

**Artigo original**

## **Doenças Intersticiais Pulmonares Associadas às Doenças do Tecido Conjuntivo**

Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Diseases

*André N. Costa<sup>1</sup>, Olívia M. Dias<sup>2</sup>, Ronaldo A. Kairalla<sup>1</sup>*

### **RESUMO**

As doenças do tecido conjuntivo representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que afetam diversos órgãos, com o sistema respiratório podendo ser envolvido em qualquer um de seus componentes. As manifestações pulmonares podem ser frequentes e precederem, acompanharem ou sucederem os sintomas sistêmicos; quando presentes, são um fator de gravidade e de aumento da mortalidade. Nas doenças do tecido conjuntivo, o envolvimento pulmonar pode ser secundário à doença de base, às infecções secundárias ou à reação às drogas utilizadas no tratamento; por outro lado, é importante o conhecimento de que até 20% dos pacientes com doença pulmonar intersticial são portadores de algum tipo de Doença do Tecido Conjuntivo oculta.

Nesta revisão, abordamos as Doenças do Tecido Conjuntivo que mais frequentemente acometem o sistema respiratório: dermatomiosite/polimiosite, doença reumatoide, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conectivo, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren.

**Descritores:** Doenças do tecido conjuntivo; Doenças pulmonares intersticiais; Fibrose pulmonar.

### **ABSTRACT**

Connective tissue diseases compose a heterogeneous group of autoimmune inflammatory diseases that can affect any human organ, frequently involving the respiratory system.

In individuals with connective tissue disease, pulmonary manifestations are common and can precede, accompany, or follow systemic symptoms. Such manifestations are associated with greater severity and increased mortality. Pulmonary involvement can be related to the connective tissue disease itself, to secondary infection, or to drug toxicity. However, it should be borne in mind that approximately 20% of all patients with interstitial lung disease have an occult connective tissue disease.

In this review, we address the connective tissue diseases that most commonly affect the respiratory system: dermatomyositis, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, mixed connective tissue disease, lupus, and Sjögren's syndrome.

**Keywords:** Connective tissue diseases; Pulmonary diseases, interstitial; Pulmonary fibrosis.

1. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.  
2. Programa de Pós-Graduação do Grupo de Doenças Intersticiais, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.  
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** André Nathan Costa. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel: 55 11 2661-5248, fax: 55 11 2661-5341. E-mail: nathan.andre@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

As doenças do tecido conjuntivo (DTC) representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que afetam diversos órgãos, com o sistema respiratório podendo ser envolvido em qualquer um de seus componentes (1-3). As manifestações pulmonares podem ser frequentes e precederem, acompanhar ou sucederem os sintomas sistêmicos; quando presentes, são um fator de gravidade e de aumento da mortalidade (1,2). Nas DTC, o envolvimento pulmonar pode ser secundário à doença de base, às infecções secundárias ou à reação às drogas utilizadas no tratamento; por outro lado, é importante o conhecimento de que até 20% dos pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) são portadores de algum tipo de Doença do Tecido Conjuntivo oculta (1-6).

## DERMATOMIOSITE

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam por fraqueza muscular proximal, aumento de enzimas musculares, anormalidades específicas na eletromiografia e presença de células inflamatórias na biópsia muscular (7,8).

A pneumopatia intersticial pode se iniciar antes, durante ou após o quadro muscular, tem relação inversa com a elevação das enzimas musculares e relação direta com os anticorpos antissintetase, acometendo até 64% dos pacientes (9,10). Na dermatomiosite/polimiosite, a presença de DPI se associa com a presença de anticorpos anti-Jo-1, mas outros anticorpos antissintetase podem estar presentes. Os autoanticorpos têm importância tanto diagnóstica como prognóstica por direcionarem para possíveis sobreposições de doenças e também possíveis lesões de órgão alvo, como na "síndrome antissintetase", que se caracteriza por miosite, artrite, espessamento cutâneo dos dedos das mãos, fenômeno de Raynaud, anti-Jo-1 positivo e DPI (1,3,10).

As provas funcionais têm um papel tanto no rastreamento como no seguimento das lesões pulmonares e mostram relação VEF<sub>1</sub>/CVF normal ou elevada e redução de CPT, volume residual, CVF e DLCO, essa última sendo um fator de pior prognóstico. Deve-se ter também atenção para a sobreposição de fraqueza muscular e DPI, ambas contribuindo para a restrição (1,3,11).

A TCAR mostra mais comumente irregularidades subpleurais, opacidades lineares, bandas parenquimatosas, espessamento septal e opacidades em vidro fosco com preservação da região subpleural, sendo mais rara a presença de faveolamento e bronquiolectasias de tração (Figura 1). As alterações são mais comumente encontradas nos terços inferiores (11,12). Um trabalho recente mostrou que as alterações mais comuns são padrões de vidro fosco, reticulado e consolidações multifocais, essas últimas relacionadas a um melhor

prognóstico em longo prazo, com preservação da região subpleural. Outro achado frequente é a presença de pneumomediastino, secundário ao rompimento alveolar.

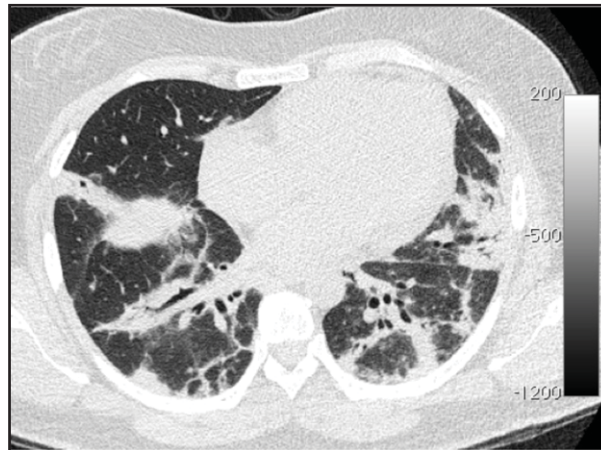


Figura 1 - TCAR de tórax em paciente com polimiosite. Observam-se opacidades em vidro fosco e consolidações multifocais com predomínio em lobos inferiores, com discreta dilatação dos brônquios adjacentes. A biópsia transbrônquica confirmou o diagnóstico histológico de pneumonia em organização.

Histologicamente, o padrão pneumonia intersticial não específica (PINE) é o mais comumente descrito, seguido por pneumonia em organização (PO), essa relacionada a achados de consolidação e vidro fosco na TC, e, mais raramente, pneumonia intersticial usual (PIU) (9).

A decisão de iniciar o tratamento é baseada na gravidade da dispneia, nas alterações da função pulmonar ou na necessidade de tratar a miosite subjacente (3).

Os corticosteroides são o pilar do tratamento da DPI na polimiosite/dermatomiosite. Usualmente, prednisona 1 mg/kg de peso ideal (até 60 mg) é dada no primeiro mês, sendo então reduzida para 40 mg por mais dois meses, seguida pela redução da dose dependendo da resposta. Pacientes com pneumonia intersticial aguda e insuficiência respiratória aguda são tratados com corticoides em altas doses (metilprednisolona 1 g/dia por três dias), seguido por corticoide oral. Nesses casos, um segundo agente imunossupressor, usualmente ciclofosfamida, é tipicamente adicionado (1-3,11).

Os pacientes que não respondem à terapêutica inicial podem ser submetidos a tratamento imunossupressor, com respostas descritas com o uso de ciclofosfamida (i.v. ou v.o.), azatioprina e metotrexato. Alguns estudos recomendam o uso da associação de corticoide e imunossupressor desde o início (9,12). Em casos refratários ou de rápida evolução, o uso de pulso de metilprednisolona, ciclosporina, tacrolimo e micofenolato são descritos, com diferentes respostas (2,12). Mais recentemente, as imunoglobulinas e o rituximabe se mostraram potencialmente úteis no tratamento de casos refratários de pneumopatia intersticial (1,13).

## DOENÇA REUMATOIDE

A doença reumatoide (DR) é a doença inflamatória sistêmica autoimune mais comum, afetando até 2% da população. Clinicamente, a DR é causa de poliartrite simétrica, que pode levar a deformidade e destruição articular, e até 50% dos pacientes terão acometimento de outros órgãos, como pele, olhos, pulmões e coração (14,15).

Apesar de a maioria das mortes se relacionarem a distúrbios cardiovasculares, as complicações pulmonares causam de 10-20% do total de mortes (15). Interessante é a relação entre DR e tabagismo, pois o tabaco parece ter um potencial patogênico na gênese da artrite reumatoide e tem relação positiva com acometimento extra-articular (5).

A DPI é a manifestação pulmonar mais comum da artrite reumatoide, com descrição de até 80% de prevalência em estudos com biópsia pulmonar (15,16). Na DR, o padrão histológico mais comum é PIU e não PINE; porém, os indivíduos com DR desenvolvem fibrose pulmonar em idade menos avançada do que aqueles com PIU idiopática (17-19).

Os sintomas articulares usualmente precedem o envolvimento pulmonar (ao redor de 5 anos). Ainda, na DR, uma mistura de achados (doenças de vias aéreas, comprometimento pleural e DPI) é mais comum do que em outras DTC. Na avaliação funcional, há redução da CVF e da CPT, em associação à redução da DLCO, essa última apresentando maior sensibilidade no diagnóstico da doença pulmonar. O padrão obstrutivo ou misto pode estar presente quando há acometimento concomitante das vias aéreas, como bronquiolite, bronquiectasias e alteração cricoaritenóide, ou pela associação com tabagismo. Ainda, o teste ergoespirométrico pode, ao detectar hipoxemia induzida ao exercício, ajudar no diagnóstico de doença pulmonar em estágio inicial (2,15).

Enquanto as radiografias simples de tórax têm sensibilidade muito baixa no diagnóstico da DPI relacionada à artrite reumatoide, a TCAR apresenta alterações em até 80% dos pacientes. Tomograficamente predominam padrões de reticulado e vidro fosco em terços inferiores, além de bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e faveolamento (Figura 2). Já a presença de consolidações sugere o diagnóstico de PO (2,4,16). O padrão dos achados na TCAR tem excelente correlação com os achados histológicos, com quatro tipos mais frequentemente descritos: PIU, PINE, PO e bronquiolite (19). A biópsia reserva-se para casos atípicos e no diagnóstico diferencial com reação a drogas e doenças infecciosas. Também o LBA tem utilidade restrita, pois pode estar alterado mesmo em pacientes sem DPI (2,4).

O prognóstico da DPI relacionada à artrite reumatoide é variável, mas tem um curso mais benigno que o das DPIs idiopáticas; porém, pacientes com padrão de PIU parecem ter um prognóstico pior em relação àqueles com o de PINE e esses, com prognóstico pior em relação aos indivíduos com PO (18,20).

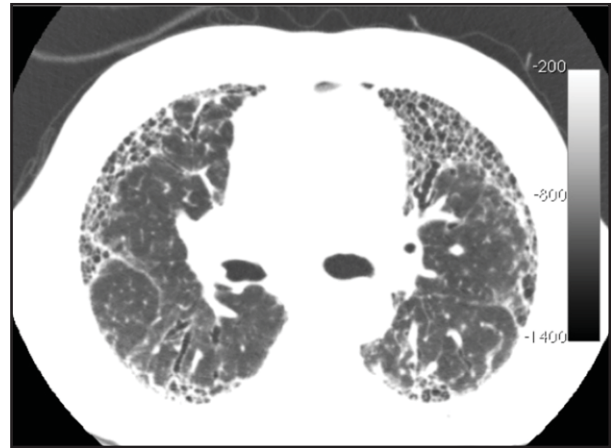


Figura 2 - TCAR de tórax de paciente com artrite reumatoide. Caracteriza-se por mínimo vidro fosco, padrão reticulado, bronquiectasias de tração e vistos de faveolamento bilateralmente com predomínio periférico. O padrão tomográfico é sugestivo de pneumonia intersticial usual.

Acredita-se não existir correspondência entre o controle da doença articular e a atividade da doença pulmonar, podendo o acometimento intersticial progredir mesmo sem sinovite clinicamente relevante. As abordagens medicamentosas devem levar em conta o estado geral do paciente, a idade, a extensão da doença sistêmica, a existência de comorbidades e a toxicidade das medicações, além do significado clínico da lesão pulmonar. Como não há estudos randomizados e controlados avaliando o tratamento das DPIs na DR, a terapêutica é essencialmente empírica (2,15,20).

Um período de observação pode ser feito antes de se iniciar o tratamento específico pulmonar. Corticoides são usados como primeira linha (prednisona, 0,5-1,0 mg/kg ao dia), com resposta de até 40% (maior na PO). Como a evolução é lenta, o período de observação deve ser longo. Em caso de melhora, a prednisona deve ser mantida por pelo menos um ano, em doses decrescentes após oito semanas (5,15).

Outros imunossuppressores, como azatioprina, ciclosporina, metotrexato e ciclofosfamida, sozinhos ou em associação com prednisona, podem ser utilizados. É importante lembrar-se da pneumopatia intersticial induzida pelo metotrexato, observada em 0,5-12% dos pacientes com DR (2,5,15).

Novos medicamentos, como a leflunomida, mifeprenolato e rituximabe, não têm ainda um papel determinado, havendo relatos de benefício em pacientes resistentes (15). Com relação aos anti-TNF (infliximab, etanercept e adalimumab), a controvérsia é maior, pois pequenas séries relatam benefícios, enquanto outras especulam sobre a piora da DPI (15,21).

## ESCLERODERMIA

A DPI é a causa principal de morbidade e mortalidade na esclerose sistêmica (ES) e está presente em cerca de 40% dos pacientes. O envolvimento pulmonar se relaciona com anticorpos anti-DNA topoisomerase (anti-Scl 70).

O envolvimento pulmonar pode se manifestar de várias formas, sendo as principais DPI e hipertensão pulmonar, mas podendo ocorrer doença de vias aéreas, fraqueza neuromuscular, restrição extrínseca por comprometimento torácico cutâneo, derrame pleural e pneumotórax (22).

Devido à alta incidência de lesão pulmonar na ES e de sua gravidade, devem ser investigados pacientes com maior risco e ser iniciada a terapêutica apropriada precocemente. No caso das DPIs, os principais exames são a TCAR de tórax e a DLCO; essa última correlaciona-se com a gravidade da doença e o acometimento pela TCAR em relação a outros parâmetros funcionais (1,23).

Na DPI relacionada à ES, os exames funcionais mostram mais frequentemente a redução da DLCO devido à hipertensão pulmonar ou DPI e distúrbio ventilatório restritivo secundário à DPI ou acometimento cutâneo torácico (22). A redução na DLCO tem boa relação com o prognóstico, e o teste cardiopulmonar de esforço e o teste de caminhada de seis minutos têm implicação tanto no diagnóstico da limitação física quanto na avaliação de resposta ao tratamento e previsão de sobrevida (22-24).

Classicamente, os achados tomográficos são de acometimento em vidro fosco e reticulado basal, na parte posterior e justapleural dos pulmões, sem distorção arquitetural, que podem evoluir para fibrose com espessamento intralobular, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e cistos de faveolamento (Figura 3). Na forma de esclerodermia localizada, a TC de tórax mostra faveolamento com maior frequência (3,25). A presença de bronquiectasias de tração indica fibrose, se presente nas áreas de vidro fosco (26). Mais recentemente, ficou bem estabelecido que nem sempre o vidro fosco é indicativo de inflamação ativa, podendo representar fibrose pulmonar abaixo da resolução da TC (26).

A biópsia pulmonar mostra como padrão histológico predominante o de PINE (relacionada com um prognóstico um pouco melhor) e menos frequentemente, de PIU. Outro padrão recentemente descrito na ES é a fibrose centrolobular, representada por uma distribuição peribronquiolar das alterações e relacionadas à broncoaspiração (27,28). Porém, a importância prática da histologia não está definida, devendo restringir-se às apresentações clínicas e tomográficas não habituais e para a suspeita de infecção ou reação medicamentosa.

Os objetivos do tratamento são aumentar a tolerância ao exercício, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida; porém, ainda há falta de estudos controlados. O objetivo primário do tratamento na ES, entretanto, é impedir a progressão da doença; por isso a estabilidade funcional não deve ser considerada uma falha terapêutica (3). A terapia baseia-se em imunossupressores. Os corticosteroides devem ser utilizados com cautela, pois podem se relacionar à crise renal esclerodérmica (23,29).

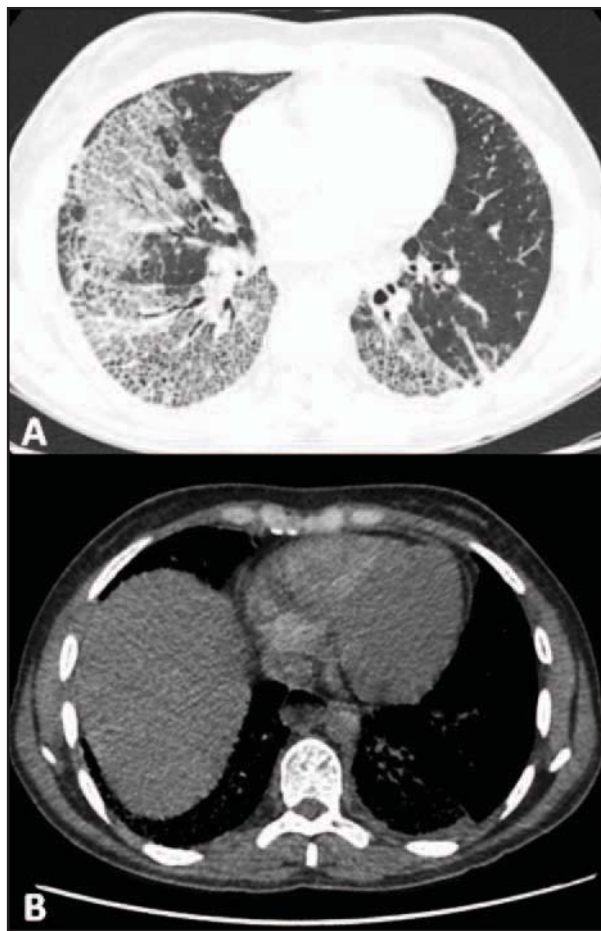


Figura 3 - TCAR de tórax em paciente com esclerose sistêmica (forma limitada). Na janela de parênquima (A), nota-se sinais de fibrose com espessamento intralobular, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração e cistos de faveolamento. O corte na janela de mediastino (B) demonstra a ectasia esofágica com nível hidroaéreo em seu interior.

Ainda, o único agente imunossupressor com eficácia demonstrada no tratamento da DPI associada à ES é a ciclofosfamida. Seu uso foi estudado em dois grandes ensaios que mostraram benefícios funcionais modestos, porém significativos (30,31). Um deles avaliou o uso de ciclofosfamida v.o. (2 mg/kg ao dia) vs. placebo em 160 pacientes e encontrou, além da diminuição na redução da CVF nos pacientes tratados, melhora de dispneia, funcionalidade e qualidade de vida, mas com mais efeitos colaterais, como leucopenia e neutropenia (30). Em uma análise de 98 dos 159 pacientes com doença pulmonar esclerodérmica (sendo tratados com ciclofosfamida e placebo, respectivamente, 49 e 42 pacientes) as TCs de tórax foram repetidas depois de 12 meses de tratamento (31). Ao final, o escore de fibrose foi pior no grupo placebo ( $p = 0,014$ ). As diferenças no escore de fibrose inicial e final se correlacionaram significativamente com outros desfechos, incluindo a mudanças em CVF ( $p < 0,05$ ), CPT ( $p < 0,05$ ), escore de dispneia ( $p < 0,001$ ) e espessamento de pele ( $p < 0,05$ ). Contudo, nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos com respeito às mudanças no escores para vidro fosco e faveolamento (1,3,31).

Esses achados sugerem que uma maior progressão da inflamação para a fibrose antes do tratamento pode ser indicativa de um processo pró-fibrótico de doença mais rapidamente progressiva, que seria modificada pelo tratamento anti-inflamatório/imunossupressor (3). O pulso mensal com ciclofosfamida i.v. na dose 600 mg/mês foi avaliado em um estudo, mostrando um benefício funcional (na CVF) no grupo tratado (32). Outro estudo recente avaliou o benefício da associação de corticoide à ciclofosfamida, não mostrando melhora (33). Já os estudos com inibidores da endotelina (bosentan) não mostraram benefícios no tratamento da DPI (34). O consenso atual preconiza o tratamento de pacientes com diagnóstico recente, alteração funcional importante ou em progressão; dependendo da evolução, a imunossupressão é mantida por longo prazo.

Entre as novas drogas, as mais promissoras parecem ser o rituximabe e o imatinibe (1,23).

Outro aspecto importante é a associação de dismotilidade esofágica e DPI na ES; assim, uma especial atenção deve ser dada às medidas preventivas de broncoaspiração, com alguns estudos mostrando benefícios funcionais (27,35).

### LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

No lúpus eritematoso sistêmico (LES), o envolvimento parenquimatoso pulmonar é infrequente. As condições agudas são a pneumonite lúpica (PL) e a hemorragia alveolar difusa (HAD), e deve ser feito o diagnóstico diferencial com processos infecciosos secundários e/ou pneumopatias medicamentosas (36,37).

A PL é uma manifestação grave, afetando 1-12 % dos pacientes (37,38); se apresenta como dispneia, tosse, dor torácica, febre, hemoptise e hipoxemia e pode preceder os sintomas sistêmicos do LES em até 40% dos casos; alguns autores mostram uma associação entre PL e anticorpos anti-SSA/Ro (36,37). A HAD no LES é também rara (~ 2% de incidência) e tem prognóstico reservado, com mortalidade de 7-90% dos indivíduos acometidos (2,39). A HAD deve ser suspeitada na presença de anemia aguda e hemoptoicos e pode ser confirmada por LBA (40). A biópsia cirúrgica pode ser necessária para a exclusão de infecções. O tratamento de ambas as condições envolve o uso de corticosteroides em doses elevadas (metilprednisolona i.v.) e, em casos refratários, com a adição de ciclofosfamida, plasmáfese ou uso de imunoglobulina i.v., além de suporte ventilatório e uso de antibióticos para uma eventual infecção (3,41).

Já a pneumopatia intersticial crônica secundária ao LES é incomum; em uma série de 120 casos, apenas 4% apresentaram sinais desse acometimento (42). Como frequentemente o LES está associado a outras Doenças do Tecido Conjuntivo, especialmente a ES, persiste a dúvida de qual delas é responsável pela lesão intersticial (37). O tratamento deve ser individualizado de acordo com critérios de atividade em exames de imagem, LBA

e/ou biópsia pulmonar e faz-se com corticosteroides, com ou sem associação a imunossupressores, como azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida (37).

### DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO

A doença mista do tecido conectivo (DMTC) é uma patologia inflamatória sistêmica na qual os pacientes têm uma sobreposição de características clínicas de LES, ES e polimiosite. Os indivíduos tipicamente têm altos títulos de anti-RNP, e o FAN apresenta-se presente em níveis elevados, com padrão pontilhado (2,23).

As principais manifestações respiratórias da DMTC incluem DPI e fibrose pulmonar, em 20-65% dos casos, sendo os padrões de PINE, PIU e pneumonia intersticial linfocítica (PIL) os mais comuns (43). Estudos recentes mostram uma associação entre DPI e refluxo gastroesofágico, sugerindo que a microaspiração crônica tem um papel importante na gênese da fibrose pulmonar (3,43).

Ainda que o prognóstico seja um pouco melhor na DMTC, o comportamento clínico é semelhante ao da ES. Assim como em outras Doenças do Tecido Conjuntivo, não há estudos controlados para embasar o tratamento. Em geral, corticosteroides e imunossupressores são empregados. Doses baixas de corticoides em combinação com azatioprina ou ciclofosfamida são descritas, além de alguns resultados favoráveis da associação de corticoides a clorambucil (2). Finalmente, medidas contra o refluxo gastroesofágico podem ser benéficas no tratamento e devem ser sempre instituídas (3,43).

### SÍNDROME DE SJÖGREN

Pacientes com síndrome de Sjögren (SS) podem desenvolver uma variedade de doenças intersticiais, em 8-38% dos indivíduos, estando relacionada à presença de anti-Ro (SS-A), enquanto o nível de gamaglobulina tem correspondência com a atividade da doença (44-46). Os padrões histológicos mais comumente descritos são de PINE, PIU, PIL, bronquiolite folicular, PO e amiloidose difusa (45-47).

A pneumopatia da SS primária deve-se primariamente à infiltração linfocitária, dado corroborado pelo encontro de predomínio linfocitário na patologia e no LBA (46,48). Nesses casos, os achados vão desde hiperplasia linfoide difusa, passando por hiperplasia linfoide peribronquiolar (bronquiolite folicular) e infiltração do interstício alveolar, dando origem ao quadro de PIL (Figura 4) (45).

A hiperplasia linfoide reativa nos pulmões na SS pode envolver difusamente os septos alveolares, característica da PIL, formar folículos linfoides em torno dos bronquíolos com formação de cistos (bronquiolite folicular) ou envolver as diversas regiões onde se distribui o tecido linfático pulmonar (formando nódulos centrolobulares, espessamento septal e nas regiões subpleurais no feixe broncovascular, imitando sarcoidose). O aumento de gânglios é também frequente (3,45,48). A PIL muito raramente sofre

transformação maligna (49). Esses achados têm sido chamados genericamente de “pneumonia intersticial linfoide” em publicações radiológicas. Os cistos são inespecíficos, sem infiltração celular na parede, e tem distribuição peribronquiolar, o que indica que são formados por um mecanismo valvular pela bronquiolite (3,50,51).

A evolução da SS é benigna, com uma taxa de mortalidade se aproximando daquela da população geral e com o tratamento limitando-se ao alívio dos sintomas da “síndrome sicca” (52). No tratamento de pacientes com SS e DPI, usualmente tem sido utilizado corticosteroide isolado. Nos pacientes não responsivos ou com efeitos colaterais, imunossuppressores, como azatioprina e ciclofosfamida, podem ser indicados (44,45). Dentre os medicamentos imunobiológicos, o rituximabe oferece uma expectativa para os casos resistentes (45).

## REFERÊNCIAS

- Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 38(3):282-91.
- Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J.* 2009;33(4):882-96.
- Baldi BG, Pereira CA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(S2):S1-S133.
- Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):549-59, vii.
- Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2008;29(1):149-64, vii.
- Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28(5):893-6.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362(9388):971-82.
- Sultan SM, Isenberg DA. Re-classifying myositis. *Rheumatology (Oxford).* 49(5):831-3.
- Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1182-5.
- Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 22(6):633-8.
- Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):451-8.
- Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 31(3):501-12.
- Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 139(2):441-3.
- Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):430-40.
- Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 31(3):451-78.
- Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology.* 2004;232(1):81-91.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 183(3):372-8.
- Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(6):2019-27.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 35(6):1322-8.
- Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J.* 37(6):1411-7.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 69(6):1086-91.
- Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):418-29.
- Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 31(3):433-49.
- Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(1):40-6.
- Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008;134(2):358-67.
- Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasinowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations

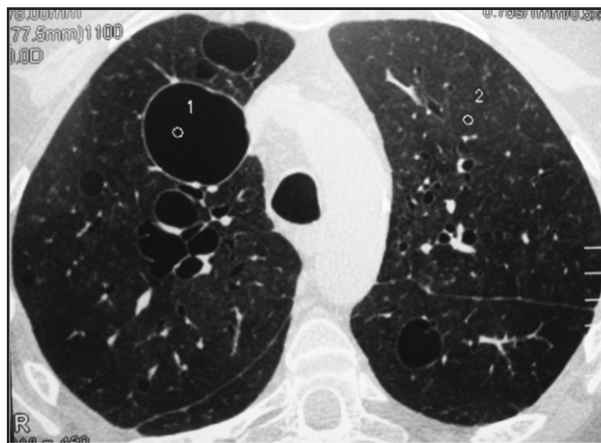


Figura 4 - TCAR de tórax em paciente com síndrome de Sjögren primária. Notam-se diversos cistos de dimensões variadas com distribuição peribroncovascular.

- of collagen vascular diseases. *Radiographics*. 32(1):33-50.
27. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009;77(4):389-97.
  28. de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. 2002;198(9):577-83.
  29. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003.
  30. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.
  31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026-34.
  32. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962-70.
  33. Domiciano DS, Bonfá E, Borges CT, Kairalla RA, Capelozzi VL, Parra E, et al. A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2001;30(2):223-9.
  34. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 62(7):2101-8.
  35. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 40(3):241-9.
  36. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):441-50.
  37. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 31(3):479-88.
  38. Raj R, Murin S, Matthay RA, Wiedemann HP. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002;18(4):781-803.
  39. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000;118(4):1083-90.
  40. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;9:777-84.
  41. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-80.
  42. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151-65.
  43. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med*. 2009;103(6):854-60.
  44. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(4):907-20, viii.
  45. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med*. 31(3):489-500.
  46. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):794-9.
  47. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):632-8.
  48. Papiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjogren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):459-71.
  49. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006;28(2):364-9.
  50. Silva CI, Flindt JD, Levy RD, Muller NL. Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2006;21(6):241-4.
  51. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35(2):260-9.
  52. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.