



O pulmão nas doenças do colágeno

Pulmonary manifestations of colageno's diseases

Daniela Paes Leme Peyneau*, Márcio Mesquita Júdice**,
Elisa Martins Neves de Albuquerque***, Domenico Capone****
Rogério Rufino****

RESUMO

Os autores fazem uma revisão ampla sobre as manifestações pulmonares das doenças do colágeno, com ênfase no diagnóstico.

ABSTRACT

The authors do a huge review about pulmonary manifestations of colageno's diseases, with more interest in the diagnostic.

Palavras-chaves: colagenoses, doença intersticial pulmonar, doença do tecido conjuntivo.

Key-words: collagenosis, interstitial lung disease, lung connective diseases.

Introdução

As colagenoses, doenças colágeno-vasculares ou doenças reumáticas, representam um grupo de doenças de causas desconhecidas que atingem, primariamente, o tecido conjuntivo, afetando seus componentes de formas variáveis.

O comprometimento pulmonar nas colagenoses ocupa o quarto lugar no cômputo global dos acometimentos de órgãos e sistemas, sendo ultrapassado, em prevalência, pelas lesões cutâneas, articulares e renais. Entretanto, o envolvimento pulmonar pode assumir formas clínicas que alteram a evolução dessas enfermidades, tornando o prognóstico muito desfavorável^(1,2).

A história natural da lesão pulmonar no curso das colagenoses é variável, podendo apresentar-se de três formas distintas: como manifestação inicial dessas doenças; como complicação no curso clínico das colagenoses; como decorrência do tratamento da doença base.

Do ponto de vista anatomopatológico, as lesões pulmonares decorrem da agressão ao tecido conjuntivo intersticial e aos vasos, provavelmente por deposição de complexos imunes circulantes ou formados *in situ*, levando à agressão tecidual mediada por complemento. Acredita-se também haver participação da imunidade celular na agressão tecidual dessas enfermidades^(1,2).

*Acadêmica de Medicina da FCM/UERJ.

**R3 de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

***Professora Assistente da Disciplina de Reumatologia da FCM/UERJ.

****Professores Assistentes da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

Correspondência: Rua 28 de setembro, 77 - Vila Isabel - Rio de Janeiro - RJ.

Artigo recebido para publicação no dia 08/07/1999 e aceito no dia 13/09/1999.

As manifestações pulmonares mais freqüentes das colagenoses são as serosites, a doença intersticial pulmonar, as pneumonites, a hemorragia alveolar, a hipertensão pulmonar e os infartos pulmonares. Dependendo do calibre do vaso acometido e do estágio do processo inflamatório, podem surgir configurações próprias de cada uma das colagenoses. Assim, na artrite reumatóide predomina a doença intersticial pulmonar; na esclerodermia, além da doença intersticial pulmonar, ocorre, com mais freqüência, hipertensão pulmonar; no lúpus eritematoso sistêmico, as serosites, os infiltrados pulmonares ou mesmo a hemorragia alveolar^(1,2).

Investigação diagnóstica

A investigação diagnóstica deve levar em consideração as diferentes possibilidades de apresentação da doença pulmonar e basear-se, inicialmente, em uma anamnese completa e dirigida, além de um exame físico minucioso, objetivando estabelecer os principais diagnósticos diferenciais, e em exames laboratoriais específicos, que sustentam a hipótese aventada ao final da anamnese e do exame físico.

As provas funcionais respiratórias, bem como a radiografia simples do tórax, complementada pela tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), são exames fundamentais, não apenas no diagnóstico, mas sobretudo na avaliação da atividade da doença e prognóstico.

Recentemente, surgiram novos métodos de investigação, alguns com sua eficácia ainda em estudos, como *clearance* de Tc^{99m} DTPA (ácido dietileno triaminopentacético ligado ao tecnésio), dosagem de trombomodulina plasmática e pesquisa de mediadores inflamatórios no lavado broncoalveolar^(3,4,5).

Radiologia torácica

A telerradiografia de tórax tem sido a principal ferramenta para o diagnóstico de doença intersticial pulmonar, apesar de estar normal em mais de 10% dos casos.

As principais alterações radiográficas nas colagenoses são representadas por infiltrado intersticial retículo-nodular, com certo predomínio nas bases pulmonares. São verificados sinais de envolvimento pleural (serosite), faixas de atelectasia segmentar, nódulos que, eventualmente, podem cavar, além de redução volumétrica dos pulmões. O padrão alveolar, caracterizado por tênues

es hipotransparências de limites imprecisos, configura, na TC de tórax, o padrão em "vidro-fosco" (despolido), que indica migração de células inflamatórias para o alvéolo ou hemorragia.

A TCAR fornece informações sobre a distribuição e as características das imagens pulmonares, sugerindo, em muitos casos, não só o diagnóstico como a determinação da atividade da doença. A alveolite associada às doenças do colágeno é caracterizada, na TCAR, por opacificações alveolares localizadas, predominantemente, em regiões subpleurais periféricas e nas bases pulmonares, com interfaces irregulares e espessas entre parênquima pulmonar e outras estruturas^(6,7).

As fases avançadas caracterizam-se, sob o ponto de vista tomográfico, como infiltrado intersticial predominantemente reticular e acentuada distorção parenquimatosa, em meio à qual observam-se inúmeras imagens hipertransparentes, arredondadas, periféricas, dispostas em camadas, que, na verdade, representam dilatações de bronquíolos, descritas como padrão em favo-de-mel ("honey-comb").

Atualmente, podemos contar com a tomografia computadorizada helicoidal, a qual possibilita uma reconstituição tridimensional da imagem em estudo. Este exame permite que os cortes sejam feitos em uma única apnéia, o que torna o exame mais rápido e cômodo para o paciente. Uma outra vantagem é que, por ser rápido, a fase contrastada é toda feita com grande quantidade de contraste dentro dos vasos, permitindo um estudo mais apurado da vasculatura pulmonar. Um exemplo de sua utilização seria a visualização de aneurismas nas vasculites^(6,7,8).

Provas de função pulmonar (PFP)

Sindromicamente, as colagenoses determinam um acometimento pulmonar intersticial difuso, ocasionando alterações nas PFP compatíveis com um defeito pulmonar funcional do tipo restritivo; exceção para as doenças granulomatosas (artrite reumatóide e granulomatose de Wegener), que podem apresentar algum grau de obstrução das vias aéreas durante a sua evolução, mas que, invariavelmente, irão culminar com um processo restritivo em decorrência da instalação da fibrose peribronquiolar ou por lesões endobrônquicas.

É importante ressaltar que a redução da capacidade vital nas colagenoses pode não ser exclusivamente por amputação de parênquima pulmonar sadio pela fibrose. Nos casos em que há mio-

patia e fraqueza muscular, a capacidade vital pode estar diminuída também por incapacidade da musculatura respiratória para mobilizar o ar de dentro dos pulmões. Nestes casos, a determinação das pressões inspiratórias e expiratórias máximas (que estão reduzidas na vigência de acometimento da musculatura respiratória) poderá ajudar a elucidar a diminuição da capacidade vital.

A capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO) está reduzida precocemente nas doenças intersticiais pulmonares com alveolite inflamatória, mesmo quando não há grande expressão radiológica da doença de base. A redução da DLCO explica a hipoxemia induzida pelo exercício nestes pacientes. O aumento da DLCO pode ser visto na presença de hemorragia alveolar⁽⁹⁾.

Lavado broncoalveolar (LBA)

O LBA tem papel importante no estudo de doença pulmonar intersticial, estagiando sua atividade e permitindo avaliação da resposta terapêutica.

Na verdade, estudos vêm mostrando que a principal importância do LBA é permitir a investigação dos mecanismos fisiopatológicos básicos, e muitos clínicos mostram-se céticos em relação ao valor do procedimento na prática clínica, embora exista um consenso acerca de alguns achados típicos. O acometimento pulmonar nas colagenoses, freqüentemente expressado por uma alveolite subclínica, podendo ser de predomínio linfocitário ou neutrofílico no LBA. Entretanto, a linfocitose no LBA parece ter baixas sensibilidade e especificidade para doença pulmonar nas colagenoses, enquanto a neutrofilia apresenta maior significância patológica^(10,11).

Em alguns casos, o LBA é fundamental para comprovação da hemorragia pulmonar, já que alguns pacientes podem não exteriorizar o sangramento alveolar, através de hemoptise. Nestes, o LBA demonstrará o aspecto de água de carne, desde o início da infusão salina necessária para feitura do LBA até o término do exame. A análise citológica deste líquido demonstrará macrófagos fagocitando hemossiderina^(10,11).

Biópsia pulmonar

A abordagem de um paciente com doença do colágeno que desenvolve doença intersticial pulmonar deve ser feita, inicialmente, através de métodos diagnósticos seguros, relativamente não invasivos e com menores riscos de complicações, como PFP, radiologia do tórax e LBA, citados ante-

riormente. A progressão para biópsia pulmonar é um passo importante, que requer indicações precisas e avaliação da relação risco/benefício para o paciente^(1,2,3,4).

Existem três alternativas de procedimentos para uma biópsia pulmonar: a biópsia transbrônquica, a biópsia percutânea por agulha fina e a biópsia a céu aberto.

A biópsia pulmonar transbrônquica (BPTB) é realizada através de broncoscopia e tem se mostrado bastante segura. Recomenda-se o segmento basal-lateral do lobo inferior direito como sítio da biópsia, devido ao menor risco de formação de pneumotórax, aproximadamente 5%^(1,4).

A biópsia percutânea por agulha fina (BAF) é um procedimento rápido e indolor, realizado com anestesia local. Entretanto, as complicações são mais freqüentes que na biópsia transbrônquica, ocorrendo pneumotórax em muitos pacientes. O baixo rendimento diagnóstico desta técnica limita sobremaneira o seu uso. Atualmente, não é mais realizada para o diagnóstico de pneumopatias intersticiais^(1,2,4).

A biópsia pulmonar a céu aberto (BCA) é, essencialmente, uma toracotomia limitada, realizada sob anestesia geral. Permite a obtenção de fragmentos de tecido mais adequados, o que acarreta um maior rendimento diagnóstico. Por ser um procedimento de maior porte, os riscos são mais elevados. Entretanto, quando bem indicada e com o correto preparo do paciente, os riscos são minimizados e há uma grande chance de elucidação diagnóstica^(1,2,3,4).

Outros exames

A cintigrafia com gálio é realizada através da injeção intravenosa de citrato de Ga⁶⁷, o qual é transportado na circulação, associado a transferrina, sendo captado e concentrado nas células inflamatórias (especialmente polimorfonucleares e macrófagos ativados). Assim, a captação de Ga⁶⁷ pelo pulmão vem sendo utilizada para indicar a presença de doença pulmonar inflamatória ativa, diferenciando a lesão pulmonar, vista nos métodos de imagem, de um processo crônico ou fibrótico⁽¹²⁾.

A permeabilidade epitelial pulmonar pode ser estudada pelo DTPA, *clearance* do Tc^{99m}, já que esta molécula hidrofílica cruza a barreira alvéolo-capilar e se difunde do espaço aéreo para o espaço vascular. Então, o *clearance* de DTPA fornece um índice da integridade da barreira, estando al-

terado em uma grande variedade de doenças pulmonares. Esta técnica possui alta sensibilidade na detecção de doença pulmonar difusa, detectando lesões precoces. Nas colagenoses, as taxas de Tc^{99m} DTPA encontram-se aumentadas, sugerindo acometimento alveolar difuso⁽¹²⁾.

A trombomodulina (TM) é um receptor da trombina, encontrado na superfície da célula endotelial. A concentração de TM plasmática é maior em pacientes com doença do colágeno; portanto, a sua mensuração pode ser útil para avaliar lesão vascular em pacientes com doença do colágeno⁽⁴⁾.

A seguir, apresentamos, de forma sucinta, as principais manifestações pulmonares das colagenoses e vasculites:

1. Artrite reumatóide

É a colagenose mais freqüente na população, com prevalência em torno de 1:100 habitantes. Há predomínio do sexo feminino (3:1) e especialmente entre os 35 e 55 anos. Curiosamente, apesar de a artrite reumatóide (AR) ser mais freqüente em mulheres, as manifestações pulmonares são mais freqüentes nos pacientes do sexo masculino. Histologicamente é representada por um processo granulomatoso crônico, acometendo, principalmente, a membrana sinovial das articulações.

Clinicamente, há artrite bilateral, simétrica, acumulativa, de caráter insidioso, e rigidez matinal de mais de uma hora. Febre baixa, mal-estar, perda de peso e astenia são sintomas comumente encontrados⁽¹³⁾.

O diagnóstico deve ser feito na presença de quatro dos sete critérios adotados pela *American Rheumatism Association*, dentre os quais encontra-se a presença do fator reumatóide. Embora 70 a 80% dos pacientes com AR apresentem teste do látex e reação de *Waller-Rose* positivos para fator reumatóide, este não é específico da doença. Entretanto, existe relação entre os títulos do fator reumatóide e o grau de acometimento sistêmico da AR, sendo o envolvimento pulmonar de importância significativa. A doença pulmonar na AR pode se expressar por derrame e fibrose pleural, nódulos pulmonares, doença intersticial pulmonar e bronquiolite obliterante⁽¹⁴⁾.

Laboratorialmente, têm-se buscado relações entre o ANCA e o diagnóstico da AR. Pacientes com p-ANCA positivo apresentam, mais freqüentemente, vasculites e comprometimento pulmonar que aqueles com p-ANCA negativo. Além disso, os pacientes com p-ANCA positivo têm um curso mais agressivo

para a AR com envolvimento extra-articular mais freqüente, incluindo o pulmonar⁽¹⁵⁾.

O envolvimento pleural é a manifestação pulmonar mais comum em pacientes com AR e pode, em alguns casos, preceder o acometimento articular. Freqüentemente, está associado a envolvimento pericárdico. Apesar de a prevalência ser estimada em 5% para derrames pleurais e 20% para dor pleurítica, achados de necropsia mostram que 75% dos pacientes com AR de longa duração apresentam anormalidades pleurais, o que indica um grande número de casos subclínicos. O derrame pleural, geralmente, ocorre em pacientes com nódulos subpleurais e pode coincidir com a doença parenquimatosa. Costuma ser bilateral, mas, quando unilateral, tende a predominar o lado esquerdo. Na maioria dos casos, o derrame se resolve espontaneamente em três meses ou menos. O líquido encontrado no derrame pleural é, invariavelmente, um exsudato, com baixo nível de glicose (menor que 20mg%), pH em torno de 7,0, neutrófilos com inclusões de IgM e IgG, celularidade que raramente excede 5.000 células/mm³ (com predomínio de linfócitos) e altos títulos de fator reumatóide IgM (maiores que 1/320). A concentração de fator reumatóide no líquido pleural geralmente excede a do soro, o que sugere sua produção local, e o nível do complemento, principalmente C4, geralmente está baixo no derrame pleural^(16,17).

Os nódulos reumatóides no parênquima pulmonar são mais freqüentes em homens e, geralmente, são subpleurais, medindo em torno de 1 a 2cm, podendo variar de 3mm a 7cm. Normalmente se localizam nos ápices e são únicos, podendo ser múltiplos, uni ou bilaterais. É comum estarem associados a nódulos reumatóides subcutâneos, sendo análogos a estes. Evoluem subclínicamente, mas podem complicar, escavando e provocando pneumotórax, fístula brônquica e derrame pleural. Podem, também, cursar com infecções associadas ou evoluírem para carcinoma⁽⁷⁾. (Figura 1)

A presença de nódulos reumatóides no pulmão de pacientes com pneumoconiose caracteriza a Síndrome de Caplan (descrita inicialmente em trabalhadores de mina de carvão).

O acometimento pulmonar pode preceder ou acompanhar a instalação da AR e atinge de 5 a 10% dos pacientes com AR. O padrão intersticial pulmonar é mais freqüente nos homens (2:1), sendo do tipo reticular ou retículo-nodular, periférico e basal. O raio X de tórax pode mostrar um pulmão hiperinsuflado, sem evidências de acometimento in-

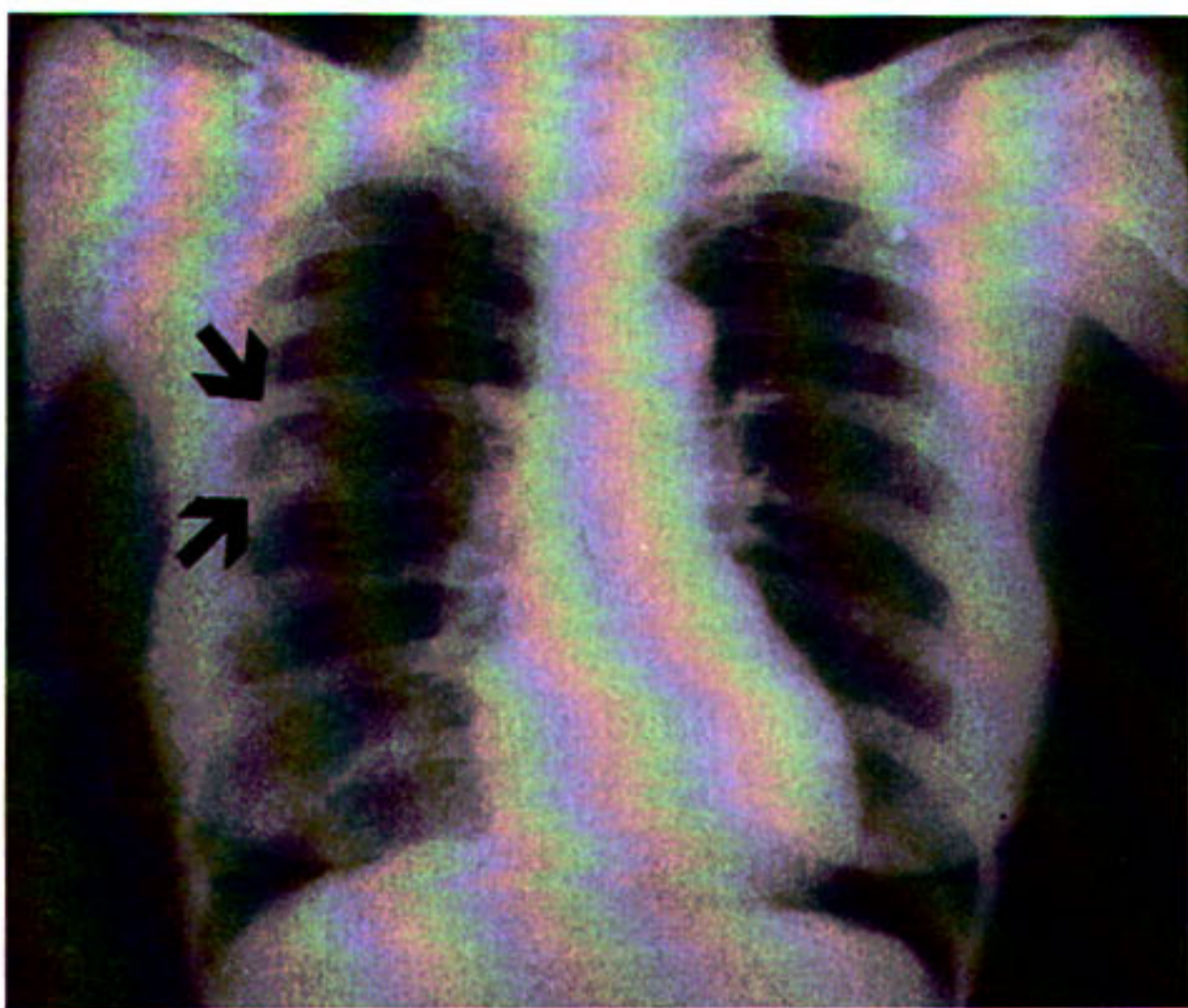


Figura 1

Presença de nódulo periférico em terço médio do pulmão direito em paciente com AR.

tersticial, enquanto as provas de função pulmonar revelam obstrução das vias aéreas com complacência pulmonar e difusão normais. Devido à falta de especificidade destes métodos, pode ser necessária a biópsia pulmonar para o diagnóstico^(3,7).

No exame físico, é comum encontrar-se baquetamento digital e estertores pulmonares bibasais^(1,2,4). Nestes casos, o LBA tem importante papel prognóstico. O predomínio de neutrófilos indica pior prognóstico, com evolução irreversível para fibrose, enquanto os pacientes que exibem predomínio de linfócitos têm melhor resposta terapêutica e evolução clínica.

A bronquiolite obliterante é uma condição rara, mas pode ocorrer em pacientes com AR, principalmente entre aqueles que receberam terapia apenas com antiinflamatórios não esteroidais^(1,2). Manifesta-se, clinicamente, com dispnéia progressiva, tosse seca, crepitações e ronco expiratório. Cerca de 20% dos pacientes com AR têm algum grau de fibrose pulmonar; entretanto, apenas 1 a 2% dos casos têm expressão radiológica da fibrose.

Hipertensão arterial pulmonar é rara em pacientes com AR. Sua causa, freqüentemente, é uma vasculite das pequenas artérias do pulmão. Deve-se pensar nesta possibilidade sempre que um paciente com AR se apresentar com dispnéia⁽¹⁸⁾.

Outra manifestação que deve ser salientada é a bronquiectasia, que tem um papel controverso no curso da AR. Há quem acredite que a bronquiectasia precede por anos a AR e que a supuração crônica do pulmão levaria a um estímulo antigênico que causaria a AR, em indivíduos sus-

ceptíveis. Outra possibilidade é a de que a AR, ou o seu tratamento, levem a uma maior freqüência de infecções do trato respiratório, resultando, então, na bronquiectasia. O que há de concreto é que usando-se tomografia computadorizada, de alta resolução, encontrou-se uma maior incidência de bronquiectasia em pacientes com AR do que se conhecia anteriormente. Ainda não se estabeleceu seu real papel na doença pulmonar da AR⁽⁷⁾.

2. Esclerodermia

A esclerodermia ou esclerose sistêmica (ES) é uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada por um binômio anatomopatológico: redução da degradação e deposição de proteínas da matriz extracelular e alterações microvasculares⁽⁴⁾. A prevalência desta enfermidade é de 1:10.000 habitantes/ano, sendo a maior incidência no sexo feminino, numa proporção de 3:1.

A intensa formação de fibrose no tecido conjuntivo intersticial é responsável por muitas manifestações clínicas, como o espessamento da pele (fibrose dérmica), distúrbios de condução cardíaca (fibrose miocárdica), artralgias e artrites (fibrose sinovial), disfagia (fibrose da submucosa do trato gastrointestinal) e, também, os chamados divertículos de boca larga no intestino grosso. Já as alterações microvasculares se exteriorizam na elevada freqüência do fenômeno de Raynaud (vasoespasmotrífásico, exacerbado pelo frio, observado, principalmente, nas mãos), que determina ulcerações das extremidades. Há, também, um padrão típico de endarterite obliterante nas artérias interlobulares e arqueada, levando a nefropatia^(1,2,3).

Embora o espessamento da pele seja a marca registrada desta doença, a sobrevida é determinada pelo envolvimento visceral⁽⁴⁾.

Os pulmões são, freqüentemente, acometidos em pacientes com esclerodermia, sendo o envolvimento pulmonar um fator importante na morbidade e mortalidade da doença. Entretanto, Tashkin, em 1994, demonstrou que o grau de envolvimento pulmonar não está correlacionado com a extensão do envolvimento extrapulmonar. Logo, o acometimento pulmonar, em qualquer ponto da história natural da doença, não parece ser útil como fator preditivo no progresso do envolvimento de qualquer outro órgão pela esclerodermia, exceto para a pele e trato gastrointestinal alto. É importante ressaltar que o envolvimento esofágico está relacionado à broncoaspiração e pneumonias de repetição⁽¹⁹⁾.

As duas principais manifestações pulmonares são a fibrose intersticial e a hipertensão pulmonar, a qual ocorre como resultado de uma vasculopatia primária ou, secundariamente, a uma doença pulmonar ou cardíaca⁽⁴⁾.

A fibrose intersticial ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes com esclerodermia. Tem expressão radiológica em 20% dos casos e manifesta-se, clinicamente, com tosse e dispnéia. O exame físico revela, em muitos pacientes, crepitação bibasal, no final da inspiração, e baquetamento digital ao lado das manifestações dérmicas clássicas. Inicialmente, pode não haver alterações radiológicas, tendo a radiografia de tórax papel limitado na detecção de lesões iniciais. Entretanto, com a evolução do quadro, estas alterações radiológicas estarão presentes em 13 a 78% dos pacientes com esclerodermia. A anormalidade mais comum é o infiltrado intersticial com padrão reticular, predominantemente basal, e alterações císticas de paredes finas, caracterizando dilatações de bronquíolos. A TCAR tem sido utilizada para demonstrar alterações pulmonares iniciais da esclerodermia, apresentando um padrão reticular periférico clássico, associado ou não com áreas de alveolite caracterizadas pelo padrão em vidro-fosco⁽⁷⁾. (Figura 2)

O teste mais precoce e sensível que evidencia o envolvimento pulmonar é a capacidade de difusão (DL), sugerindo que a fibrose pulmonar acontece a nível da interface alvéolo-capilar. Hoje, sabe-se que a alveolite fibrosante é a principal complicação do acometimento pulmonar da esclerodermia, cuja lesão primária é uma inflamação alveolar, em que há proliferação de fibroblastos e deposição excessiva de matriz extracelular no tecido conjuntivo, o que é essencial para o processo de fibrose⁽³⁾.

A caracterização do processo inflamatório pelo lavado broncoalveolar (LBA) é de extrema utilidade na avaliação e acompanhamento destes pacientes, já que a determinação de alveolite está associada a doença pulmonar progressiva^(3,20,21).

Esta hipótese é reforçada pela comparação entre a alveolite fibrosante primária (AFP) e aquela associada à esclerodermia (AFE). Recentes estudos demonstraram que houve vantagem prognóstica da AFE em relação à AFP, o que estaria relacionado à menor expressão e secreção do gen da interleucina 8 (IL-8) na AFE. A IL-8 é o mais importante agente quimiotático para neutrófilos, aumentando o percentual de neutrófilos no LBA.

Acredita-se que enzimas proteolíticas derivadas dos neutrófilos e as espécies ativas do oxigênio são a chave da perpetuação da lesão pulmonar, resultando em doença progressiva, com o conseqüente pior prognóstico^(20,21).

Outro determinante imunopatogênico importante é a aparente proteção conferida pelo anticorpo anti-centrômero (A-ac), que tem relação inversa com o envolvimento pulmonar na esclerodermia. Uma hipótese seria a associação do A-ac com o complexo de histocompatibilidade DR1 e DR4, que parece não estar relacionado com a fibrose pulmonar na esclerodermia. Sabe-se que há forte relação do DR-52 com a fibrose⁽²⁾.

A hipertensão pulmonar ocorre em 35 a 80% dos pacientes com esclerodermia, sendo definida como uma pressão na artéria pulmonar (PAP) maior que 25mmHg, no repouso, ou maior que 30mmHg, durante exercício físico. Pode ser primária, ocorrendo em pacientes com esclerodermia limitada e cuja hipótese fisiopatológica seria um mecanismo de vasoespasmos pulmonar associada a fibrose dos vasos peribronquiolares⁽¹⁷⁾.

Entretanto, a causa mais comum é a doença pulmonar intersticial, que cursa com compressão e obliteração de pequenos vasos pulmonares, resultando em redução do volume sanguíneo pulmonar (o que corresponde, linearmente, à baixa da capacidade vital - CV), ocasionando o aumento da resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, hipertensão da artéria pulmonar⁽⁴⁾, cujas principais manifestações clínicas são dispnéia, aumento do

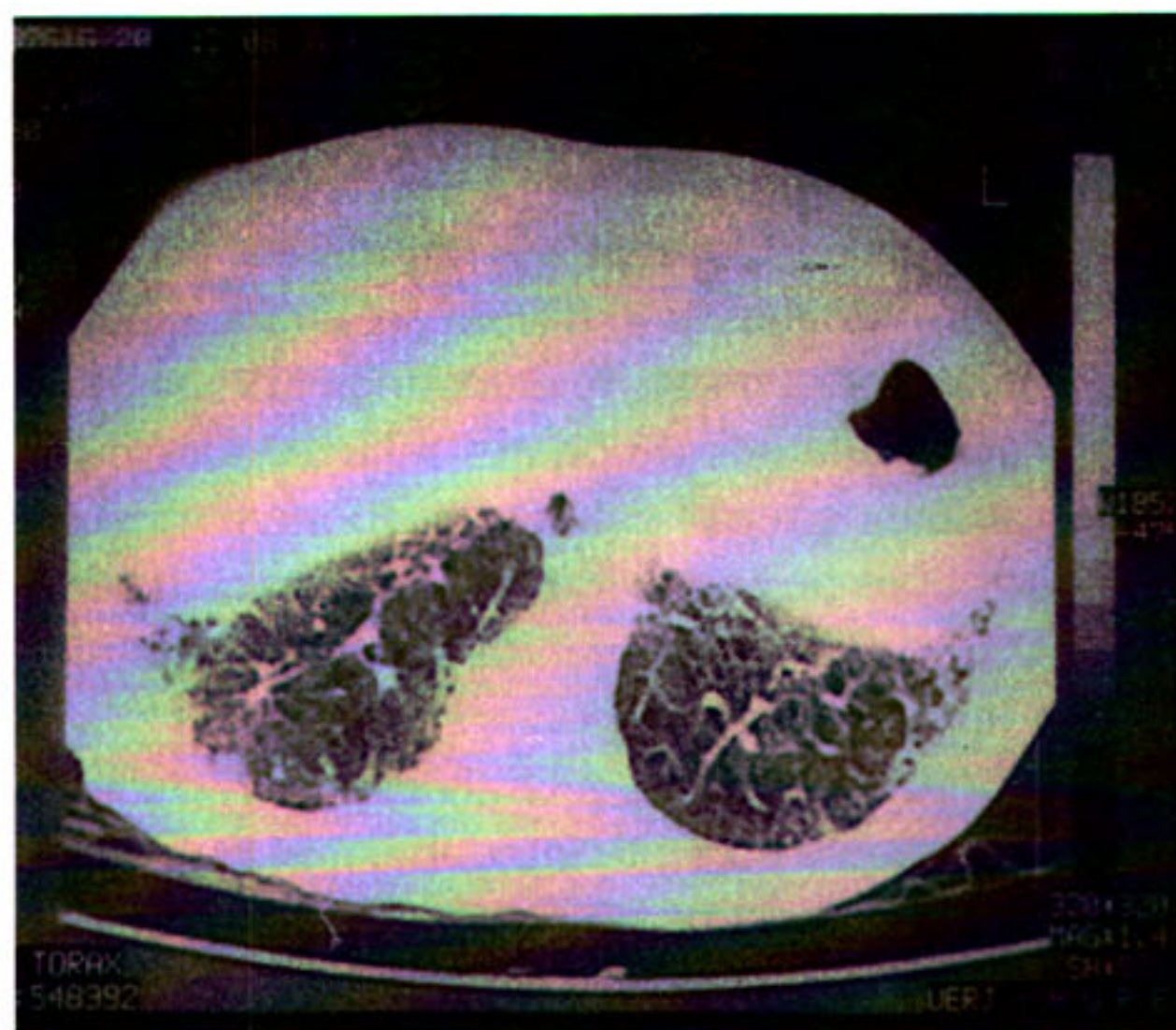


Figura 2
TC mostrando padrão em "vidro-fosco" em paciente com ES

componente pulmonar da segunda bulha, estertoração crepitante bibasal e onda "a" do pulso jugular proeminente.

3. Lúpus eritematoso sistêmico

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença freqüente, com prevalência 50,8/ 100.000 habitantes na população. Ocorre mais freqüentemente em mulheres e em indivíduos de origem africana. A faixa etária mais acometida corresponde ao período entre a menarca e a menopausa^(1,2,3).

Pelo menos 50% dos pacientes com LES apresentam evidências clínicas de envolvimento pulmonar em algum ponto do curso da sua doença⁽⁶⁾. Desde que as manifestações pulmonares no LES foram descritas pela primeira vez por Osler, em 1904, vários estudos foram feitos. Nestes estudos, tanto a prevalência quanto a incidência das anormalidades pulmonares apresentam grande diversidade, com a incidência variando de 7 a 100%. A mesma diversidade ocorre com as suas manifestações clínicas, uma vez que o LES pode envolver várias áreas diferentes do sistema respiratório, inclusive a pleura, o interstício pulmonar e os músculos respiratórios. A doença renal, o envolvimento cerebral e as infecções são as principais causas de morte nestes pacientes. Apesar disso, a doença pulmonar também pode ser letal, se houver pneumonite aguda, hemorragia pulmonar e hipertensão pulmonar. Entretanto, o envolvimento pulmonar freqüentemente não está associado com uma morbidade significativa e pode até mesmo ser assintomático^(2,3).

Os acometimentos pulmonares primariamente associados ao LES são derrame pleural, alveolite, fibrose intersticial, pneumonite lúpica, bronquiolite obliterante, vasculites pulmonares e hemorragia, hipertensão arterial pulmonar e doença tromboembólica pulmonar. Os efeitos secundários incluem atelectasias causadas por disfunção diafragmática, pneumonias oportunistas, toxicidade por drogas e as complicações pleuropulmonares relacionadas à falência cardíaca e renal⁽¹⁵⁾. Infecções podem mimetizar muitos tipos de envolvimento pulmonar e devem ser sempre consideradas quando o pulmão é acometido em um paciente com LES^(1,2,3). (Figura 3)

Na TCAR, as seguintes alterações são evidenciadas: espessamento da septo interlobular (44%), bronquiectasias e espessamento brônquico (21%) e adenopatias (18%); o acometimento pleural à TCAR é menor do que se espera⁽⁷⁾.

A pleura está envolvida em 60 a 70% dos pacientes com LES. A pleurite pode ocorrer sem derrame

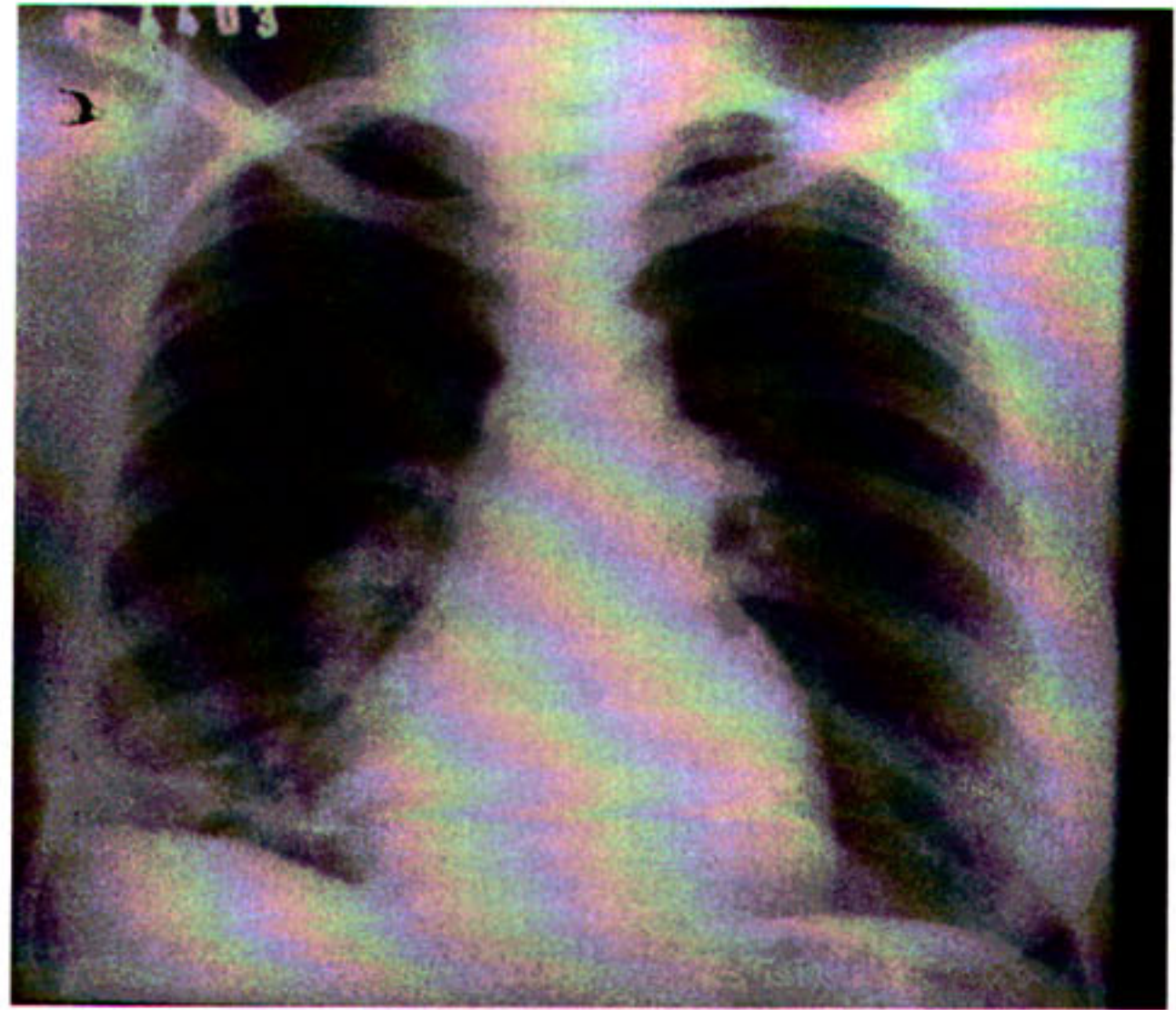


Figura 3

Atelectasia laminar em lobo inferior direito e hipertensão arterial pulmonar.

pleural e é a manifestação pneumológica mais comum desta doença, podendo, algumas vezes, ser a manifestação clínica inicial. A pleurite e o derrame pleural nem sempre são manifestações diretas do LES, devendo o clínico ficar alerta para outras causas possíveis como pneumonia, embolia pulmonar ou falência renal. O aumento da área cardíaca por derrame pericárdico pode ocorrer em associação com pleurite, mas é menos comum. Eventualmente, o aumento da área cardíaca é por cardiomiopatia^(2,22).

Os sintomas respiratórios mais comuns nestes pacientes são a dor pleurítica associada à dispnéia, tosse e febre nos casos de derrame pleural. Além disso, a pleurite acompanhada de derrame pleural tende a se resolver mais lentamente que a pleurite isolada^(1,2,3).

O derrame pleural pode ser uni ou bilateral, normalmente é pequeno e com pouca expressão radiológica. O líquido é um exsudato que pode ser seroso ou serosanguinolento, mas raramente pode ser turvo e hemorrágico. O conteúdo protéico está acima de 3g/dl⁽²³⁾, o pH, geralmente, maior que 7,35 e a glicose, usualmente, 75% ou mais do valor da plasmática. A contagem dos leucócitos é variável em média, em torno de 5.000 células/mm³ com predomínio de mononucleares, principalmente quando a doença persiste por mais de uma semana. Os níveis de complemento, incluindo o complemento com atividade hemolítica total, como o C3 e C4, estão freqüentemente diminuídos, o que seria resultado da ativação do complemento por complexos imunes⁽³¹⁾. A presença de anticorpos antinucleares (ANA) ou anticorpos anti-DNA é específica para

LES. Além disso, os níveis dos ANAs podem estar maiores no fluido pleural que no soro^(1,2,16,22).

A ocorrência de pneumotórax no LES já foi descrita, mas é bastante rara. O pneumotórax pode ser unilateral ou bilateral e pode, também, ser recorrente. Em alguns casos está associado à enfisema mediastinal⁽²²⁾.

Menos de 3% dos pacientes com LES apresentam doença intersticial difusa. Condição que, geralmente, acomete pacientes com doença de longa duração, causa dispnéia nos esforços, dor pleurítica e tosse crônica não produtiva. As alterações radiográficas consistem em lesões intersticiais difusas, reticulares ou retículo-nodulares, que ocorrem em toda a extensão de ambos os pulmões, mas concentrando-se principalmente nas bases. Os testes de função respiratória apresentam um padrão restritivo com diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono⁽⁹⁾.

Pneumonite lúpica é um termo utilizado para definir um processo pneumônico acompanhado de febre, apresentando-se em mais de 50% dos pacientes como manifestação inicial do LES e cursa, frequentemente, com hipoxemia arterial. É um diagnóstico de exclusão, passando a ser considerado quando todas as outras causas infecciosas são afastadas.

Provavelmente, a síndrome da hemorragia alveolar no LES deve ser uma manifestação da pneumonite lúpica aguda. É uma manifestação rara com alto índice de mortalidade⁽²³⁾ (maior que 70%), podendo ser recorrente nos sobreviventes⁽²⁴⁾. Pode ser subclínica e não associada com hemoptise franca, mesmo nos casos de hemorragia alveolar maciça. O quadro é rapidamente progressivo, com aumento de dispnéia, hipoxemia, taquicardia, estresse respiratório e hemoptise. A radiografia de tórax, geralmente, mostra um infiltrado peri-hilar bilateral. O exame histológico mostra hemorragia intra-alveolar difusa e maçrófagos com hemossiderina^(1,2,3).

As alterações patológicas vistas na pneumonite aguda e na hemorragia alveolar são semelhantes, mas não são específicas para o LES.

A hipertensão pulmonar no LES é rara e pode ser idiopática ou secundária à pneumonite lúpica crônica, à vasculite pulmonar e ao tromboembolismo pulmonar. Há relatos de associação entre a hipertensão pulmonar no LES e a ocorrência do fenômeno de Raynaud⁽²⁴⁾, terapia citotóxica, doença renal e anticorpo anti-ribonucleoproteína⁽¹⁸⁾.

Muitos mecanismos devem atuar no desenvolvimento da hipertensão pulmonar no LES, como a de-

posição de complexos imunes na parede dos vasos pulmonares, trombose causada pela presença de anticorpos anti-fosfolípido e fenômeno de Raynaud.

A disfunção diafragmática manifesta-se nos pacientes com LES através da "síndrome do pulmão encolhido", a qual se exterioriza por dispnéia e redução da capacidade vital, devido à elevação das cúpulas diafragmáticas. Aproximadamente 25% dos pacientes assintomáticos apresentam fraqueza dos músculos respiratórios, provavelmente devida a uma causa extrapulmonar, uma vez que há fibrose do diafragma sem infiltrado inflamatório⁽⁹⁾.

Outras condições que devem ser lembradas no paciente com LES são a sepse, nos pacientes imunossuprimidos, e a Síndrome do Anticorpo Anti-fosfolípido associada com trombozes venosas e arteriais e a embolia pulmonar^(1,2,3).

4. Espondilite anquilosante

Espondilite anquilosante (EA) é uma doença sistêmica que leva à fusão dos ossos (anquilose). Os principais alvos são as articulações sacroilíacas e as vértebras, culminando com formação da "coluna em bambu" e presença de sindesmófitos⁽²¹⁾. As articulações costo-vertebrais acabam sendo envolvidas devido ao acometimento da coluna, resultando em diminuição da mobilidade da caixa torácica^(25,26).

As costelas têm seus movimentos reduzidos pelo processo inflamatório, com conseqüente incapacidade de realizar movimentos expiratórios normais. Além disso, a postura característica da EA de longa evolução (resultante da perda da lordose lombar e do desenvolvimento de cifose dorsal) contribui significativamente para a disfunção respiratória, já que provoca redução da capacidade de expansibilidade torácica. Muitos pacientes com EA tentam compensar a rigidez da sua parede torácica aumentando a distância percorrida pelo diafragma a cada incursão respiratória. Alguns autores ainda afirmam que o grau de falência respiratória está diretamente relacionado à gravidade da cifose. Os homens apresentam maior predisposição ao acometimento pulmonar, o qual pode surgir a qualquer momento no curso da doença. Não há relatos de associação entre a atividade inflamatória pulmonar e a artrite. Vale a pena salientar que a doença cardíaca na EA é muito mais prevalente que a doença intrínseca do pulmão, principalmente aquela associada a alterações da válvula aórtica. Portanto, em pacientes com EA que se apresentem dispnéicos, deve-se pensar, primeiramente, no acometimento cardíaco^(25,26).

A doença intersticial pulmonar é a complicação pulmonar mais freqüente da EA, sendo responsável por 85% dos casos⁽²⁾, enquanto a doença fibrocística do lobo superior apresenta-se como uma manifestação mais específica da EA, podendo ser indistingüível da cicatriz de tuberculose pulmonar. A doença pode evoluir com alargamento dos cistos, que tendem a coalescer, formando cavitações. As lesões císticas causam poucos sintomas, mas apresentam forte tendência à colonização por *aspergillus*, bactérias e micobactérias. A aspergilose pode causar sintomas mais importantes, dentre eles hemoptise, que pode ser fatal^(22,25).

O envolvimento pleural parece ser um acontecimento precoce no desenvolvimento da doença fibrocística apical, enquanto a fibrose apical extensa é vista, especialmente, em pacientes com aspergilose. Patologicamente, o achado mais comum é a fibrose intra-alveolar com grumos de fibrina depositados no espaço alveolar. O infiltrado inflamatório é muito semelhante ao da aortite associada a EA, embora não haja evidências de vasculite⁽²¹⁾.

5. Polimiosites

As polimiosites (PM) correspondem às colagenoses que apresentam um quadro muscular inflamatório característico. São atingidos os músculos das cinturas pélvica e escapular e da linha dorsal. A miopatia é habitualmente de caráter insidioso, mas pode assumir formas de instalação rápida. As polimiosites que se acompanham de alterações cutâneas características representam o grupo das dermatomiosites (DM), que ocorrem em 40% dos casos. As lesões cutâneas típicas são a inflamação periungueal (sinal da manicure), a erupção eritemato-atrófica descamativa sobre as articulações metacarpo-falangianas e interfalangianas proximais e áreas de extensão do cotovelo e joelho (sinal de Gottron), o edema palpebral de coloração eritemato-violácea (heliotrópio) e uma erupção eritemato-descamativa difusa de face e parte superior do tronco e dos braços (sinal do xale). As alterações laboratoriais bioquímicas mais representativas são as elevações das enzimas musculares: fosfocreatinoquinase, desidrogenase láctica, aldolase e as transaminases, que são utilizadas como um instrumento para monitorar a atividade da doença e resposta ao tratamento⁽²⁾. Dentre os achados imunológicos, podemos encontrar o fator antinuclear (FAN) com padrão salpicado (inespecífico) ou coloração citoplasmática, que indica a

presença de anticorpos anti-Jo1 (sendo este específico da PM), tendo relação com o comprometimento cutâneo e, principalmente com a doença do interstício pulmonar. O anticorpo anti-Jo₁, que é dirigido contra a enzima RNA-histidil-sintetase, deve ser pesquisado por métodos padronizados, tais como imunoelektroforese ou hemaglutinação. O seu achado pode preceder a sintomatologia respiratória; portanto, indica a necessidade de estudo da função pulmonar, já que lesões incipientes podem ser assintomáticas e, se tratadas precocemente (na fase inflamatória), podem retardar ou mesmo impedir a evolução para a fibrose intersticial pulmonar⁽²⁾.

O comprometimento do pulmão pode anteceder, ser concomitante ou suceder os sintomas musculares. A lesão pulmonar no curso das PM é basicamente decorrente da falência muscular respiratória. Este quadro é complicado pela elevada possibilidade de broncoaspiração frente à incompetência da musculatura da faringe. Raramente há doença intersticial pulmonar, que pode ter curso insidioso ou curso rápido. As queixas pulmonares de dispnéia de repouso e tosse seca devem ser valorizadas e diferenciadas das pneumonites de aspiração^(1,2,27). Além disso, podemos encontrar uma vasculopatia pulmonar, cuja causa é similar a das outras doenças do colágeno.

É essencial afastar a possibilidade de haver uma neoplasia em todos os pacientes com DPM, visto que pode ser uma síndrome paraneoplásica. Devemos estar atentos, em especial, nos pacientes adultos, com história de tabagismo e sintomatologia respiratória (tosse, expectoração, dispnéia, hemoptise etc), uma vez que as neoplasias pulmonares são umas das que mais comumente cursam com DPM como manifestação paraneoplásica.

6. Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren (SS) é uma síndrome auto-imune onde há uma inflamação crônica das glândulas exócrinas com um infiltrado predominantemente mononuclear⁽¹⁹⁾. Infiltrados semelhantes podem acometer vários órgãos levando a diversas manifestações extraglandulares, dentre as quais manifestações pulmonares.

Há descrição de duas entidades distintas dentro da síndrome. A forma isolada (SS primária), que se caracteriza por uma tríade clássica, com *keratoconjuntivite sicca*, xerostomia e edema recorrente da parótida⁽²⁸⁾, tem haplótipo HLA B8-DR3 e apresenta anticorpos anti-Ro. A SS secun-

dária representa mais de 50% dos casos e tem associação com outras doenças do colágeno, como LES, polimiosite, esclerodermia e, principalmente, artrite reumatóide. Frequentemente, encontra-se HLA DR4 associado à forma secundária⁽²⁹⁾.

Laboratorialmente, verifica-se fator reumatóide positivo em 90% dos casos, bem como FAN em 70% dos casos, além de hipergamaglobulinemia policlonal, o que caracteriza a hiperatividade de linfócitos B na síndrome.

O pulmão, com glândulas exócrinas na árvore brônquica, é um alvo potencial para o "ataque" linfocitário da síndrome. A incidência de doença pulmonar na SS gira em torno de 9%. As suas sequelas são muito pequenas, principalmente se comparadas às da esclerodermia.

O espectro da doença pulmonar na SS primária pode ser dividido em quatro grupos distintos, a saber: doença pleural, inflamação brônquica e peribrônquica, fibrose intersticial e desordens linfoproliferativas^(1,29).

O curso natural da SS primária varia desde a resolução espontânea até conversão do infiltrado inflamatório em desordens linfoproliferativas, com formação de pseudolinfomas e linfomas. Esta conversão é representada pelo desvio do infiltrado inflamatório policlonal até monoclonal, característico destas doenças. Os linfomas podem formar nódulos que levam ao alargamento hilar no raio X de tórax. Estas lesões são relativamente incomuns e, embora aparentemente benignas, podem apresentar potencial maligno^(2,29).

As manifestações pulmonares da SS secundária correspondem àquelas das colagenoses subjacentes, enquanto que, na forma primária, são mais claramente definidas⁽²⁹⁾.

Hipertensão pulmonar é uma complicação rara da SS primária.

7. Vasculites

7.1 - Doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) é uma doença sistêmica rara que afeta, principalmente, adultos jovens do sexo masculino. O curso da doença parece ser pior quando esta se instala após os 40 anos de idade. A gravidade da síndrome normalmente declina com o tempo. Sua mortalidade está em torno de 50%. A doença parece estar ligada ao HLA-BW51 e HLA-DR5^(2,30).

Seu critério diagnóstico requer a presença de ulceração aftosa recorrente na mucosa oral associada a dois dos seguintes achados: ulcerações

genitais, lesões típicas dos olhos (uveíte anterior, posterior e vasculite da retina), lesões típicas da pele (eritema nodoso, eritema polimórfico ou dermatografia) ou um teste de patergia positivo⁽³¹⁾. Além disso, pode haver artrite soronegativa recorrente e não destrutiva, sinais e sintomas neurológicos, tromboflebite e acometimento renal, gastrintestinal, cardiovascular, muscular e do epidídimo. É bastante comum o surgimento de vasculite, afetando veias mais frequentemente que artérias, e podendo⁽²⁾, inclusive, haver fenômenos vaso-oclusivos, por isquemia, processo tromboembólico (relacionado ao anticorpo anti-fosfolípido) ou ambos.

O envolvimento vascular da DB pode acometer qualquer órgão, inclusive o pulmão, sendo a hemoptise o sintoma dominante da arterite pulmonar. Mais de 70% dos pacientes com acometimento pulmonar na DB cursam com hemoptise⁽³⁰⁾.

A lesão histológica que causa hemoptise caracteriza-se pela ruptura da lamela elástica interna e das fibras elásticas da média das artérias, numa vasculite em saca-bocado. Este processo pode acometer vasos de qualquer calibre e resulta em infartos, fibrose e aneurismas, que podem se comunicar com os brônquios, formando fístulas e ocasionando hemoptise. A recorrência de hemoptise se deve às fases de cicatrização dos vasos. A ruptura dos aneurismas representa o maior perigo da doença.

É importante lembrar que terapia anticoagulante é absolutamente contra-indicada, pois pode promover hemoptises fatais. Além disso, pacientes com DB raramente morrem de infarto pulmonar pós-trombótico^(2,30).

O raio X de tórax mostra alterações em 90% dos casos, com presença de infiltrados periféricos, geralmente bilaterais e simétricos (devido a infarto ou hemorragia). Opacificações peri-hilares podem representar aneurismas em artérias pulmonares ou segmentares⁽⁷⁾. Derrames pleurais e nódulos pulmonares também foram descritos. A relação ventilação-perfusão apresenta alterações, semelhantes àquelas encontradas na doença embólica pulmonar primária. Entretanto, a broncoscopia, geralmente falha em localizar a lesão, enquanto a angiografia e a biópsia de pulmão podem causar sangramentos⁽³²⁾.

A TC é útil para caracterização da doença vascular e a formação de aneurismas^(2,30). Recentemente, tem sido empregada a TC helicoidal com reconstrução 3D, que possibilita grande auxílio

na visualização das estruturas vasculares pulmonares.

7.2. Síndrome de Churg-Strauss

Síndrome de Churg-Strauss (SCS), também chamada de angeíte e granulomatose alérgica, é uma forma de vasculite sistêmica encontrada em indivíduos com história de alergia ou sensibilização⁽³²⁾.

Clinicamente, a síndrome é precedida por história de atopia ou por ataques recorrentes de asma, geralmente acompanhada de rinite e sinusite, cujos sintomas podem aumentar sucessivamente, culminando com quadro franco de vasculite. Raramente, há sensibilização prévia por drogas. Ocasionalmente, pode se apresentar apenas com sintomas do trato respiratório superior⁽³²⁾.

O diagnóstico de SCS requer a apresentação de história de alergia, asma, eosinofilia periférica maior que $1,5 \times 10^9$ /litro e vasculite sistêmica envolvendo dois ou mais órgãos extrapulmonares. Quase todos os pacientes com SCS apresentam, em alguma fase do desenvolvimento da doença, uma importante eosinofilia, tanto periférica quanto tissular.

O raio X de tórax pode mostrar derrame pleural, aumento da área cardíaca, por derrame pericárdico ou cardiomiopatia, ou um infiltrado reticular transitório sem formação de nódulos^(2,32). Eventualmente, pode haver nódulos pulmonares ao exame radiológico⁽²⁸⁾.

Os testes sorológicos mostram níveis de IgE que vão de 500 a 1000 UI/ml³, representando, provavelmente, resposta a alérgenos. Frequentemente, também encontra-se ANCA (anticorpo contra citoplasma de neutrófilo) positivo.

Histologicamente, a SCS se caracteriza por vasculite de pequenos vasos e granulomas necrosantes extravasculares.

7.3. Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener (GW) é caracterizada por vasculite e granulomas necrosantes capazes de envolver todos os órgãos. Os homens são discretamente mais acometidos que as mulheres, estando o pico de incidência na quinta década de vida. A tríade clássica da doença consiste em angeíte do trato respiratório superior e inferior e glomerulonefrite focal em crescente. Pode haver vários graus de disseminação da vasculite, envolvendo tanto artérias quanto veias de pequeno calibre. Outros órgãos frequentemente afetados são a pele, as articulações, olhos, ouvidos e sistema nervoso⁽³³⁾.

O acometimento pulmonar da GW, classicamente, se apresenta ao raio X de tórax com um padrão multinodular, podendo apresentar-se, também, como massas, predominantemente nas regiões inferiores do pulmão e geralmente com cavitação. Outras formas de apresentação seriam a hemorragia alveolar difusa (consolidações alveolares bilaterais), o envolvimento pleural, embolia ou infartos pulmonares, bronquiectasias, estenoses brônquicas e o estreitamento traqueal subglótico, que se observa em até 15% dos casos^(23,33). A hemorragia alveolar pode ser a complicação de um caso estável de GW ou a manifestação inicial da doença. Neste último caso, o diagnóstico diferencial de GW para síndrome de Goodpasture se torna muito difícil, uma vez que as duas doenças podem tornar-se indistinguíveis quanto às características histológicas da biópsia pulmonar (ambas podem se apresentar apenas como capilarite pulmonar) e quanto aos estudos sorológicos^(14,23,24,35).

Derrames pleurais podem ser vistos em torno de 10% dos pacientes, enquanto massas pleurais de origem inflamatória são raramente observadas.

Na maioria dos pacientes, o pulmão já se apresenta envolvido na apresentação da doença; entretanto, quase todos desenvolvem doença pulmonar em algum ponto do seu curso. Em alguns casos, ocorre a chamada "forma limitada" da GW, na qual apenas o pulmão estaria acometido. Esta forma, acredita-se, apresenta um melhor prognóstico que a doença clássica. A maioria dos pacientes com a forma limitada apresenta um envolvimento pulmonar multifocal, sendo nódulos solitários descritos raramente^(23,24). Lesões solitárias são mais comuns na doença disseminada, mas, quando presentes na forma limitada, representam a única manifestação da GW no paciente. O diagnóstico de tais lesões é difícil, pois, geralmente, não há suspeita clínica da doença, e é importante lembrar que as inflamações granulomatosas, bem como a sarcoidose, são causas bem mais frequentes de lesões únicas e, portanto, devem constar no diagnóstico diferencial.

Devido à baixa especificidade dos achados clínicos na GW, o diagnóstico é dado através de biópsia pulmonar ou renal. O padrão histológico clássico é de inflamação granulomatosa necrotizante e vasculite necrotizante^(2,34,35). Além disso, a abundância de tecido de cicatrização na GW tem sido frequentemente reconhecida^(1,2). Entretanto, é possível que se encontrem padrões histológicos atípicos, como necrose geográfica, microabscessos e granulomatose sem vasculite clássica⁽³³⁾.

Apesar de a biópsia de pulmão a céu aberto ser o padrão ouro para o diagnóstico de GW, alguns autores vêm sugerindo que um teste sorológico para anticorpos anti-neutrófilos (ANCA) positivo poderia substituir a biópsia em pacientes sem etiologia infecciosa comprovada e com manifestações características de GW. O ANCA, que, na fluorescência, apresenta padrão citoplasmático (c-ANCA), tem sensibilidade de 30 a 90% e especificidade de mais de 97% para GW. Estes anticorpos são encontrados em mais de 90% dos pacientes com a doença disseminada e em apenas 60 a 70% dos pacientes com a forma localizada da doença. O outro padrão de ANCA é o perinuclear (p-ANCA), que é freqüentemente encontrado em pacientes com vasculites sistêmicas, doença hepática auto-imune e artrite reumatóide. Manifestações pulmonares podem acompanhar doenças relacionadas a p-ANCA positivo, mas, geralmente, não são específicas^(1,2,3,4).

O c-ANCA não possui apenas valor diagnóstico na GW, mas também pode ser utilizado para monitorar a atividade da doença; por exemplo, um aumento nos níveis do c-ANCA geralmente precede uma piora clínica. Entretanto, falsos positivos já foram relatados em outras vasculites, como a poliarterite microscópica, a vasculite de Takayasu, granulomatose linfóide, poliarterite nodosa e glomerulonefrite rapidamente progressiva⁽³³⁾. Por outro lado, um teste para c-ANCA negativo não invalida o diagnóstico clínico, devendo-se iniciar o tratamento adequado para que se impeça o avanço desta doença que, hoje, é sabidamente tratável^(1,3).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Moreira JS, Ratto OR. Cap.33 Colagenoses. Doenças Pulmonares/Tarantino. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1990.
- 2-Papi JA, Lins Jr HWN. Cap. 47 Manifestações pulmonares das colagenoses. Pneumologia. Bethlem N. 4ª edição. São Paulo: Ed. Atheneu, 1995.
- 3-Remy JM, Remy J, Wallart B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive evaluation with CT, Pulmonary Function Tests, and Bronchoalveolar Lavage. *Radiology* 1993; 188: 499-506.
- 4-Ohdama S, Takano S, Miyake S, Kubota T, Jato K, Aoki N. Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular disease. *Am J Clin Pathology* 1994; 101 (1): 109-113.
- 5-Walters EH. Investigation of lung disease in rheumatic disorders. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1993; 7(1): 183-207.
- 6-Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung of lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 308-310.
- 7-Capone D. Doenças intersticiais pulmonares. *Pulmão RJ* 1998; Supl 1: 55-65.
- 8-Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *Am J Roent* 1996; 166: 301-307.
- 9-Rufino R. Doenças intersticiais pulmonares. *Pulmão RJ* 1998; Supl 1: 37-48.
- 10-Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 400-406.
- 11-Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Zerva LB, Trekli MM, Katoulas OO, Montsopoulos HM. Liquid phase characteristics of bronchoalveolar lavage in primary sjögren's syndrome. *Chest* 1992; 102(6): 1805-1807.
- 12-Fonseca LMB, Maleska C. Cintilografia pulmonar nas doenças intersticiais. *Pulmão RJ* 1998; Supl 1: 49-54.
- 13-Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1993; 73(1): 1-16.
- 14-Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(2): 395-411.
- 15-Braun MG, Csernok E, Schmitt WK, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumat* 1996; 23: 826-830.
- 16-Papiris SA, Moutsopoulos HM. Rare rheumatic disorders. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1993; 7(1): 173-177.
- 17-Mukerji B, Alpert MA, Hardin JG. When the lungs are in-

- volved by connective tissue disease. *Postgraduate Medicine* 1993; 94(5): 147-158.
- 18-Gurubhagavatula I, Palevsky HI. Pulmonary hipertension in systemic autoimmune disease. *Rheumat Dis Clin North Am* 1997; 23(2): 365-393.
- 19-Kane GC, Varga J, Conant EF, Spien PW, Jimenez S, Fish JS. Lung involvement in systemic sclerosis(scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med* 1996; 90: 223-230.
- 20-Suganuma K, Sato A, Tamura R, Chida K. Enhanced migration of fibroblasts derived from lungs with fibrotic lesions. *Thorax* 1995; 50: 984-989.
- 21-Sothcott AM, Jones KP, Majumdar S, Cambrey AD, Pantelidis P, Black CM, Laurent GI, Davies BK, Jeffrey PK, du Bois RM. Interleukin-8. Differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1604-1612.
- 22-Mulherin D, Bresnihan B. Systemic lupus erythematosus. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1993; 7(1): 31-57.
- 23-Krupsky M, Landau Z, Lifschitz-Mercer B, Resnitzky P. Wegener's granulomatosis with peripheral eosinophilia. *Chest* 1993; 104(4): 1290-1292.
- 24-Lee JJ, Berry GI, Husari AW. Wegener's granulomatosis presenting as right middle lobe obstruction. *Chest* 1993; 103(5): 1623-1625.
- 25-Ferdoutsis M, Bouros D, Meletis G, Patsousakis G, Siajaks NM. Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis. *Respiration* 1995; 62: 286-289.
- 26-Gacad G, Hamosh P. The lung in ankylosing spondylitis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 286-289.
- 27-Bunch TW, Tancredi RG, Lie MT. Pulmonary hypertension in polymyosites. *Chest* 1981; 79: 1.
- 28-Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108(2): 320-323.
- 29-Gardiner P. Primary Sjögren's Syndrome. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1993; 7(1): 59-77.
- 30-O'Duffy JD. Pulmonary Involvement in Behçet's Disease. *Eur Respir J* 1993; 6: 936-937.
- 31-Witt C, John M, Martin H, Hiepe F, Ewert R, Enslender HP, Baumann G. Behçet's syndrome with pulmonary involvement - combined therapy for endobronchial stenosis using neodym-YAG laser, ballon dilation and immunosuppression. *Respiration* 1996; 63: 195-198.
- 32-Riccio G, Loaldi ME, Bottero P, Novic. Churg-Strauss angitis. *Chest* 1993; 103(5): 1635-1636.
- 33-Werf TS, Stegeman CA, Meuzelaar KJ, Timens W. Late recurrence of Wegener's granulomatosis presenting as solitary upper lobe pulmonary mass. *Eur Respir J* 1994; 7: 1365-1368.
- 34-Salerno SM, Ormseth EJ, Roth BJ, Meyer CA, Christensen ED, Dillard TA. Sulfasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinical features of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1996; 110(2): 556-559.
- 35-Katzentrin ALA, Locke WK. Solitary lung lesions in Wegener's granulomatosis. *The Am J Pathol* 1995; 19(5): 545-552. ■

Envie seu
artigo científico
para publicação*
em **PULMÃO RJ**

Endereço para envio:

Vitrô Comunicação

Praça XV de Novembro, 34/4º andar
Centro - 20010-010 - Rio de Janeiro - RJ.

E-mail: vitrô@vitrô.com.br

* Seu artigo será avaliado por nosso Conselho Editorial.