



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Envolvimento Pulmonar Artrite Reumatóide

Joaquim A. de Alencar Costa

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

C837 Costa, Joaquim Antão de Alencar
Envolvimento Pulmonar Artrite Reumatóide revisão de
literatura/ Joaquim Antão de Alencar Costa. – Salvador, 2012.
42 f.

Orientadora: Prof. Fernando Antônio Glasner da Rocha
Araújo

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Artrite. 2. Reumatoide. 3. Pulmonar. I. Araújo, Fernando
Antônio Glasner da Rocha. II. Universidade Federal da Bahia.
III. Título.

CDU 616.72-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Envolvimento Pulmonar Artrite Reumatóide

Joaquim A de Alencar Costa

Professor-orientador: Fernando Antônio Glasner da Rocha Araújo

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Monografia: Envolvimento Pulmonar na Artrite Reumatóide

Joaquim A de Alencar Costa

Professor-orientador: Fernando Antônio Glasner da Rocha Araújo

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Fernando Antônio Glasner Araújo Rocha (Presidente) Professor Associado Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, FMB-UFBA.
- Jorge Luiz Pereira e Silva, Professor Associado Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, FMB-UFBA.
- César Augusto de Araújo Neto, Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, FMB-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia
- Ambulatório Magalhães Neto

*Com toda gratidão, a Deus, a meus pais,
Francisco e Lassaete, a minha esposa
Lívia e a meus filhos Mateus, Letícia e Liz.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que tem me abençoado a cada dia, guiando meus passos e me ensinando como proceder em cada situação.

A meus pais, Francisco Afonso e Maria Lassalette de Alencar, a minha esposa, Livia Rosana Fortaleza e aos meus filhos Letícia Alencar e Mateus Alencar pelo apoio incondicional, amor e atenção, aos meus colegas de trabalho que tanto me ajudaram nessa caminhada, pois sem seu apoio seria impossível conseguir. Aos meus irmãos, Andréa, Afonso, Antônio e Vera por todo incentivo e carinho.

Ao professor Fernando Araújo pelos ensinamentos, pela orientação, presença e atenção no momento que mais precisava.

Aos amigos e colegas do P.8, que me acolheram em seu convívio e, de forma direta ou indireta, contribuíram para a construção deste trabalho.

Um forte abraço,
Joaquim Alencar.

*“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”.*

(Albert Einstein).

RESUMO

O envolvimento pulmonar na AR é frequente, ainda que nem sempre diagnosticado. As complicações respiratórias são fatores importantes de morbidade e mortalidade na artrite reumatoide. A própria doença, os efeitos secundários dos medicamentos necessários, ou as infecções relativas favorecidas pela imunossupressão, resultante da terapia na doença, pode afetar todas as estruturas respiratórias, sejam vias aéreas, parênquima pulmonar, vasos da parede torácica e músculos respiratórios.

As manifestações mais conhecidas pulmonares da AR são doença intersticial pulmonar, nódulos reumatóides e derrame pleural. Manifestações menos comuns incluem bronquiolite obliterante. Os esforços combinados de reumatologistas e pneumologistas são necessários para a correta gestão.

Este artigo discute as manifestações pulmonares mais comuns da RA, além de alguns aspectos do diagnóstico e tratamento destas manifestações.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, derrame pleural, nódulos, bronquiolite obliterante, BOOP e envolvimento pulmonar.

ABSTRACT

Pulmonary involvement in RA is often, although not always diagnosed. Respiratory complications are important factors for morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. The disease itself, the side effects of medications needed, or related infections favored by immunosuppression, resulting in disease therapy, can affect all respiratory structures, are airways, lung parenchyma, vessels of the chest wall and respiratory muscles.

The pulmonary manifestations of RA are known interstitial lung disease, rheumatoid nodules and pleural effusion. Less common manifestations include bronchiolitis obliterans. The combined efforts of rheumatologists and pulmonologists are needed for proper management.

This article discusses the most common pulmonary manifestations of RA, as well as some aspects of diagnosis and treatment of these manifestations.

Key-words: combined liver-kidney transplantation, history, indications, outcome.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Terapia da AR	19
Figura 2: Tomografia computadorizada/Derrame Pleural	24
Figura 3: Radiografia Simples/Derrame Pleural	24
Figura 4: Radiografia e Tomografia de Tórax/Nódulos Pulmonares	26
Figura 5: Radiografia de Tórax /Bronquiectasia	28
Figura 6: Tomografia de Tórax /PID	28
Figura 7: Radiografia de Tóra/Bronquiolite Obliterante	30
Figura 8: TC/ Bronquiolite Obliterante	30
Figura 9 : Radiografia do Tórax/ Opacidade	32
Figura 9: Tomografia/Bronquiectasia	34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 DIAGNÓSTICO	14
1.2 TRATAMENTO	17
2 OBJETIVO	20
3 METODOLOGIA	21
4 ENVOLVIMENTO PULMONAR NA ARTRITE REUMATÓIDE	22
4.1 COMPROMETIMENTO PLEURAL	23
4.2 NÓDULOS PULMONARES	25
4.3 FIBROSE PULMONAR	26
4.4 BRONQUIOLITE OBLITERANTE	28
4.5 BOOP	30
4.6 BRONQUIECTASIA	32
4.7 INFECÇÕES	34
4.8 DOENÇA PULMONAR INDUZIDA POR DROGA	34
4.9 VASCULITE PULMONAR	36
6 CONCLUSÃO	38
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, de caráter inflamatório e etiologia desconhecida, que apresenta interação entre fatores genéticos e ambientais. Os principais fatores de risco incluem a susceptibilidade genética, idade, sexo, tabagismo, agentes infecciosos, fatores hormonais, dieta, fatores socioeconômicos e étnicos.

A doença é caracterizada por poliartrite simétrica, em especial de pequenas articulações de mãos, punhos e pés, que pode levar à deformidade e à destruição das articulações em virtude da erosão óssea e da cartilagem. A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação. Com a progressão da doença os pacientes, frequentemente afetados em seus anos mais produtivos, desenvolvem incapacidade para realizar suas atividades, tanto da vida diária como profissional, com impacto significativo para o paciente, sua família e sociedade.

Estudos epidemiológicos estimam a prevalência de AR em 0,5-1% da população adulta, afetando três vezes mais mulheres do que homens e com maior incidência entre os 35 a 65 anos.

A AR é uma doença sistêmica que afeta praticamente todos os sistemas do paciente. Nas exacerbações o paciente apresenta manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso, além da elevação dos reagentes de fase aguda, tais como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR). Todos esses parâmetros são úteis para o estabelecimento do diagnóstico da atividade da doença e do acompanhamento da terapêutica. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida entre cinco e dez anos. (Anaya JM et al, 1995).

1.1 DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares. Nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico. O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença e para prevenir incapacidade funcional e lesão articular irreversível. Cerca de 70% dos pacientes com doença ativa desenvolvem alterações articulares dentro dos dois primeiros anos da doença.

Os critérios clínicos clássicos da AR são aqueles do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Quadro 1). Esses critérios foram determinados em uma população com AR clássica, já apresentando complicações irreversíveis. Dada a necessidade do diagnóstico precoce, o ACR se uniu a EULAR (*European League Against Rheumatism*) para estabelecer critérios que servissem para quadros iniciais de AR (Quadro 2).

Tabela 1. Critérios de 1987 da American Rheumatism Association para classificação da AR

<p>Para fins de classificação, um paciente é considerado como tendo AR quando atende a pelo menos 4 dos 7 critérios descritos na tabela. Os primeiros 4 critérios devem ter duração mínima de 6 semanas. Pacientes que apresentam 2 diagnósticos clínicos não são excluídos. As denominações de AR clássica, definida ou provável não são adotadas.</p>
<p>Critérios</p>
<p>1. Rigidez matinal: a rigidez matinal nas articulações e ao seu redor tem duração mínima de 1 hora antes que a melhora seja máxima</p>
<p>2. Artrite em 3 ou mais áreas: ao menos 3 articulações apresentam concomitantemente inchaço de partes moles ou derrame articular (e não supercrescimento ósseo isolado) observáveis pelo médico. As 14 áreas articulares possíveis (direita e esquerda) são as articulações interfalangeanas proximais (IFP), metacarpofalangeanas (MCF), punho, cotovelo, joelho, tornozelo e articulações metatarsofalangeanas (MTF)</p>
<p>3. Artrite nas articulações da mão: ao menos uma área articular apresenta o inchaço descrito anteriormente no punho, articulações MCF ou IFP</p>

4. Artrite simétrica: envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como ocorre na artrite envolvendo 3 articulações ou mais, anteriormente descrita) em ambos os lados do corpo (o envolvimento bilateral das articulações IFP, MCF ou MTF é aceitável sem simetria absoluta)
5. Nódulos reumatoides: nódulos subcutâneos sobre as proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justa-articulares, que sejam detectados pelo médico
6. Fator reumatoide sérico: demonstração de quantidades anormais de fator reumatoide sérico utilizando qualquer método que resulte positivo em menos de 5% dos controles normais
7. Alterações radiográficas: alterações radiográficas típicas da AR detectadas por radiografia da mão e do punho, que devem incluir erosões ou descalcificação óssea inequívoca localizadas nas articulações envolvidas ou que sejam mais acentuadas nas adjacências dessas articulações (alterações de osteoartrose isoladas não qualificam)
Critérios de exclusão: a existência de qualquer um dos seguintes achados exclui o diagnóstico de AR:
Erupção cutânea típica do LES
Alta concentração (= 4 em 2 esfregaços) de células do LE. Entretanto, como as células do LE constituem um achado frequente em pacientes com AR clinicamente típica, é sugerido que estes pacientes sejam classificados à parte
Evidência histológica de poliarterite nodosa com necrose segmentada das artérias, associada a uma infiltração leucocítica nodular que se estende perivascularmente, incluindo muitos eosinófilos
Inchaço muscular persistente de dermatomiosite ou enfraquecimento dos músculos do pescoço, tronco e faringe
Escleroderma definido (não limitado aos dedos da mão)
Quadro clínico característico da febre reumática, com envolvimento articular migratório e evidência de endocardite, especialmente se acompanhado de nódulos subcutâneos, eritema marginado ou coreia (um título elevado de antistreptolisina não exclui o diagnóstico de AR)
Quadro clínico característico de artrite gotosa, com ataques agudos de inchaço, vermelhidão e dor em uma ou mais articulações, especialmente diante da responsividade à colchicina
Tofos
Quadro clínico característico de artrite infecciosa aguda de origem bacteriana ou viral, com foco de infecção aguda ou associação estreita com uma doença de etiologia infecciosa conhecida; calafrios; febre; envolvimento articular agudo que, a princípio, é usualmente migratório (sobretudo se houver organismos no líquido articular ou em caso de responsividade à terapia antibiótica)
Bacilos tuberculínicos nas articulações ou evidência histológica de TB articular
Quadro clínico característico de artrite reativa com uretrite e conjuntivite associadas ao envolvimento articular agudo que, inicialmente, costuma ser migratório
Quadro clínico característico de síndrome do ombro-mão com envolvimento unilateral do ombro e da mão, bem como inchaço difuso da mão, seguido de atrofia e contraturas
Quadro clínico característico de osteoartropatia hipertrófica com sincronização dos dedos da mão ou periostite hipertrófica, ou ambas, ao longo das diáfises dos ossos longos, especialmente quando há lesão intrapulmonar
Quadro clínico característico de neuroartropatia com condensação e destruição dos ossos das articulações envolvidas, além dos

achados neurológicos associados
Ácido homogentísico na urina grosseiramente detectável por alcalinização
Evidência histológica de sarcoide ou teste de Kveim positivo
Mieloma múltiplo evidenciado por aumento marcante da concentração de plasmócitos na medula óssea ou pela presença da proteína de Bence Jones na urina
Lesões cutâneas características de eritema nodoso
Leucemia ou linfoma com células características no sangue periférico, medula óssea ou tecidos
Quadro clínico característico de espondilite anquilosante, psoríase, colite ulcerativa ou enterite regional

AR = artrite reumatoide. IFP = interfalângicas proximais. MCF = metacarpofalângicas. MTF = metatarsofalângicas. LES = lúpus eritematoso sistêmico. LE = lúpus eritematoso. TB = tuberculose.

Tabela 2. Critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2010 para AR: algoritmo baseado em escores para classificação de pacientes elegíveis (ponto de corte para AR: > ou = 6/10)

Critérios	Pontos
Envolvimento articular*	(0 a 5)
1 articulação de tamanho médio a grande [†]	0
2 a 10 articulações médias a grandes	1
1 a 3 articulações pequenas [‡] (com ou sem envolvimento de articulações grandes)	2
4 a 10 articulações pequenas (com ou sem envolvimento de articulações grandes)	3
> 10 articulações§ (ao menos uma articulação pequena)	5
Sorologia[¶]	(0 a 3)
Negativa para fator reumatoide e anti-CCP	0
Positiva baixa para fator reumatoide ou para anti-CCP	2
Positiva alta para fator reumatoide ou para anti-CCP	3
Reagentes de fase aguda[#]	(0 a 1)
Normal para CRP e ESR	0
Anormal para CRP ou para ESR	1
Duração dos sintomas**	(0 a 1)

< 6 semanas	0
= 6 semanas	1

1.2 TRATAMENTO

O tratamento da AR tem como objetivo prevenir e controlar os danos articulares, melhorar a capacidade funcional do paciente, reduzir a dor, e principalmente, buscar a remissão da doença. Frequentemente o tratamento é multidisciplinar, envolvendo, além do reumatologista e do clínico, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e ortopedistas.

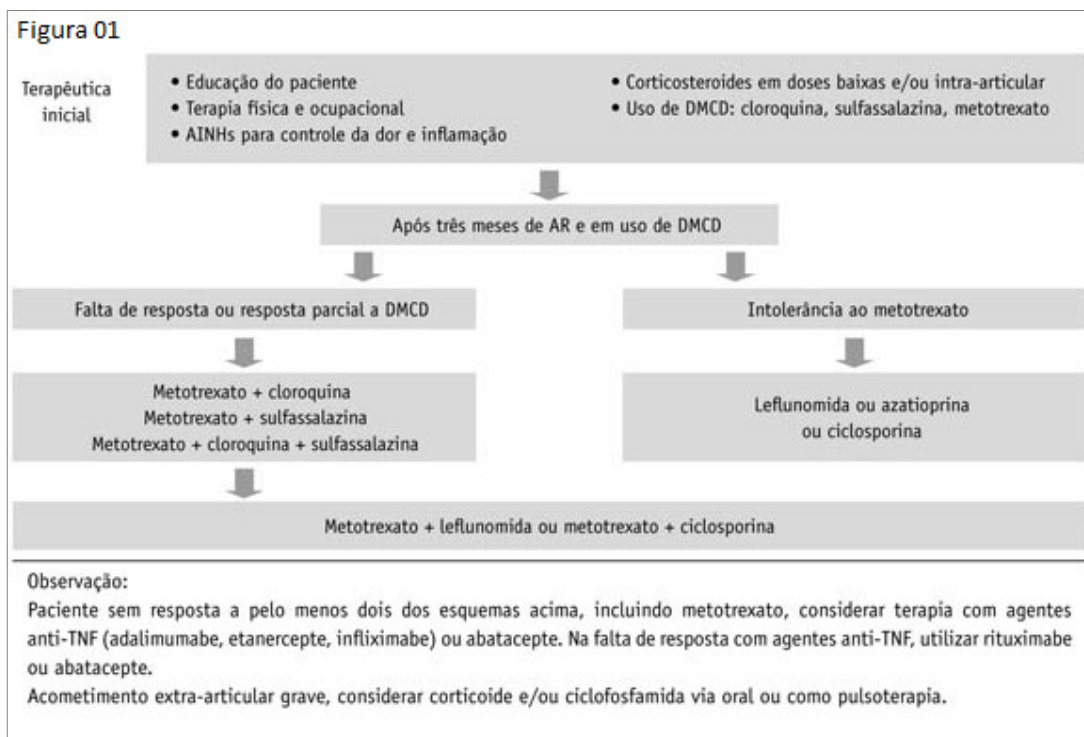
A terapêutica do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade, devendo-se ser mais agressiva no tratamento quanto mais agressiva for à doença. Obviamente, o tratamento, assim como a atividade da doença, deve ser constantemente reavaliado. A terapia inicia-se com a educação e aconselhamento do paciente, e inclui terapia medicamentosa com anti-inflamatórios e drogas modificadoras da doença (DMARDS). (Schur PH et al; 2011)

As DAMARDs convencionais são um grupo de medicamentos com potencial para reduzir e prevenir danos articulares e preservar a integridade e a funcionalidade das articulações. Incluem-se neste grupo o metotrexato, a sulfassalazina, os antimaláricos, a leflunomida, a azatioprina, os sais de ouro e minocilina.

Tabela 1 - Fármacos anti-reumáticos modificadores de doença			
Fármaco	Via de administração	Dose usual	Efeitos adversos
Metotrexato	VO, Sc, IM	Inicial: 7,5-25 mg/semana Manutenção: 7,5-15 mg/semana fibrose hepática	Fadiga, sintomas "flu-like", náuseas, estomatites, mielossupressão, pneumonite,
Sulfassalazina	VO	Inicial: 500 mg/2x/dia Manutenção: 1-1,5 g/2x/dia	Náusea, diarreia, rash, reações alérgicas, hepatite, mielossupressão
Azatioprina	VO	Inicial: 2-3 mg/kg/dia Manutenção: 1-2 mg/kg/dia	Náusea, vômitos, diarreia, mielossupressão, hepatite
Ciclosporina	VO	3-5 mg/kg/dia gingival, toxicidade renal	Hipertensão, hirsutismo, tremores, hiperplasia
D-Penicilamina	VO	Inicial: 125-250 mg/dia Manutenção: 750 mg - 1 g/dia	Rashes, proteinúria, hematuria, neutropenia, trombocitopenia, reações lúpus-símile.
Sais de ouro	VO, IM	VO: 3mg/dia IM: 12,5-25 mg/semana Manutenção: 25-50 mg/semana	Rash, estomatite, náusea, dor abdominal, diarreia, mielossupressão, proteinúria, hematuria
Cloroquina	VO	DFC: 250 mg/dia HQC: 400 mg/dia	Cefaléia, náusea, dor abdominal, mialgia, retinopatia
Leflunomida	VO	Inicial: 100 mg/dia (3 dias) Manutenção: 10-20 mg/dia aumento de enzimas hepáticas	Diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal, alopecia, úlcera oral, reações alérgicas,
Ciclofosfamida	VO, EV	VO: 1-2 mg/kg/dia EV: 0,5-0,75 g/m ²	Leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, eventos gastrointestinais, cistite hemorrágica, carcinoma vesical, amenorréia, infertilidade
Micofenolato	VO	2 g/dia	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, leucopenia, linfopenia, aumento de enzimas hepáticas
Clorambucil	VO	0,1 mg/kg/dia	Náuseas, febre, hepatotoxicidade, leucopenia, neutropenia, infecções, amenorréia, azoospermia, malignidades

Os biológicos são uma nova classe de medicamentos para o tratamento da AR. Neste grupo, incluem-se infliximabe, etanercepte, adalimumabe, abatacepte, golimumabe, rituximabe. Estas medicações tem indicação para o tratamento de pacientes com AR com persistência de doença ativa refratária ao uso das drogas modificadoras do curso da doença convencionais (Smolen JS et al, 2011).

De uma forma geral o tratamento segue as especificações do algoritmo apresentado abaixo (Figura 1).



2 OBJETIVOS

Demonstrar a prevalência das manifestações pulmonares em portadores de artrite reumatóide, bem como seus principais sinais e sintomas, além dos exames úteis no diagnóstico e seguimento dos pacientes.

3 METODOLOGIA

Os artigos utilizados nesta revisão foram selecionados em sites científicos de pesquisa, utilizando-se palavras chaves, ou seja, uma pesquisa bibliográfica por meio do banco de dados do Pubmed, CAPES e Scielo, usando como palavras - chave “Pulmonary involvement in RA”, “rheumatoid arthritis, pleural nodules, bronchiolitis”. Tais palavras foram cruzadas formando diversas combinações. Os trabalhos selecionados encontravam-se na forma de artigos de revisão, monografias ou dissertações. Apenas os trabalhos escritos em língua inglesa e portuguesa foram selecionados.

4 O COMPROMETIMENTO PULMONAR NA AR

Embora seja difícil avaliar a verdadeira prevalência da doença pulmonar nos casos de AR, as características clínicas que predispõe os doentes a comprometimento pulmonar são bem conhecidas e incluem meia-idade, sexo masculino, artrite destrutiva grave de longa duração, títulos muito elevados de fator reumatoide, assim como a presença de nódulos subcutâneos e demais manifestações extra-articular.

As manifestações mais conhecidas são doença intersticial pulmonar, nódulos reumatóides e derrame pleural. Manifestações menos comuns incluem bronquiolite obliterante e a vasculite reumatoide pulmonar. A doença pulmonar também pode ser observada como um evento tóxico consequente ao tratamento da AR, principalmente, com metotrexato.

A confirmação diagnóstica do envolvimento pulmonar é realizada por exames de imagem e provas de função pulmonar (PFPs). A Radiografia do tórax pode estar alterada, mas apresenta baixa sensibilidade. A Tomografia Computadorizada (TC) na AR é o melhor exame para determinar as lesões pulmonares, sendo eficiente para detecção de bronquiectasias, nódulos pulmonares e doença pulmonar intersticial (DPI) mesmo em seus estágios iniciais (Tanoue LT, 1998). Dentre as PFPs são de grande utilidade à espirometria (mais utilizada pela praticidade), os testes de difusão de monóxido carbono e a pletismografia que mede a resistência das vias aéreas.

O tratamento da doença pulmonar na AR é empírico. Os corticosteroides são geralmente administrados e drogas imunossupressoras são muitas vezes adicionadas.

4.1 COMPROMETIMENTO PLEURAL

Envolvimento pleural é a manifestação muito comum da doença pulmonar em pacientes com artrite reumatoide. É geralmente assintomático, podendo ocorrer concomitantemente com nódulos pulmonares ou doença intersticial. O paciente pode apresentar dor pleurítica, tosse seca e irritativa e dispnéia. As estimativas de sua prevalência clínica variam de apenas 5% nos casos de derrame a 20% para dor pleurítica de todos os casos, muito embora em autópsias observam-se alterações em mais de 75% dos pacientes necropsiados. Frequentemente, há associação entre doença pleural e doença pericárdica na AR (Figura 2).

Geralmente a efusão pleural é de pequena monta, unilateral, assintomática e resolve-se espontaneamente, mas pode evoluir para um empiema volumoso estéril com risco de evolução para fibrotórax e restrição pulmonar, sendo descobertos em radiografias simples de tórax (Figura 3) ou tomografia de tórax. Ocorrem com mais frequência durante os períodos de artrite ativa, porém em alguns casos podem preceder o aparecimento dos sintomas articulares. (Gauhar UA et al, 2007).

Manifestações pleurais de AR são mais comuns em pacientes mais velhos, sendo mais comuns em homens do que em mulheres. Além disso, homens com doença tardia, que possuem altos níveis séricos de fator reumatóide (FR) e complemento sérico baixo, podem refletir um subconjunto de doentes com predisposição para desenvolver efusão pleural.

A toracocentese diagnóstica é muitas vezes necessário em uma avaliação de efusão pleural, revelando, normalmente, exsudatos com contagens celulares variáveis, pH baixo, aumento dos níveis de desidrogenase láctica (>1000 U/L), proteínas e colesterol, com glicose baixa (<25 mg/dl). A presença de células gigantes multinucleadas é bastante específica para o diagnóstico de pleurite

reumatoide, entretanto, ocorre em menos de 50% dos casos. Os títulos de FR no líquido habitualmente são iguais ou mesmo mais altos que os séricos, sendo que sua presença sugere a AR como etiologia. (Anaya JM e tal 1995).

A patogênese da doença pleural é multifatorial, envolvendo ativação linfocitária e atuação de imunocomplexos, podendo vir associada à pericardite e pneumopatia intersticial.

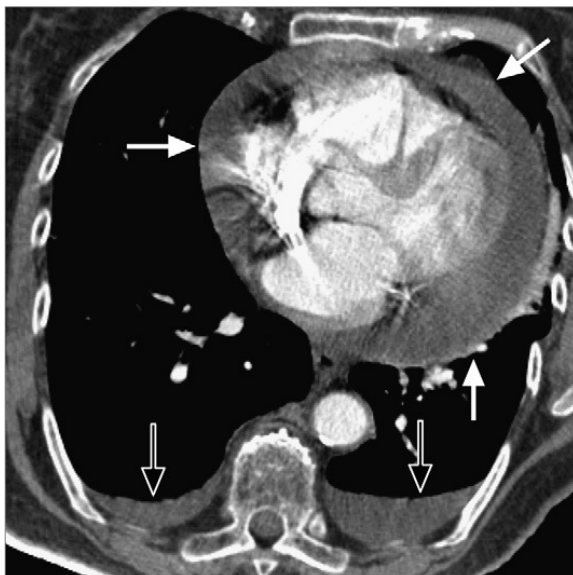


Figura 2: Mulher com pleurite e pericardite secundária a artrite reumatóide. TC mostra pequenas efusões bilaterais (setas abertas) e um moderado derrame pericárdico (setas brancas).

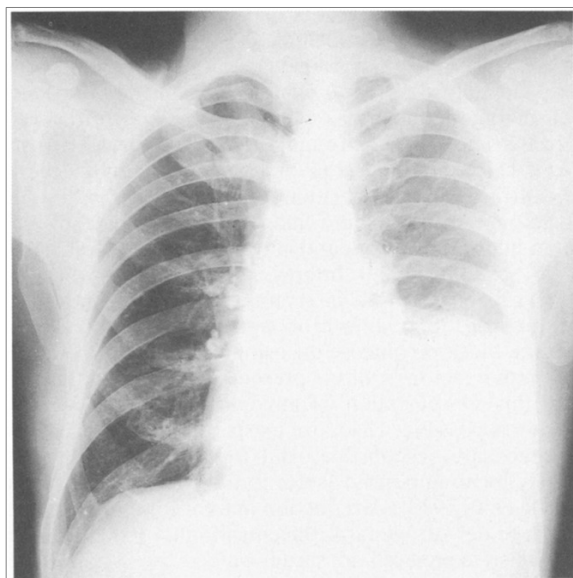


Figura 3: Radiografia de tórax evidenciando derrame pleural à esquerda.

4.2 NÓDULOS PULMONARES

Os nódulos reumatóides são os achados mais comuns em amostras histológicas de tecidos obtidos em biópsia pulmonar de pacientes com AR. Apesar de a prevalência exata ser desconhecida, há estudos que sugerem até 30% em sua prevalência. Estes nódulos geralmente ocorrem na periferia do pulmão, logo abaixo da pleura, e ocasionalmente podem causar fístula broncopleural, pneumotórax e formação de abscessos ou cavitação levando a hemoptise (porque vasos capilares dos pulmões estão envolvidos), muito embora na maioria das vezes sejam assintomáticos.(Anaya JM et al, 1995)

O aspecto é indistinguível de outros nódulos, o que demonstra a necessidade de biópsia para o estabelecimento do diagnóstico, bem como para excluir uma malignidade associada.

Nódulos pulmonares são normalmente encontrados em pacientes que têm nódulos subcutâneos e FR positivo e são identificados em menos de 1% de radiografias de torax pacientes com AR. Pequenos nódulos não são evidentes no exame, mas sua identificação é melhorada com o uso de TC, especialmente a tomografia computadorizada de alta resolução (FC Arnett et al, 1988).

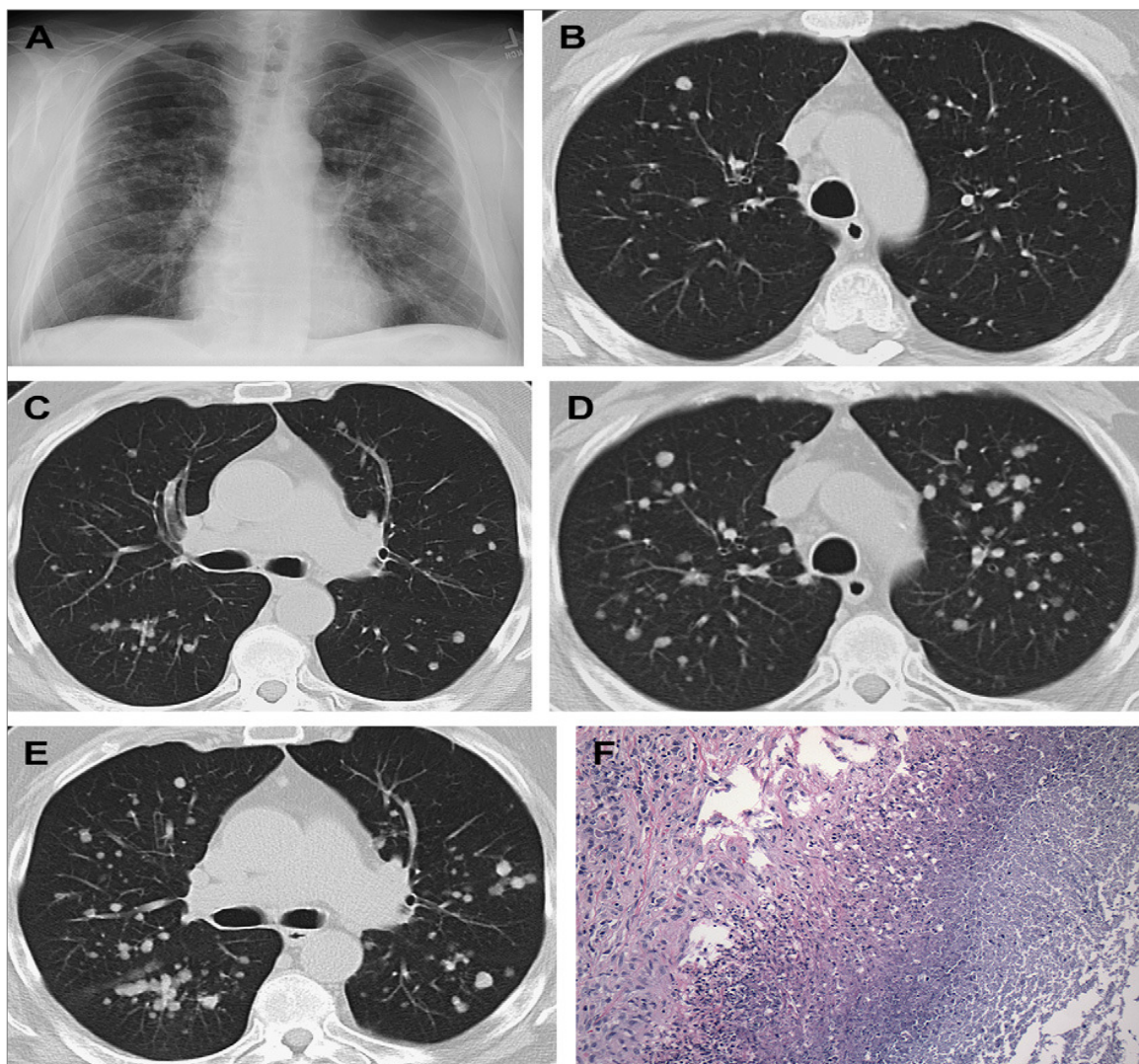


Figura 4: Radiografia do tórax (A) é notável a presença de nódulos pulmonares múltiplos bilateralmente. TC do tórax superior e médio (B e C) demonstrando bilateralmente, múltiplos nódulos bem circunscritos no pulmão, de diferentes tamanhos e com uma distribuição aleatória. Imagens das TC do tórax um ano mais tarde (D e E) em níveis comparáveis aos B e C, demonstram um aumento em número e tamanho dos nódulos pulmonares bilateralmente. A biópsia pulmonar cirúrgica revelou nódulos com necrose (F).

4.3 FIBROSE PULMONAR

Fibrose intersticial difusa tem sido descrita em, aproximadamente, 40% dos pacientes com AR nos testes de função pulmonar. A desordem inicialmente é caracterizada por inflamação crônica, alterações nas paredes dos alvéolos e presença de grandes células mononucleares nos espaços alveolares, correspondendo ao curso e característica clínica da fibrose idiopática. À medida que

a doença progride há uma tendência para a fibrose com obliteração de alguns dos alvéolos e dilatação dos bronquíolos.

As áreas pulmonares afetadas são as bases pulmonares nos estágios iniciais da doença e os ápices do pulmão em estágios mais avançados. A fibrose intersticial difusa ocorre, principalmente, em pacientes que têm nódulos subcutâneos e altos títulos FR. Os sintomas incluem dispnéia progressiva aos esforços habituais e tosse produtiva. A hipertensão pulmonar pode desenvolver-se em estágios mais avançado, levando a cor pulmonale e sobrecarga ventricular direita. Ao exame os pacientes afetados podem revelar um aumento da frequência respiratória e crepitações, particularmente, em bases dos pulmões. Radiografias de tórax tipicamente mostram um padrão reticulado com a progressão de múltiplas nodularidades e fibrose em “favo de mel” (Bjoraker JA et al, 1998).

Embora possa ser diagnosticada a partir de uma radiografia de tórax anormal (Figura 5), os pacientes afetados com fibrose intersticial muitas vezes não têm anormalidades ao exame. Neste sentido, no início da doença, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (Figura 6) é uma ferramenta importante. Neste exame, as imagens achadas são indistinguíveis daqueles das pneumonias intersticiais idiopáticas, e devem ser correlacionados com aspectos clínicos e histopatológicos para um diagnóstico definitivo, incluindo-se opacidades em vidro fosco (áreas nebulosas de densidade maior do parênquima), reticulação (um padrão de linhas que se cruzam), bronquiectasias e micronódulos. Reticulação ocorre predominantemente na periferia do pulmão e está frequentemente associada com outros sinais de fibrose, como distorção arquitetural, bronquiectasias de tração e faveolamento (Bodolay et al, 2005).

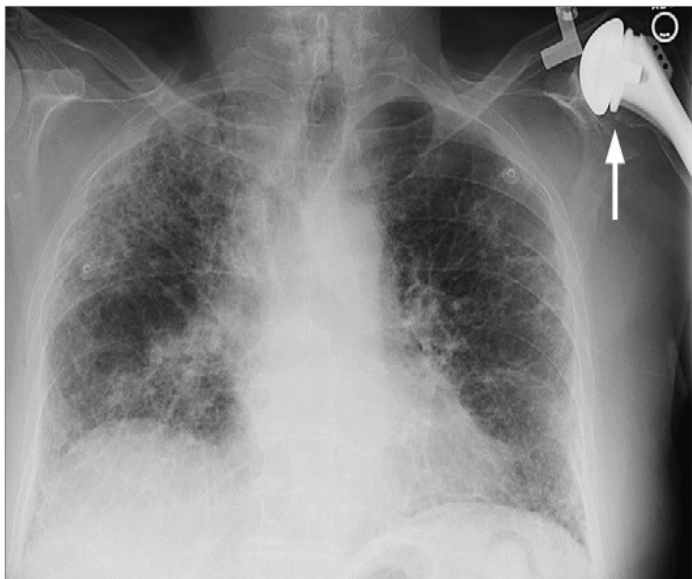


Figura 5: Um homem com artrite reumatóide e falta de ar progressiva. Radiografia de tórax mostra os volumes pulmonares periféricos reduzidos, grosseiras marcações intersticiais, bem como alterações císticas devido às bronquiectasias de tração. Nota-se ainda a um ombro esquerdo da prótese (seta), a qual foi colocada devido à artrite erosiva grave neste local.



Figura 6: Um homem com pneumonia intersticial secundária à artrite reumatóide. Imagens TCAR do tórax mostrando marcações reticulares com distorção da arquitetura, bronquiectasias de tração (setas brancas) e cistos subpleurais / faveolamento (setas pretas).

4.4 BRONQUIOLITE OBLITERANTE

A bronquiolite obliterante (BO) é uma desordem das pequenas vias aéreas, caracterizada patologicamente por estreitamento circunferencial, ulceração e cicatrização nos bronquíolo respiratório terminal.

O achado de obstrução das vias aéreas verificado em 38% a 68% dos pacientes com AR, observado em alguns estudos, levou a sugestão de que a doença das pequenas vias aéreas pode ser a manifestação pulmonar mais prevalente nos pacientes com obstrução por AR.

O diagnóstico da BO é feito geralmente de forma indireta, utilizando critérios clínicos, fisiológicos e radiográficos, sendo que outras causas de doenças das pequenas vias aéreas não devem estar presentes. Ao exame caracterizar-se por presença de creptos e sibilos inspiratórios e uma dispnéia progressiva. A biópsia cirúrgica evidencia a aparência patológica descrita como obliteração fibrótica das pequenas vias aéreas, frequentemente, acompanhada por lesões infiltrantes. Exames *post-mortem* mostram alterações de oclusão das vias aéreas periféricas com fibrose e escasso infiltrado linfocitário em torno dos bronquíolos. (Gabriel SE et al, 2009).

BO pode estar relacionado ao uso de medicamentos utilizados para tratar a AR. Alguns estudos sugerem associação com o uso de D-penicilamina, sais de ouro e metotrexato e a ocorrência de bronquiolite obliterante. Além disso, outros fatores de risco para a doença incluem: sexo feminino e pacientes com AR de longa data. Nenhum tratamento foi eficaz na prevenção da rápida progressão para a insuficiência respiratória e morte, sendo muito variável a resposta terapêutica ao corticosteróides ou a imunossupressão (Devouassoux G et al, 2009).

As radiografias de tórax demonstram grandes campos pulmonares insuflados sem evidências de anormalidades intersticiais (Figura 6), enquanto teste de função pulmonar pode mostrar uma combinação de padrões restritivos e obstrutivos com anormalidades de difusão. TCAR pode ser mais sensível do que o TFP para a detecção de doença das pequenas vias aéreas. A aparência radiográfica é a de um moderado a grave aprisionamento de ar (Figura 7). (Miller W, 2006)

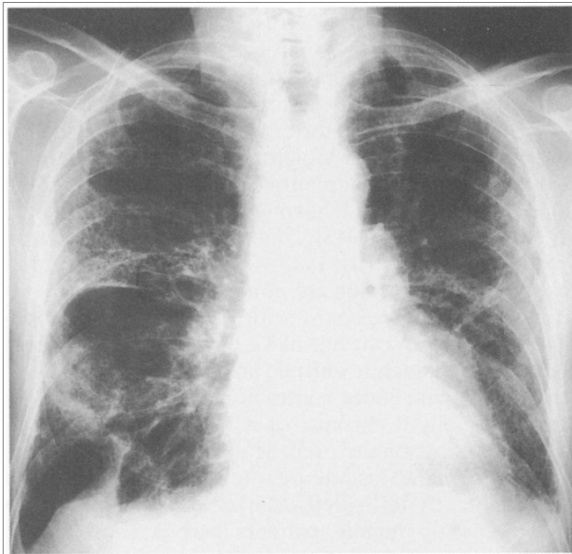


Figura 7: A radiografia do tórax de um paciente com artrite reumatóide moderada e grave obstrução das vias aéreas, mostrando expansão excessiva com alterações intersticiais pulmonares na periferia. Bronquiolite obliterante e fibrose pulmonar foram evidentes na histologia.

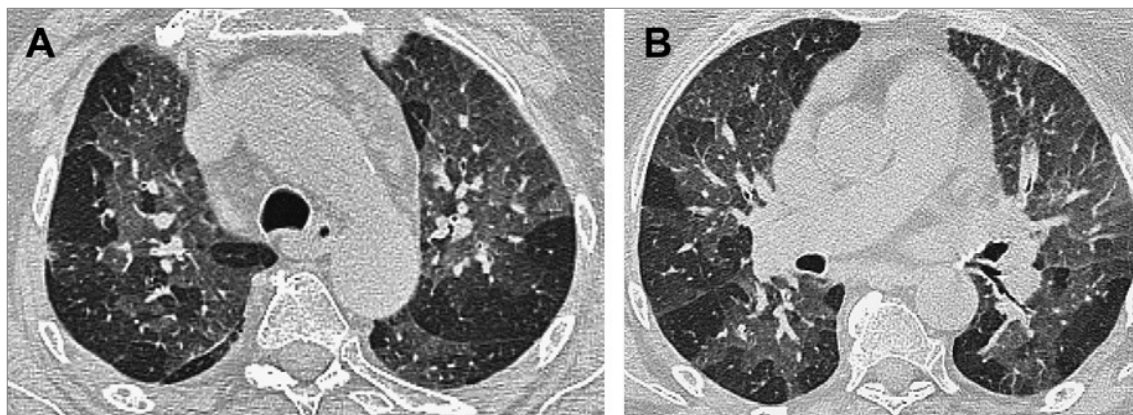


Figura 8: Mulher, com falta de ar e bronquiolite obliterante secundária à artrite reumatóide. TC de alta resolução realizado durante a expiração demonstra centros radiotransparentes de aprisionamento aéreo.

4.5 BRONQUIOLITE OBLITERANTE COM PNEUMONIA EM ORGANIZAÇÃO

A BOOP é uma doença aguda, caracterizada histologicamente por uma bronquiolite constritiva. A Bronquiolite Obliterante com pneumonia em organização (BOOP) tem características clínicas inespecíficas, sendo os padrões histológicos correspondentes aos da bronquiolite proliferativa das vias respiratórias e pneumonia em organização nos alvéolos.

O termo BOOP inicialmente utilizado para um tipo específico de pneumonia intersticial de etiologia desconhecida refere-se a um quadro clínico e histológico que afeta com frequência igual entre homens e mulheres na população em geral. O cenário clínico é inespecífico e inclui dispnéia, tosse e estertores pulmonares. É precedido por uma síndrome febril, semelhante à gripe em 30% dos casos, e a duração da doença é inferior a três meses na maioria dos pacientes (AJ Cohen et al, 1994).

Radiologicamente e tomograficamente, a BOOP tem apresentações variadas. Na radiografia de tórax a apresentação típica é de um infiltrado alveolar bilateral em placas (Figura 8). Uma distribuição periférica do infiltrado pode ser vista na forma idiopática da doença e infiltrados recorrentes ou migratórios são comuns. Menos comum é a apresentação como opacificação focal (nódulo ou massa) ou infiltrado alveolar difuso. Infiltrado alveolar unilateral, áreas de faveolamento, derrame ou espessamento pleural e cavitações são raras.

Na tomografia computadorizada de tórax pode apresentar-se como áreas localizadas de consolidação (placas) de vias aéreas, opacificação tipo vidro fosco, opacificação nodular e espessamento e dilatação das paredes brônquicas.

As lesões histopatológicas características são a presença de proliferação intraluminal de tecido conjuntivo (pólipos) nos bronquíolos, ductos e sacos alveolares associadas a infiltrado inflamatório intersticial mononuclear com preservação da arquitetura pulmonar. A patogênese dessas mudanças permanece desconhecida. A prova de função pulmonar mostra mais comumente um distúrbio ventilatório restritivo leve a moderado.

O tratamento de BOOP depende da causa associada, sendo específico quando há uma causa identificável, como terapia antimicrobiana para infecção. Para

os casos de BOOP associada à colagenoses e a forma idiopática, a corticoterapia é o tratamento de eleição.

Funcionalmente, a espirometria demonstra insuficiência respiratória restritiva, com diminuição da capacidade de difusão do monóxido carbono (CD_{CO}) e hipoxemia. O diagnóstico requer uma biópsia (transbrônquica ou preferencialmente a céu aberto) para demonstração das alterações polipóides de fibroblastos imaturos no interior dos bronquíolos respiratórios. (Anaya JM e tal 1995)

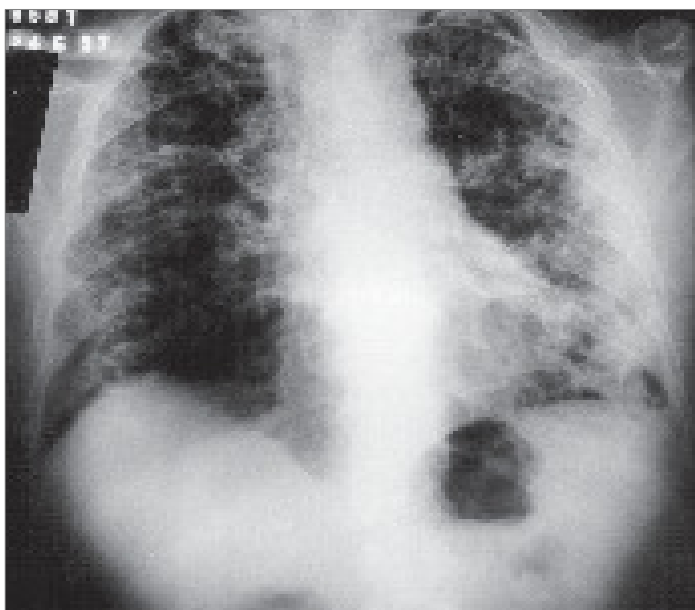


Figura 9: Radiografia do tórax mostrando opacidade heterogênea no campo superior do hemitórax direito e discreto infiltrado intersticial bilateral.

4.6 BRONQUIECTASIA

A prevalência de bronquiectasia na AR varia de 30% a 58%, quando detectado pelo TCAR, que é mais sensível que os próprios sintomas respiratórios, do que o teste da função pulmonar ou mesmo que a radiografia do tórax.

As anormalidades radiográficas mais comuns são aumento difuso das marcações intersticiais e infiltrados focais em ambas as bases pulmonares. Já a TCAR é o método de escolha para a detecção de bronquiectasia. A característica da

doença é a dilatação das vias aéreas, assim o seu diâmetro é maior do que a artéria que a acompanha, formando o sinal de anel de sinete (Figura 10).

A elevada prevalência de bronquiectasia na AR pode ser o resultado de defeitos na imunidade humoral, com aumento da susceptibilidade a infecções respiratórias e danos estruturais subsequente para as vias aéreas. Por outro lado, bronquiectasia pode ser uma sequela comum da doença pulmonar intersticial fibrótica. Quando a fibrose amadurece a cicatrização ocorre colocando tração nas brônquio adjacente, com consequente dilatação das vias aéreas (Anaya JM e tal 1995).

Bronquiectasia tende a desenvolver mais tardiamente na AR, especialmente em mulheres com FR fortemente positivo e doença nodular, embora haja um subconjunto de pacientes em que a complicação precede a doença articular e nos quais os sintomas comuns e de gravidade da doença geral são menores. Bronquiectasia não afeta a severidade da AR ou a frequência de manifestações extra-articulares (Maran LL et al, 2006).

Quando a bronquiectasia é sintomática, as manifestações clínicas incluem tosse produtiva, infecções recorrentes, dispnéia e hemoptise. Neste caso, a sobrevida global pode ser reduzida, principalmente, devido às infecções e a insuficiência respiratória aguda.

A gestão da bronquiectasia sintomática é realizada como as demais bronquiectasias, priorizando a desobstrução agressiva das vias aéreas e o tratamento precoce das infecções pulmonares.



Figura 34: Uma mulher com artrite reumatóide e bronquiectasias. Imagem de TC Axial do terço inferior do tórax mostra bronquiectasia cilíndrica (setas) em ambos os lobos inferiores. Anel de sinete presente.

4.7 INFECÇÕES

Os pacientes com AR estão em maior risco de infecções, que são muitas vezes graves. Os locais de maior risco de infecção na AR são as articulações. Porém o pulmão é também um local comum para a infecção, onde os pacientes com AR apresentam quase o dobro da taxa de pneumonia em relação à população geral, isso reflete diretamente no aumento das taxas de mortalidade em pacientes com AR (Kim YJ et al, 2009).

É clara a relação direta do aumento da frequência e gravidade da infecção nos pacientes com manifestações pulmonares da AR devido a um defeito na imunidade causado pela própria AR, reflete a presença de doença pulmonar subjacente e terapia com agentes imunomoduladores.

4.8 DOENÇA PULMONAR INDUZIDA POR DROGAS

Algumas das drogas utilizadas no tratamento da AR tem sido relacionadas como causa primária de comprometimento pulmonar. A pneumonia induzida por Metotrexato (MTX) é uma complicação rara do tratamento, sua apresentação clínica

não é específica, e o diagnóstico deve ser feito após a exclusão de outras causas de doenças pulmonares. É incerto se a preexistência de doença pulmonar predispõe os pacientes com AR a uma pneumonia induzida por MTX. (Lateef O et al, 2005). Foram sugeridos como fatores de risco para desenvolvimento de lesão pulmonar pelo MTX a idade avançada dos pacientes, presença de diabetes-mellitus, envolvimento pleuro-pulmonar anterior ao uso de MTX e o uso prévio de outra droga modificadora de doença (DMARD), entretanto, mecanismo de toxicidade relacionada com o metotrexato pulmonar é desconhecida. Muito embora, pensa-se ser uma reação idiossincrática ou de hipersensibilidade ao invés de ser relacionada com a dose cumulativa. O mais comum é uma reação de hipersensibilidade, que apresenta subagudamente com dispneia (93%), tosse seca (83%), e febre (69%), com infiltrados intersticiais. (Kim YJ et al, 2009).

A leflunomida, um inibidor da síntese de pirimidina, é um DMARD que tem sido associada com exacerbação fatal da doença pulmonar subjacente. A presença de DIP antes ou pneumonite por metotrexato podem ser fatores de risco. As atuais recomendações são para evitar a terapia com leflunomida nestes pacientes e analisar triagem em populações de risco com TFP e / ou TCAR antes de iniciar terapia com leflunomida. Leflunomide também tem sido associada com o desenvolvimento de síndromes raras pulmonares, tais como nódulos pulmonares, proteinose alveolar difusa e hemorragia alveolar difusa, além de bronquiolite obliterante e pneumonia intersticial. ([Smolen JS](#) et al, 2010).

Também o uso dos sais de ouro tem sido associado à BO. Maior importância tem sido dada ao fato dessas medicações diminuírem a resistência às infecções causadas por patógenos intracelulares, principalmente a tuberculose.

DIP Induzida por drogas na AR foi identificada pela primeira vez com a utilização de ouro e D-penicilamina, que são agora raramente utilizado na AR. Pneumonite induzida por ouro manifesta-se tipicamente com início rápido da tosse, febre e dispneia, geralmente dentro dos primeiros seis meses de terapia.

A D-penicilamina tem sido associada com DIP, BO, e uma síndrome pulmonar renal com hemorragia alveolar. Toxicidade tem sido associada com eosinofia em sangue periférico e níveis séricos elevados de IgE, e que tende a ocorrer com reexposição à droga. (Katzenstein AL et al, 2007).

O uso de agentes biológicos como o infliximabe, etanercepte, adalimumabe, abatacepte, golimumabe, rituximabe tem sido associado ao início ou exacerbações da DIP. Como não existem dados suficientes para determinar a segurança destes medicamentos, alguns pesquisadores recomendam evitar essas drogas em pacientes com doenças subjacentes a RA (Huggett MT et al, 2010).

4.9 VASCULITE PULMONAR

Vasculite pulmonar é uma das manifestações pulmonares menos comuns da AR. O diagnóstico de vasculite pulmonar requer evidência histológica de vasculite e medidas hemodinâmicas, mas de forma geral é observada em pacientes com AR grave e com títulos do fator reumatóide elevados. Pode se apresentar na forma generalizada ou limitada. A forma limitada é mais comum em pacientes da raça branca e incomum entre africanos. A complicação mais temida resultante de vasculite é a hipertensão pulmonar, entretanto, só ocorre em raras ocasiões. Os pacientes afetados podem apresentar falta de ar, febre, tosse. Hemoptise também pode está presente.

Na tomografia de alta resolução (TCAR) são evidenciadas imagens difusas, em vidro fosco e opacidades alveolares, que são achados relativamente inespecíficos e podem aparecer semelhante no edema pulmonar, infecção difusa, ou mesmo em uma reação de droga.

5 CONCLUSÃO

Envolvimento pulmonar na AR é bastante comum, embora em muitos casos seja uma doença assintomática. Por outro lado, a doença pulmonar progressiva é uma importante causa de morbidade e mortalidade em RA e constantemente é sub-diagnosticada. Assim, o diagnóstico precoce e o rápido manejo pode significar o aumento na sobrevida, bem como uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Avaliação de diagnóstica das alterações respiratórias é complicada, mas está indicada quando for suspeitado o envolvimento pulmonar ou mesmo para aqueles pacientes em terapia com DMARDS, entretanto, na prática tal procedimento não seja amplamente adotado. Os exames de imagens a exemplo da tomografia computadorizada e radiografia são bastante úteis e em alguns casos são capazes de fechar o diagnóstico, além de ótimos instrumentos para avaliar progressão e resposta ao tratamento. Também são importantes outros procedimentos em casos específicos como as provas de função pulmonar, a toracocentese e a própria biopsia pulmonar.

A terapia agressiva para impedir a destruição das articulações e invalidez tem grande destaque na AR. Entretanto, é preciso está atento aos casos de iatrogênia causada por alguns medicamentos, que podem induzir certas patologia ou mesmo agravar quadros preexistentes. É claro que a atenção adicional deve ser dada as manifestações extra-articular da AR, particularmente no pulmão, muito embora mais pesquisas sejam necessárias para ajudar a nossa compreensão da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dessas doenças.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Citera MGG, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1995; 124(4): 242-254.
- 2- [Arnett FC](#), [Edworthy SM](#), [Bloch DA](#), [McShane DJ](#), [Fries JF](#), [Cooper NS](#), et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.
- 3- [Avnon LS](#), [Abu-Shakra M](#), [Flusser D](#), et al. [Pleural effusion associated with rheumatoid arthritis: what cell predominance to anticipate?](#) *Rheumatol Int* 2007; 27:919.
- 4- [Balbir-Gurman A](#), [Yigla M](#), [Nahir AM](#), [Braun-Moscovici Y](#). [Rheumatoid pleural effusion.](#) *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:368.
- 5- [Bilgici A](#), [Ulusoy H](#), [Kuru O](#), [Celenk C](#), [Unsal M](#), [Danaci M](#). Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*2005;25:429–435
- 6- [Bodolay E](#), [Szekanecz Z](#), [Dévényi K](#), [Galuska L](#), [Csípo I](#), [Vègh J](#), Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD) *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:656–661.
- 7- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):199–203.
- 8- Cohen AJ, King TE, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1670-1675.
- 9- [Devouassoux G](#), [Cottin V](#), [Lioté H](#), et al. [Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis.](#) *Eur Respir J* 2009; 33:1053.

- 10- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynh MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001;56(8):622–7
- 11- Kim EJ, Collard HR, King Jr TE, Lung Disease : Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern, [Chest](#). 2009 Nov;136(5):1397-405.
- 12- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):229
- 13- Gauhar UA; Gaffo AL; Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. [Sem Respir Crit Care Med](#) 2007; 28(4): 430-40.
- 14- Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1312–3.
- 15- [Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1301.](#)
- 16- [Kim YJ, Song M, Ryu JC. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. Toxicology 2009; 256:183.](#)
- 17- [Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. Expert Opin Drug Saf 2005; 4:723.](#)
- 18- Maran LL, Orzano IM, Passero MA, Lally EV, Bronchiectasis in Rheumatoid Arthritis: Report of Four Cases and a Review of the Literature—Implications for Management with Biologic Response Modifiers, *Sem Arthritis Reum*. 2006, 35:379-387.

- 19- Miller W. Diagnostic thoracic imaging. New York: McGraw-Hill; 2006.
- 20- [Ostör AJ, Chilvers ER, Somerville MF, Lane SE, Crisp AJ, Scott DG. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33:622.](#)
- 21- [Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Matsuda T, et al. Leflunomide induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology \(Oxford\) 2009;48\(9\):1069–72.](#)
- 22- [Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69\(6\):964-75.](#)
- 23- [Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med 1998; 19:667.](#)
- 24- Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJ Jr, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992 ; 35 : 849 – 56.
- 25- Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis. A relatively benign rheumatoid variant. Arch Intern Med 1981;141(5):615–9.

