIRA MS. Diagnóstico de LES em uma área tropical. Estudo de 105 casos em 23 anos - **Rev Bras Reumatol** 1985; 25: 181-183
- PANDYA, MR; AGUS, B; GRADY, RF. In vivo LE phenomenon in pleural fluid - **Arthritis Rheum** 1976; 19 (5): 962-3
- PAPPI, JÁ, LINS JR HWM. Manifestações pulmonares nas colagenoses - **Pneumologia** 1998; 47: 785-795
- PATEL, ANSHUL; KESLER, B; WISE, RA. Persistent pneumomediastinum in interstitial fibrosis associated with rheumatoid arthritis - **Chest** 2000; 117 (6): 1809-13
- PEREIRA, CARLOS AC; CAARVALHO, CRR; NAKATANI, J. Pneumologia – Atualização e Reciclagem - **Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**, 1996, Ed. Atheneu
- PEREZ T, REMY-JARDIN M, CORTET B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional and HRCT findings - **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 15 (5): 1658-65
- PINEDA MORÁN, E. Evaluación de la función pulmonar en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica progresiva - **Rev Fac Med (Maracaibo)** 1985; 17 (1/4) : 87-102

POPP, WOLFGANG; RAUSCHER, H; RITSCHKA, L; BRAUN, O; SCHERAK O; KOLARZ, G; ZWICK, H. Prediction of interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis - **Chest** 1992; 102 (2): 391-4

PURNELL DC; BUGGENSTOSS AH; OLSEN AM. Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus - **Ann Intern Med** 1955; 42: 619-628 Apud CAPARELLI, L; TAKEHARA, K; COSTA, PD. Alterações pleuropulmonares no lupus eritematoso sistêmico. **Arq. Bras. Med** 1990; 64 (5): 331-6

RAJASEKARAN, BA; SHOVLIN, D; LORD, P; KELLY, CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis - **Rheumatology** 2001; 40:1022-1025

RAKOV HL, TAYLOR JS. Acute disseminated lupus erythematosus without cutaneous manifestations and with heretofore undescribed pulmonary lesions - **Arch Intern Med** 1942 ; 70: 88-100 apud ORENS, JONATHAN B; MARTINEZ, FJ; LINCH III, JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus - **Rheum Dis Clin North Am** 1994; 20 (1): 159-189

RATTO, OR. Colagenoses. In: **Doenças Pulmonares**. Affonso B. Tarantino. 1ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan. 1976. P 466-476

REID LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis - **Thorax** 1950; 5: 233-247 Apud COHEN, MARK; SAHN, STEVEN A. Bronchiectasis in systemic diseases. **Chest** 1999; 116: 1063-1074

REMY-JARDIN, M; REMY, J; CORTET, B; MAURI, F; DELCAMBRE, B. Lung changes in Rheumatoid Arthritis ; CT findings - **Radiology** 1994; 193: 375-382

REMY-JARDIN, M; REMY, J; WALLAERT, B; BATAILLE, D; HALTRON, P-Y. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests and brochoalveolar lavage - **Radiology** 1993; 188: 499-506

ROCHA, MCBT; TEIXEIRA, SS; BUENO, C; VENDRAMINI, MBG; MARTINELLI, RP; SANTIAGO, MB. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico no Estado da Bahia - **Rev Bras de Reumatol** 2000; 40 (5): 221-229

- ROCKALL, AG; RICKARDS, D; SHAW, PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease - **Postgrad Med J** 2001; 77: 621-638
- RUBIN LA, UROWITZ MB. Shrinking lung síndrome in SLE – a clinical pathologic study - **J Rheumatol** 1983 Dec; 10 (6): 973-6 (ABSTRACTS)
- SAAG, KG; KOLLURI, S; KOEHNKE, RK; GEORGOU, TA; RACHOW, JW; HUNNINGHAKE, GW, SCHWARTZ, DA. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities - **Arthritis Rheum** 1996; 39 (10): 1711-1719
- SAMPAIO-BARROS, PD; MAGALHÃES, EP; SACHETTO, Z; SAMARA, AM; MARQUES NETO, JF. Alterações hematológicas na esclerose sistêmica - **Rev Bras Reumatol** 2000; 40 (3): 123-127
- SANCHEZ-ROMAN J; WICHMANN I; SALABERRI J; VARELA JM; NUNEZ-ROLDAN A.A .Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica - **Ann Rheum Dis** 1993; 52: 534-538 Apud COSTALLAT, LTL; CAPITANI, EM; ZAMBON, L. Silicose pulmonar e lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 2001; 41(4): 257-260
- SANT, SM; DORAN, M; FENELON, HM; BREATNACH,ES. Pleuropulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: assessment with high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests - **Clin Exp Rheumatol** 1997; 15(5): 507-13
- SANTIAGO MB, BUENO C, VIANA VST, YOSHINARI NH, COSSERMELLI W, OLIVEIRA RM. Anticorpos anticardiolipina em LES - **Rev Bras Reumatol** 1988; 28: 37-42
- SAPADIN, AN; ESSER, AC; FLEISCHYMAJER, R. Immunopathogenesis of scleroderma – evolving concepts - **Mt Sinai J Med** 2001; 68 (4 & 5): 233-242
- SATO EI. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 201 pacientes. Tese de Livre-Docência. **Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1994; 161**

SCHWAB EP, SCHUMACHER HR, FREUNDLICH B, CALLEGARI PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus – **Sem Arthritis Rheum** 1993; 23 (1): 8-15

SEGAL AM *et al.* The pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus – **Sem Arthritis Rheum** 1985; 14: 202 apud GRISANTI, M. Compromiso pulmonar en el lupus eritematoso sistémico. **Rev Med Chile** 1986; 114 (9): 896-900

SHADICK NA; FANTACH; WEINBLATT ME; *et al.* Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis - **Medicine (Baltimore)** 1994; 73: 161-170 Apud ANAYA, JM; DIETHELM, L; ORTIZ, LA; GUTIERREZ, M; CITERA, G; WELSH, RA; ESPINOZA, LR. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis - **Sem Arthritis Rheum** 1995; 24 (4): 242-254

SIEBELS M; SCHULZ V; ANDRASSY K. Systemic lupus erythematosus and silicosis - **Dtsch Med Wochenschr** 1995; 120: 214-218 Apud COSTALLAT, LTL; CAPITANI, EM; ZAMBON, L. Silicose pulmonar e lupus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 2001; 41(4): 257-260

SILBERSTEIN SL, BARLAND P, GRAYZEL AI, KOERNER SK. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence classification and correlation with other organ involvement - **J Rheumatol** 1980; 17: 187-195 Apud BARRETO, SÉRGIO S MENNA; DALCIN, PTR; JEFFMANN, M; BRENOL, JCT. Envolvimento pleuropulmonar no lupus eritematoso sistêmico - revisão de aspectos clínicos e diagnósticos - **J Pneumol** 1997; 23(1): 24-32

SILVER, RM. Scleroderma: clinical problems: The lungs - **Rheum Dis Clin North Am** 1996; 22 (4): 825-840

SOLANKI, T; NEVILLE, E. Bronchiectasis and rheumatoid disease: is there an association? - **Br J Rheumatol** 1992 Oct; 31 (10): 691-3 (ABSTRACTS)

SOUBRIER M; DUBOST JJ; PIETTE JC *et al.* Le syndrome des poumons rétractés lupiques - **Rev Rhum Engl Ed** 1995; 62: 417-420 Apud KLUMB, EVANDRO M; BONFIM, MG; ALBUQUERQUE, EMN; PINHEIRO, GRC. O acometimento pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo. **Pulmão RJ** 1999; 8 (2): 110-20

- St CLAIR EW, RICE JR, SNYDERMAN R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis - **Arch Intern Med** 1985; 145: 2035-8
- STEEN, VD; CONTE, C; OWENS, G; MEDSGER JR, TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis - **Arthritis Rheum** 1994; 37 (9): 1283-1289
- STEEN, VD; MEDSGER JR, TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma - **Arthritis Rheum** 2000; 43 (11): 2437-2444
- STEVENS, WMR; CLEMENS, LE; BURDON, JGW; WEBB, J. The shrinking lungs syndrome - an infrequently recognised feature of systemic lupus erythematosus - **Aus NZ J Med** 1990; 20: 67-70
- STOREL, AAP; COSTALLAT, LTL; COSTA, SC B; COIMBRA, IB. Causas e características da anemia em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico - **Rev Bras Reumatol** 2001; 41 (1): 14-20
- SUSANTO, I; PETERS, JI. Acute lupus pneumonitis with normal chest radiograph - **Chest** 1997; 111 (6): 1781-1783
- SWINSON, DR; SYMONS, D; SURESH, U; JONES, M; BOOTH, J. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis - **Br J Rheumatol** 1997; 36: 689-691
- TAKAYASU V, BONFÁ E, LEVY NETO M, KUMEDA C, DAUD RM, COSSERMELLI W. LES no idoso: características clínicas e laboratoriais - **Rev Hospital Clin Fac Med São Paulo** 1992; 47:6-9
- TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus - **Arthritis Rheum** 1982; 25: 1271-7
- THOMPSON, PJ; DHILLON, DP; LEDONGHAM, J; TURNER-WARWICK, M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic lupus erythematosus - **Am Rev Resp Dis** 1985; 132: 926-928
- THOMPSON, AE; POPE JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma - **Br J Rheumatol** 1998; 37: 1320-1323

- TUMULTY, PA. The clinical course of systemic lupus erythematosus - **JAMA** 1954; 156: 947-9 Apud WARRINGTON, KJ; MODER, KG; BRUTINEL, WM. The shrinking syndrome in systemic lupus erythematosus - **Mayo Clin Proc** 2000; 75: 467- 472
- TURNER-STOKES L, TURNER-WARWICK M. Intrathoracic manifestations of SLE - **Clinics Rheumatic Dis** 1982; 8: 229 Apud GRISANTI, M. Compromiso pulmonar en el lupus eritematoso sistémico – **Rev Med Chile** 1986; 114 (9): 896-900
- TYOSHIMA H; KUSABA T; YAMAGUCHI T. Cause of death in autopsied rheumatoid arthritis patients - **Ryumachi** 1993; 33: 209-14 Apud ANAYA, JM; DIETHELM, L; ORTIZ, LA; GUTIERREZ, M; CITERA, G; WELSH, RA; ESPINOZA, LR. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis - **Semin Arthritis Rheum** 1995; 24 (4): 242-254
- VERGNENÈGRE, A; PUGNERE, N; ANTONINI, MT; ARNAUD, M; MELLONI, B; TREVES, R; BONNAUD, F. Airway obstruction and rheumatoid arthritis - **Eur Respir J** 1997; 10: 1072-1078
- VERTZMAN, L, LEITE, N, LEDERMAN, R. Lupus eritematoso sistêmico. In: **Clínica Reumatológica**. Achilles Cruz Filho. 1ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Googan. 1980. p 345
- WADSWORTH, SL; HANSELL, DM. High resolution computed tomography (HRCT) of the lung in rheumatoid arthritis - **Imaging**, 1999; 11: 53-59
- WALKER, WC. Pulmonary infections and rheumatoid arthritis - **Q J Med** 1967; 142: 239-250 (ABSTRACTS)
- WALZ-LEBLANC, BAE; UROWITZ MB; GLADMAN, DD; HANLY, PJ. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus - improvement with corticosteroid therapy - **J Rheumatol** 1992; 19: 1970-1972
- WANG DY. Diagnosis and management of lupus pleuritis – **Curr Opin in Pulm Med** 2002; 8: 312-316
- WARRICK, JAY H; BHALLA, MEENAKSHI; SCHABEL, STEPHEN I; SILVER, RICHARD M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease - **J Rheumatol** 1991; 18: 1520-1528

WARRINGTON, KENNETH J; MODER, KG; BRUTINEL, WM. The shrinking syndrome in systemic lupus erythematosus - **Mayo Clin Proc** 2000; 75: 467- 472

WECHSLER, RJ; STEINER, RM; SPIR, PW; SALAZAR, AM; SHAH, R; RUSSELL, K; JIMENEZ, S; VARGA, J. The relationship of thoracic lymphadenopathy to pulmonary interstitial disease in diffuse and limited systemic sclerosis - **AJR**: 1996; 167: 101-104

WELLS, AU; LORIMER, S; MAJUMDAR, S; HARRISON, NK; CORRIN, B; BLACK, CM; JEFFERY, RM; DU BOIS, BR. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: increase in memory T-cells in lung interstitium - **Eur Respir J**, 1995; 8: 266-271

WESTEDT, ML; HAZES, JMW; BREEDVELD, FC; STERK, PJ; DIJKMAN, JH. Cigarette smoking and pulmonary diffusion defects in rheumatoid arthritis - **Rheumatol Int** 1998; 18: 1-4

WHITE, B; MOORE, WC; WIGLEY, FM; XIAO, HQ, WISE, RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis - **Ann Intern Med** 2000; 132: 947-954

ZIMMERMANN AF, MESSIAS IJT, UTIYAMA SRR *et al.* Clinical, autoimmune and demographic profile in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from Southern Brazil - **J Investig Allergol Clin Immunol** 1997; 7: 24-31



8. *ANEXOS*

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Instituições envolvidas –

Hospital Getúlio Vargas

Centro de Ciências da Saúde da UFPI

UNICAMP

Responsável pelo Estudo – Prof. ^a Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida

Declaro que aceito participar da pesquisa intitulada “ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E DA FUNÇÃO PULMONAR DE PACIENTES COM DOENÇAS DIFUSAS DO TECIDO CONJUNTIVO”, estando ciente de que nada do que vou responder ou submeter-me durante a referida pesquisa, me causará danos morais ou físicos. Declaro ainda que poderei retirar a minha colaboração em qualquer momento da pesquisa, sem que haja prejuízos ao meu tratamento. Estou ciente e de acordo que os resultados desse trabalho serão publicados em reuniões ou meios de divulgação científica, sem identificação de nenhum dos participantes da mesma.

Teresina,.....

Paciente.....

Pesquisador.....

Orientador.....

QUESTIONÁRIO APLICADO

Diagnóstico.....

Idade.....CorSexo.....

Profissão atual.....Profissão anterior.....

Procedência.....Grau de instrução.....

Renda familiar.....Tabagismo: Sim () Não () Quantidade () Tempo ()

Tratamento atual.....

Tratamentos anteriores.....

Dispnéia: Sim () Não ()

Dor torácica: Sim () Não ()

Tosse: Seca () Produtiva () Cor.....Quantidade.....

Emagrecimento: Sim () Não () Quantidade.....

Fenômeno de Raynaud: Sim () Não ()

Sinal de Vespertílio: Sim () Não ()

Alopecia: Sim () Não ()

Lesões cutâneas: Sim () Não ()

Trombose: Sim () Não ()

Evolução:.....