

Alexandre de Melo Kawassaki

**Espirometria em pacientes portadores de artrite reumatoide e
sua associação com aspectos epidemiológicos, clínicos,
radiológicos e tratamento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Ronaldo Adib Kairalla

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kawassaki, Alexandre de Melo

Espirometria em pacientes portadores de artrite reumatoide e sua associação com aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos e tratamento / Alexandre de Melo Kawassaki. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientador: Ronaldo Adib Kairalla.

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Bronquiolite 3.Doenças pulmonares intersticiais 4.Hábito de fumar 5.Radiografia torácica 6.Espirometria 7.Tomografia computadorizada por raios X 8.Pletismografia total

USP/FM/DBD-059/14

Dedicatória

À minha filha e florzinha, Ana Luísa,
luz que guia minhas decisões

À minha esposa e melhor amiga, Marianne,
pelo amor, confiança e apoio em tudo que faço

Aos meus pais e mentores, Hiroshi e Dilza,
sua dedicação me moldou, e sempre me inspirará

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Ronaldo Adib Kairalla: pela amizade, cuidado, conhecimento e confiança. Você é muito mais que um mestre, é o exemplo de como ser um médico extraordinário.

Ao meu grande professor, Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho: o senhor é muito mais que Pesquisador, Chefe, Diretor, Professor Doutor ou Titular... O senhor é um Líder nato, e o seguiríamos mesmo que não tivesse título algum.

À Prof. Dra. Ieda Maria Magalhães Laurindo: muito obrigado por apoiar meu projeto, e permitir que usasse seu tempo e ambulatório.

Ao Dr. Fernando Uliana Kay: cuja disponibilidade e interesse científico tornaram possível a realização deste projeto.

Ao amigo Daniel Antunes Silva Pereira: sua sabedoria foi inestimável, viabilizando a conclusão deste sonho.

Ao Dr. João Marcos Salge: pelas orientações e discussões sobre a Fisiologia Pulmonar.

Aos Professores e Amigos da Pneumologia, Prof^ª. Dra. Carmem Valente Barbas, Dra. Teresa Yae Takagaki, Dra. Juliana Carvalho Ferreira, Dr. Ubiratan de Paula Santos: sempre disponíveis quando precisei.

À minha banca de qualificação, Professores Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Maurício Levy Neto e André Luís Pereira de Albuquerque, pelas observações extremamente pertinentes.

Aos companheiros do Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais, Bruno Guedes Baldi, Olívia Meira Dias, Mariana Sponholz Araújo, Carolina Salim Chulam: obrigado por engrandecerem o grupo.

Aos amigos e companheiros de trabalho, Bruno Arantes Dias, Luciana Tamie Kato Morinaga e Marcos Soares Tavares: sempre dispostos a me ajudar nesta vida tão corrida.

À equipe do Laboratório de Função Pulmonar, Ângela, Vera, Fabiane e Sibilla: obrigado por fazer os exames necessários.

Ao Dr. Mário Terra e Dr. Rogério de Souza: vocês ajudaram a levar, e continuam levando, a Pós-Graduação da Pneumologia à sua atual excelência.

À equipe da Pós-Graduação e da Administração da Disciplina de Pneumologia, Solange, Lúcia, André, Luzinete, Bruna, Alessandra e Luciana: pela disponibilidade e auxílio sempre presentes.

Aos amigos e irmãos de residência, Cristiane Wu, Marcelo Andrade, Rafael Musolino, Felipe Marinho, Sérvulo Azevedo Dias Jr., Ricardo Gassmann: muito do que aprendi foi através de vocês.

Às minhas irmãs de pneumologia, Suzana Pinheiro Pimenta e Letícia Kawano Dourado: 2014 é o ano dos nossos trabalhos de parto (termino um ciclo, vocês começam o mais importante). Que sejamos abençoados.

Aos meus grandes amigos, irmãos que nunca tive, Fabiano, Emilio, Moacir, Bruno Alves, Bruno Gomes, Ivson, Carol, Paulinha, Alexandre, Leonardo, Eduardo: amizade eterna.

À minha família materna, especialmente Tio Válter, Tia Dilma, Juliana, André e Eliane: sempre presentes.

À minha família paterna, especialmente Tio Mário e Tia Cecília, que me acolheram como filho em São Paulo, e Tio Miura e Tia Saetian, que honraram o cargo de padrinhos.

Aos meus sogros e cunhados: obrigado por me receberem na sua família.

À minha esposa, minha filha e meus pais: vocês são tudo.

A todos os amigos, familiares e colegas: muito obrigado pela torcida e por me aturarem nos momentos mais difíceis.

Em especial, agradeço aos pacientes que participaram do estudo, pela solicitude, disponibilidade e paciência.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Sumário

Lista de siglas

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1.	Introdução.....	1
1.1.	Considerações iniciais.....	2
1.2.	Doença pulmonar intersticial na Artrite Reumatoide.....	2
1.2.1.	Pneumonia intersticial usual.....	4
1.2.2.	Pneumonia intersticial não específica.....	5
1.2.3.	Pneumonia em organização	6
1.3.	Doença de vias aéreas.....	7
1.3.1.	Bronquiectasias.....	7
1.3.2.	Bronquiolites.....	8
1.3.3.	Bronquiolite constrictiva.....	12
1.3.4.	Bronquiolite folicular.....	17
1.4.	Tabagismo e AR.....	18
1.5.	Importância do diagnóstico da doença pulmonar na AR.....	19
2.	Hipótese do estudo.....	21
3.	Objetivos.....	23
3.1.	Objetivos primários.....	24
3.2.	Objetivos secundários.....	24
4.	Metodologia.....	25
4.1.	Desenho de estudo.....	26
4.2.	População.....	26
4.3.	Avaliações.....	26
4.3.1.	Características epidemiológicas.....	26
4.3.2.	Tabagismo.....	27
4.3.3.	Características clínicas e tratamento.....	27

4.3.4. Espirometria.....	28
4.3.5. Radiografia de tórax.....	29
4.3.6. Prova de função pulmonar	30
4.3.7. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.....	31
4.4. Análise estatística.....	32
5. Resultados.....	34
5.1. Casuística e características clínico-demográficas.....	35
5.2. Oximetria.....	39
5.3. Espirometria.....	39
5.4. Radiografia de tórax.....	41
5.5. Combinação de métodos iniciais (RX, espirometria e SpO ₂).....	43
5.6. Subgrupo de pacientes com espirometria alterada.....	45
5.7. Prova de função pulmonar completa.....	47
5.8. Tomografia computadorizada de tórax.....	51
5.9. Tomografia computadorizada e função pulmonar completa combinadas.....	55
6. Discussão.....	56
7. Conclusões.....	67
8. Referências.....	69
9. Anexos.....	83

Lista de Siglas

AR: artrite reumatoide

BC: bronquiolite constritiva

BD: broncodilatador

BF: bronquiolite folicular

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

CPT: capacidade pulmonar total

CVF: capacidade vital forçada

DAD: dano alveolar difuso

DARMD: drogas antirreumáticas modificadoras de doença

DPI: doença pulmonar intersticial

DL_{CO}: difusão do monóxido de carbono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

EUA: Estados Unidos da América

FAN: fator anti-nuclear

FEF₂₅₋₇₅: fluxo expiratório entre 25% e 75% da capacidade vital forçada

FNT: fator de necrose tumoral

FR: fator reumatoide

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HLA: antígeno leucocitário humano

IC: intervalo de confiança

IQ: intervalo interquartil 25 e 75

LIN: limite inferior da normalidade

MRC: Medical Research Council

NR: nódulos reumatoides

NRs: nódulos reumatoides subcutâneos

PFP: prova de função pulmonar

PID: pneumonia intersticial descamativa

PIL: pneumonia intersticial linfocítica

PINE: pneumonia intersticial não específica

PIU: pneumonia intersticial usual

PO: pneumonia em organização

RR: risco relativo

RX: radiografia simples

SBN₂: teste de *washout* de nitrogênio por respiração única

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

SS: Síndrome de Sjögren

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução

TMO: transplante de medula óssea

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VR: volume residual

Lista de Abreviaturas e Símbolos

L: litros

L/min: litros por minuto

mcg: microgramas

min: minutos

mL: mililitros

mL/min: mililitros por minuto

mL/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio

mL/min/mmHg/L: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio por litro

mm: milímetros

mmHg: milímetro de mercúrio

n: número

%: porcentagem

%pred: porcentagem do predito

=: igual

>: maior

<: menor

≥: maior ou igual

≤: menor ou igual

±: mais ou menos

Δ: variação

Lista de Tabelas

Tabela 1: Escala de dispneia do Medical Research Council

Tabela 2: Dados demográficos e clínicos dos 246 pacientes com AR, divididos em 2 grupos, exames normais ou qualquer exame alterado

Tabela 3: Tratamento utilizado (atual ou prévio) dos 246 pacientes com AR, divididos em 2 grupos, com exames normais ou qualquer exame alterado

Tabela 4: Parâmetros analisados à espirometria antes e após broncodilatador de todos os pacientes avaliados

Tabela 5: Classificação da espirometria antes e após broncodilatador de todos os pacientes avaliados

Tabela 6: Parâmetros analisados e gravidade à espirometria dos pacientes com distúrbio ventilatório

Tabela 7: Padrões e classificação consensual das radiografias de tórax de todos os pacientes

Tabela 8: Avaliação consensual das radiografias de tórax de todos os pacientes

Tabela 9: Resultado dos exames complementares combinados de todos os pacientes

Tabela 10: Dados demográficos e clínicos dos 74 pacientes com AR e espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Tabela 11: Função pulmonar completa dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Tabela 12: Classificação das provas de função pulmonar dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Tabela 13: Alterações consensuais à tomografia computadorizada de alta resolução do tórax dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Tabela 14: Diagnóstico consensual da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2

grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Tabela 15: Padrão da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Tabela 16: Associação entre os diagnósticos tomográficos e funcionais dos 46 pacientes que realizaram ambos exames

Lista de Figuras

Figura 1: Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax mostrando diferentes padrões: **A)** pneumonia intersticial usual, faveolamento intenso e bronquioloectasias de tração de predomínio basal e subpleural; **B)** pneumonia intersticial não específica, vidro fosco predominando em bases, bronquioloectasias de tração e reticulado fino, sem faveolamento; **C)** pneumonia em organização, consolidação periférica em lobo superior esquerdo (lesão migratória em exames seriados); **D)** bronquiectasias, brônquios dilatados e tortuosos predominando no pulmão esquerdo; **E)** tomografia em expiração mostrando perfusão em mosaico, áreas de densidade pulmonar aumentada (parênquima normal) e áreas de atenuação normal (aprisionamento aéreo), e **F)** bronquiolite folicular, hiperinsuflação pulmonar e opacidades micronodulares tipo árvore em brotamento

Figura 2: Classificação de radiografias de tórax: **A)** Hiperinsuflado, caracterizada por aumento de volume pulmonar. **B)** Intersticial, caracterizado por opacidades reticulares, opacidades nodulares, espessamento do feixe broncovascular ou espessamento periférico intersticial. **C)** Perda de volume, caracterizado por atelectasia ou diminuição do tamanho pulmonar sem anormalidade parenquimatosa. **D)** Miscelânea, caracterizada pela presença de qualquer alteração parenquimatosa não descrita acima, como nódulos, massas, consolidação ou cavitação.

Figura 3: Diagrama de fluxo com o número de participantes em cada etapa do estudo

Figura 4: Correlação entre carga tabágica (em anos.maço) e parâmetros espirométricos: **A)** Valor relativo da capacidade vital forçada (CVF). **B)** Valor relativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). **C)** Valor absoluto da relação VEF_1/CVF . **D)** Valor relativo da relação VEF_1/CVF .

Figura 5: Padrões da espirometria e mudança de diagnóstico após função pulmonar completa (n = 47).

Figura 6: Padrões da radiografia de tórax e mudança de diagnóstico após a tomografia de alta resolução de tórax (n = 62).

Resumo

Kawassaki AM. *Espirometria em pacientes portadores de artrite reumatoide e sua associação com aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos e tratamento* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune comum, de predomínio feminino e presente em 1% da população brasileira. O acometimento do sistema respiratório é frequente e ocorre em aproximadamente 50% desta população, principalmente as doenças de vias aéreas e as doenças pulmonares intersticiais. Pacientes tabagistas têm maior chance de desenvolver AR em relação aos não tabagistas, mas o papel do tabaco na doença pulmonar da AR ainda está indefinido. Este trabalho foi dividido em 2 partes. Na primeira avaliamos as características epidemiológicas, clínicas, radiográficas e espirométricas dos pacientes com AR, e comparamos o grupo de pacientes com alterações em qualquer dos exames realizados com grupo onde os exames foram normais. Na segunda parte, fizemos uma avaliação mais aprofundada do sistema respiratório dos pacientes com alteração à espirometria e os comparamos de acordo com a exposição ao tabagismo: elevada (carga tabágica ≥ 10 anos.maço) contra baixa ou ausente. **MÉTODOS:** Pacientes acompanhados no ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram submetidos a um estudo de corte transversal com avaliação clínica, oximetria de pulso em repouso, radiografia de tórax e espirometria. Aqueles que apresentavam espirometria alterada foram submetidos a tomografia de alta resolução do tórax (TCAR) e função pulmonar com espirometria, pletismografia, difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}) e teste de *washout* de nitrogênio por respiração única. **RESULTADOS:** Um total de 246 pacientes foram analisados. História de tabagismo prévio ou atual foi visto em metade da amostra. Houve baixa prevalência de nódulos reumatoides e Síndrome de Sjögren. Alterações à

espirometria foram vistas em 30% dos pacientes, radiografia de tórax em 45% e oximetria de pulso em 13%. Exames normais estavam simultaneamente presentes em apenas 41% dos casos. Houve fraca correlação negativa entre carga tabágica e diferentes parâmetros da espirometria. No grupo de pacientes com elevada exposição ao tabaco, observamos uma maior frequência de enfisema à TCAR de tórax e menor DL_{CO}, enquanto que no grupo com exposição baixa ou ausente houve maior prevalência de bronquiolite. CONCLUSÕES: Alteração combinada em radiografia de tórax, espirometria e oximetria de pulso foi mais frequentemente observada em pacientes com mais idade, história de tabagismo e uso prévio de metotrexate e biológicos. Apesar de frequentes, a maioria das alterações à radiografia de tórax e espirometria foram leves. A exposição ao tabagismo consegue explicar apenas uma pequena parte das alterações espirométricas da doença pulmonar da AR. A maioria dos pacientes com alteração à espirometria apresentou TCAR de tórax e função pulmonar sugestivas de doença pulmonar obstrutiva, principalmente bronquiolite. A presença de enfisema à TCAR é um marcador altamente específico de exposição ao tabaco.

Descritores: Artrite reumatoide; Bronquiolite; Doenças pulmonares intersticiais; Hábito de fumar; Radiografia torácica; Espirometria; Tomografia computadorizada por raios X; Pletismografia total

Summary

Kawassaki AM. *Spirometry among rheumatoid arthritis patients and its association with epidemiological, clinical, radiographic and treatment aspects* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

INTRODUCTION: Rheumatoid Arthritis (RA) is a frequent connective tissue disorder, occurring mainly in women, with a 1% prevalence in Brazil. Pulmonary disease, which is present in up to 50% of patients, manifests most commonly as interstitial lung disease (ILD) and airways disease. A high frequency of smoking is observed among RA patients, but its role on pulmonary involvement is unknown. This work was divided in 2 parts. At the first part, we analyzed epidemiological, clinical, radiographic and spirometric RA patients' characteristics, and compared the group of patients with any abnormality on complementary medical tests against the group with normal tests. At the second part, patients with abnormal spirometry were submitted to a more complex respiratory evaluation, and we compared RA patients with high tobacco exposure (≥ 10 pack-years) versus absent or low tobacco exposure. **METHODS:** RA patients undergoing regular follow-ups at the rheumatoid arthritis clinic of the Rheumatology Division, University of Sao Paulo Medical School, Brazil, were submitted to a cross-sectional clinical pulmonary evaluation, rest pulse oximetry, chest radiograph and spirometry. Those with abnormal spirometry were submitted to chest high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests with spirometry, plethysmography, carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) and single breath nitrogen washout. **RESULTS:** A total of 246 RA patients underwent complete assessments. Half of the population reported tobacco exposure. Rheumatoid nodules and Sjögren Syndrome were uncommon. Spirometry was abnormal in 30% of the patients; CXR was abnormal in 45%, and pulse oximetry was abnormal in 13%. Normal CXR, spirometry and oximetry were

observed simultaneously in only 41% of the RA patients. A weak negative correlation was found between tobacco exposure and spirometric parameters. Thorax HRCT emphysema and lower DL_{CO} were more frequent in patients with high tobacco exposure, while patients with absent or low tobacco exposure had a higher frequency of bronchiolitis. CONCLUSIONS: A significant difference was observed in age, smoking status, and ever methotrexate or biologic treatments when comparing patients with normal and abnormal complementary medical tests. Even though radiographic and spirometric abnormalities were frequent, most of them were mild. Tobacco exposure was slightly responsible for RA patients' spirometric abnormalities. HRCT and pulmonary function tests compatible with obstructive lung disease, mainly bronchiolitis, were the most frequent patterns among RA patients with abnormal spirometry. HRCT emphysema was a highly specific marker of tobacco exposure.

Descriptors: Arthritis, rheumatoid; Bronchiolitis; Lung diseases, interstitial; Smoking; Radiography, thoracic; Spirometry; Tomography, X-ray computed; Plethysmography, whole body

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações iniciais

Artrite Reumatoide (AR) é uma entidade inflamatória sistêmica comum, com prevalência variando entre 0,5% a 2% na população geral.¹ Caracteriza-se por acometimento predominantemente articular, com possíveis lesões associadas em outros órgãos, como pele, coração, vasos sanguíneos e sistema respiratório. Esse último pode ser acometido em até 50% dos pacientes, a maioria de maneira subclínica.^{2,3}

Diferentes manifestações pleuro-pulmonares foram descritas na AR, como derrame pleural, doença pulmonar intersticial (DPI), nódulos reumatoides (NR), síndrome de Caplan, hiperplasia linfóide, vasculite, e doença de vias aéreas, estas caracterizadas por bronquiectasias, bronquiolite celular não específica, bronquiolite constrictiva (BC), bronquiolite folicular (BF), panbronquiolite difusa e obstrução ao fluxo aéreo sem bronquiolite histologicamente diagnosticada.⁴⁻⁸ As pneumopatias de maior prevalência na AR, excluindo-se a doença pleural, são a DPI e as doenças de vias aéreas, principalmente bronquiectasias e bronquiolite.

1.2. Doença pulmonar intersticial na Artrite Reumatoide

A DPI da AR pode ser indistinguível das outras pneumonias intersticiais idiopáticas. Vários subtipos histológicos foram relatados, como pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial não-específica (PINE), pneumonia intersticial descamativa (PID), pneumonia intersticial linfocítica (PIL), dano alveolar difuso (DAD) e pneumonia em organização (PO).⁹ A literatura varia sobre a forma mais comum, alguns relatam PIU e outros PINE.^{5,9,10} O diferencial entre a DPI da AR e a pneumopatia intersticial idiopática baseia-se na presença de AR clínica, derrame pleural, nódulos reumatoides subcutâneos (NRs) e prognóstico, habitualmente melhor na AR.⁵

Estudos com biópsia pulmonar mostraram prevalência de DPI em até 80% dos pacientes com AR, sendo que em torno de 50% destes são

assintomáticos, mostrando tanto uma doença articular incapacitante em alguns desses pacientes, como lesões pulmonares de significado clínico desprezível.¹⁰ Entretanto, aproximadamente 10% dos pacientes portadores de AR têm DPI clinicamente significativa, associada a menor sobrevida e doença mais grave.¹¹

Maior frequência de DPI parece estar associada com NRs, sexo masculino, história de tabagismo e altos títulos de fator reumatoide (FR) ou fator anti-nuclear (FAN) circulantes, sem relação aparente com tempo de doença e gravidade de acometimento articular.^{10,12,13} Clinicamente os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem quadro semelhante às pneumonias intersticiais idiopáticas, com dispnéia aos esforços, tosse seca, crepitações bibasais e hipoxemia.^{14,15}

Alterações à radiografia simples (RX) de tórax foram notadas em 1,6-5% dos pacientes, mais frequentemente opacidades retículo-nodulares com predominância em lobos inferiores.¹⁰ Na doença avançada há padrão de faveolamento.¹⁰ A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax é mais sensível que o RX,¹⁶ sendo observadas alterações em até 50% dos pacientes,⁹ principalmente opacidades em vidro fosco, faveolamento basal, bronquiectasias de tração e áreas de enfisema.¹⁰ Embora seja mais sensível, a TCAR de tórax está indicada apenas nos pacientes com fatores de risco para DPI ou alterações radiográficas.¹⁰

A espirometria simples da DPI na AR normalmente mostra uma redução proporcional da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), com relação VEF_1/CVF normal ou aumentada, sugestivos de doença restritiva.⁵ Na prova de função pulmonar (PFP) completa observa-se redução dos volumes pulmonares, da difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}) e hipoxemia induzida por exercício.⁵

Há três padrões principais de DPI na AR, especialmente a PIU e a PINE, pois são as mais comuns, estão associadas a fibrose pulmonar, por vezes são de difícil distinção clínico-radiológica entre si e têm prognóstico completamente opostos.¹⁷ Outro padrão que merece atenção é o de PO,

pois em geral tem apresentação aguda e pode ser secundário à AR ou ao seu tratamento.¹⁴

O prognóstico da DPI na AR varia de acordo com o padrão da doença pulmonar, sendo pior nos padrões de PIU e DAD, com sobrevida de 36,6% e 20% em 5 anos, respectivamente, e melhor nos padrões de PINE e PO, com sobrevida de 93,8% e 60%, respectivamente.¹⁸

1.2.1. Pneumonia intersticial usual

A PIU caracteriza-se por ser uma doença pulmonar fibrosante, cujo padrão tomográfico e histológico é indistinguível da fibrose pulmonar idiopática,¹⁹ uma doença crônica, de etiologia indeterminada, e cuja TCAR de tórax é altamente sugestiva, demonstrando opacidades reticulares, bronquiectasias de tração, faveolamento subpleural e pouco vidro fosco (Figura 1A). O diagnóstico definitivo pode ser feito pela TCAR de tórax típica, sem necessidade de biópsia, pois a especificidade da tomografia e a correlação entre os padrões radiológico e histopatológico é excelente, inclusive em AR.^{17,20,21} É a doença intersticial mais comum nesta população.²²

Histopatologicamente observam-se alterações preferencialmente subpleurais, com faveolamento, focos fibroblásticos e heterogeneidade espacial e temporal, ou seja, áreas de parênquima normal alternando com áreas de doença em diferentes fases evolutivas.²⁰

Atualmente o padrão PIU é aceito como o acometimento intersticial mais comum, responsável por 56% das DPI associadas à AR.²³ É também considerado o mais grave, tanto pela sua frequência como pelo seu prognóstico. Embora ainda haja controvérsia,²⁴ estudos mais recentes mostraram que o padrão PIU tem prognóstico reservado, com sobrevida média em torno de 3,2 anos, semelhante à fibrose pulmonar idiopática.^{19,25} Por isso já foi sugerido o rastreamento de doença pulmonar em pacientes com AR através de história, exame físico, RX de tórax e função pulmonar.¹⁷

Infelizmente o tratamento da PIU associada à AR não está bem estabelecido, sendo que a maioria dos pacientes tem evolução desfavorável apesar da terapia imunossupressora. Nos casos mais graves pode estar indicado o transplante pulmonar.^{17,23}

1.2.2. Pneumonia intersticial não específica

A PINE caracteriza-se por ser uma doença muitas vezes associada a colagenoses, mais frequentemente encontrada em mulheres e em não tabagistas, raramente apresentando-se de forma idiopática. Os sintomas são semelhantes ao de outras doenças pulmonares intersticiais, como tosse seca e dispneia.^{26,27} É o segundo padrão tomográfico de doença intersticial mais encontrado em AR.²²

Tomograficamente observam-se áreas bilaterais de opacidades em vidro fosco, consolidações, opacidades lineares irregulares, espessamento peribroncovascular e bronquiectasias ou bronquioloectasias de tração, com pouco ou nenhum faveolamento, de predomínio basal, frequentemente poupando a periferia (Figura 1B).²⁸ Este padrão tomográfico também parece ter boa correlação com a patologia em pacientes portadores de AR,^{22,23} por isso raramente os pacientes são submetidos à biópsia pulmonar. Como a presença de vidro fosco em geral reflete alveolite inflamatória ativa sem fibrose significativa estabelecida, acredita-se que a resposta ao tratamento sem confirmação histológica possa ser obtida. Por outro lado, fibrose leve ou incipiente pode aparecer na tomografia como vidro fosco, fazendo com que a resposta ao tratamento seja inadequada, pois quanto mais fibrose menor resposta à terapia.²⁸

A histopatologia caracteriza-se por dois padrões principais, o celular e o fibrosante, que podem se sobrepor. No geral o acometimento é mais homogêneo do que na PIU. O padrão celular mostra inflamação crônica leve a moderada, hiperplasia de pneumócitos tipo II nas áreas inflamadas e alguns focos de pneumonia em organização. O padrão fibrosante mostra fibrose densa ou frouxa de aparência uniforme com arquitetura pulmonar

preservada, inflamação crônica leve a moderada e ausência completa ou quase completa dos achados clássicos da histopatologia da PIU, como focos fibroblásticos e faveolamento.²⁷ A biópsia normalmente é reservada para os casos indeterminados, tanto para melhor elucidação diagnóstica como programação terapêutica.¹⁷

Como exposto anteriormente, a PINE tem melhor resposta ao tratamento, sendo indicada terapia agressiva com corticoides e imunossupressores após o diagnóstico.¹⁷ O prognóstico é em geral bom, com sobrevida em 10 anos de 93,8% em portadores de AR,¹⁸ mas que varia se a doença é mais ou menos fibrosante, com pior prognóstico nesta última.^{27,28}

1.2.3. Pneumonia em organização

A PO é terceiro padrão tomográfico de doença intersticial encontrado em AR e pode ser secundário tanto à AR como ao seu tratamento, tendo sido descrito em associação ao metotrexate, adalimumabe, etanercept, rituximabe, entre outros.^{22,28}

O quadro clínico em geral é mais agudo, com tosse, febre e dispneia, muitas vezes mimetizando uma pneumonia. Radiologicamente o quadro mais clássico são as consolidações bilaterais migratórias com base pleural (Figura 1C), mas vidro fosco, halo invertido, massas ou nódulos já foram descritos.²⁹

Patologicamente observam-se plugs de tecido de granulação, também chamados de corpos de Masson, que se estendem para dentro dos lumens bronquiolares e espaços alveolares, causado obstrução das vias aéreas. O tecido de granulação é composto por células inflamatórias, miofibroblastos, tecido conjuntivo imaturo, debris e fibrina.²⁸

Habitualmente responde bem ao tratamento com corticoides, sendo raramente necessário o uso de drogas imunossupressoras.²⁹ Entretanto, em pacientes portadores de AR o prognóstico parece ser pior do que na PO criptogênica,¹⁴ com descrição de mortalidade de 60% em 10 anos, embora o

seguimento tenha sido realizado em apenas 5 pacientes, um deles indo a óbito por causas não respiratórias.¹⁸

1.3. Doença de vias aéreas

1.3.1. Bronquiectasias

A presença de dilatações brônquicas, a maioria leve e sem repercussão clínica, talvez seja a alteração tomográfica mais comum de pacientes com AR, com prevalência de até 35%.^{2,9} Entretanto, bronquiectasias causando doença clinicamente significativa são mais raras, ocorrendo em aproximadamente 1% dos pacientes.³⁰ Os principais sintomas são tosse crônica, expectoração purulenta e infecções de repetição de trato respiratório inferior.

A patogênese das bronquiectasias em AR não está bem estabelecida, pois apesar destas condições estarem associadas, a relação entre causa e efeito é nebulosa.³¹ Infecções de repetição do trato respiratório inferior em pacientes com imunidade humoral diminuída, exposição antigênica a variados tipos de bactérias nos brônquios dilatados, induzindo autoimunidade, e predisposição genética em comum são as principais hipóteses para tal relação.^{9,30}

Laboratorialmente não foi demonstrada nenhuma alteração que esteja associada à presença de bronquiectasias em pacientes com AR. Uma maior prevalência de xerofalmia foi identificada por McMahon et al., embora nesse estudo a presença de Síndrome de Sjögren (SS) secundária não tenha sido avaliada.³⁰

A função pulmonar pode ser normal ou mostrar um padrão obstrutivo com relação VEF_1/CVF reduzida e CVF normal ou reduzida. A queda da CVF pode ocorrer por aprisionamento aéreo ou alterações fibróticas associadas, que devem ser diferenciadas por exame de imagem ou pletismografia. A radiografia simples de tórax tem papel restrito no

diagnóstico das bronquiectasias, sendo a TCAR de tórax o exame de eleição (Figura 1D).²⁸

O tratamento não difere do recomendado para portadores de bronquiectasias sem AR, e consiste em fisioterapia respiratória para eliminação de secreções, vacinação anti-influenza e antipneumocócica, tratamento precoce das infecções respiratórias, broncodilatadores (BD) e cirurgia em casos selecionados.^{28,31,32} Um estudo recente mostrou benefício da associação formoterol/budesonida em pacientes com bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística, mas neste estudo não havia um subgrupo de pacientes com AR.³³

A coexistência de bronquiectasias e AR está associada a pior prognóstico quando comparada aos portadores de AR sem bronquiectasias, sendo a ocorrência de infecções respiratórias supurativas a principal causa de mortalidade.³⁴

1.3.2. Bronquiolites

Os bronquíolos terminais e respiratórios, também conhecidos como pequenas vias aéreas, estão localizados entre os brônquios e alvéolos, têm menos de 2 milímetros de diâmetro e não contêm cartilagem.^{35,36} O acometimento desta região causa estreitamento da passagem de ar, causando uma doença obstrutiva muitas vezes grave e progressiva, conhecida como bronquiolite, dividida classicamente em BC, mais fibrosante, e bronquiolite celular, mais inflamatória, sendo que a mais comum destas é a BF.⁴

Em pacientes portadores de AR, a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo é uma alteração relativamente comum, com frequência variando de 11% a 65%.^{8,37,38} Essa ampla variação de prevalência entre os estudos se justifica tanto pela ausência de critérios diagnósticos bem estabelecidos, como pela heterogeneidade das alterações funcionais que são consideradas como associadas à bronquiolite.^{4,37} Por isso nem sempre é possível determinar se o paciente é portador de doença relevante, de alterações

estruturais subclínicas ou se simplesmente houve variação da normalidade.^{1,4,37}

Parece haver nos pacientes com AR e doença de pequena via aérea uma distinção entre dois subgrupos. Artigos de revisão em doença pulmonar associada à AR têm separado entidades com histologia específica, como a BF e a BC, dos quadros obstrutivos diagnosticados através de anormalidades radiológicas e/ou funcionais sem patologia característica,^{4,28} estes geralmente mais indolentes e que aqui chamaremos de “Obstrução ao fluxo aéreo em AR”. Entretanto, pacientes com AR e obstrução ao fluxo aéreo isolada raramente são submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica, já que se trata de apresentação bem conhecida clínica, radiológica e funcionalmente. Quando optado pela biópsia pulmonar, esta deve ser avaliada por patologista experiente, capaz de identificar as lesões bronquiolares que geralmente são frustras e irregularmente distribuídas, muitas vezes necessitando de uma coloração específica para flagrar o componente fibrótico em vias aéreas.^{4,39}

Um estudo realizado por Hayakawa et al., que avaliou pacientes com diagnóstico histológico de bronquiolite, observou que os padrões mais encontrados foram a BC e a BF, com superposição frequente entre estas.⁷ O interessante é que, neste estudo, a função pulmonar, apesar de obstrutiva, tinha média de VEF₁ apenas levemente reduzida, assim como quadro clínico de lenta evolução. Esses achados remetem aos quadros obstrutivos relacionados à AR sem histologia característica e diferem do historicamente relatado por Geddes,⁴⁰ onde pacientes com BC desenvolveram insuficiência respiratória rapidamente progressiva. Além disso, no estudo de Hayakawa,⁷ as imagens tomográficas eram inespecíficas, não permitindo diferenciar acuradamente entre BC e BF pela TCAR. Diferentes combinações foram observadas, que variavam desde espessamento de paredes brônquicas ou áreas de vidro despolido até bronquiectasias e padrão de árvore em brotamento. Estes são padrões também relatados em outros estudos que avaliaram TCAR do tórax em pacientes com AR que não foram submetidos a biópsia pulmonar.^{1,2,37,41} Poder-se-ia assim concluir que a entidade

reconhecida como “Obstrução ao fluxo aéreo em AR” é um dos diferentes espectros e manifestações de uma doença localizada principalmente nas pequenas vias aéreas, mas que também poderiam acometer as de maior calibre. Interessantemente, alguns autores consideram a presença de bronquiectasias, ou seja, dilatações de brônquios de grande e médio calibre, como sinal indireto de bronquiolite, a primeira representando dilatação à montante da segunda, indicando que há um contínuo entre a doença de pequenas vias aéreas e bronquiectasias.⁴² Talvez se fossem obtidas amostras histológicas dos pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo, encontraríamos quadros definidos de bronquiolite.

A etiologia da associação entre AR e distúrbio ventilatório obstrutivo não está bem definida. Sabe-se que os mais frequentemente acometidos são mulheres, têm maior tempo de doença articular, são mais idosos, usaram previamente drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DARMD) e apresentam positividade para o antígeno leucocitário humano (HLA) B40 e HLA-DR4.^{4,12,37} Embora o uso de DARMD já tenha sido considerado fator de risco para o desenvolvimento da doença, estudos mais recentes e bem elaborados não corroboram esta hipótese, podendo apenas ser um fator de confusão.^{4,7,12,37} Um estudo retrospectivo mostrou prevalência de tabagismo de 36%, uso de DARMD de 60% e infecção crônica por *Haemophilus influenzae* ou *Pseudomonas aeruginosa* de 60%.^{7,43} O desenvolvimento da doença obstrutiva foi posterior ao aparecimento do quadro articular da AR em quase 100% dos casos.^{7,43} Entretanto, estudo recente que analisou pacientes sem doença articular e com positividade isolada para um marcador altamente específico para AR, o anticorpo anticitrulina, mostrou maior prevalência de doença de vias aéreas na TCAR quando comparados com indivíduos também sem AR mas negativos para esse anticorpo.⁴⁴ Esta observação tem implicação na fisiopatogenia da bronquiolite associada à AR, pois pode indicar que tal anticorpo cause a lesão das vias aéreas nesses pacientes. Sugere ainda implicação na etiopatogenia da própria AR, indicando que a autoimunidade reumatoide possa ser gerada inicialmente no pulmão, já que diferentes

exposições inalatórias estão associadas a um risco aumentado de AR. O tabagismo parece exercer um efeito sinérgico,³⁸ embora os estudos não tenham sido realizados com o propósito de avaliar o efeito do tabaco nesta população.

Muitas vezes os pacientes com obstrução ao fluxo aéreo e AR podem se apresentar assintomáticos ou oligossintomáticos, principalmente devido à limitação funcional inerente à faixa etária de incidência da doença ou à lesão articular deformante associada, de modo que a doença pulmonar fica subdiagnosticada.⁴ Nos casos avançados observa-se dispnéia progressiva, tosse seca ou produtiva, sinais de hiperinsuflação pulmonar, grasnidos (ou *squeaks*) inspiratórios, sibilos e alguns crepitantes.⁴ A radiografia de tórax habitualmente é normal, podendo haver hiperinsuflação ou opacidades reticulo-nodulares discretas.^{7,35,45}

Em pacientes assintomáticos, o diagnóstico da “Obstrução ao fluxo aéreo associada à AR” é suspeitado quando há obstrução irreversível ao fluxo aéreo na espirometria simples.^{4,7,45} No exame completo de função pulmonar observa-se diminuição do fluxo expiratório entre 25% e 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅) e aumento na relação entre volume residual (VR) e capacidade pulmonar total (CPT).^{7,37,45}

Por outro lado, estudo recente conduzido na população brasileira mostrou que em pacientes com AR referenciados por sintomas respiratórios mas com espirometria normal, uma técnica mais sensível (técnica oscilatória forçada) mostrou sinais de aumento de resistência em vias aéreas, sugerindo acometimento precoce dessas estruturas.⁴⁶

Um outro teste capaz de medir a heterogeneidade da ventilação alveolar, focado principalmente nas pequenas vias aéreas, é o teste de *washout* de gás inerte, realizado através de duas possíveis técnicas, de respiração única ou respirações múltiplas.⁴⁷ No nosso meio a técnica disponível é a de respiração única com *washout* de nitrogênio, que já foi utilizada previamente em pacientes com AR e, interessante, mostrou valores consistentes com maior heterogeneidade das pequenas vias aéreas em pacientes sem história de tabagismo.³⁷

Por outro lado, deve-se ter especial atenção na avaliação dos pacientes tabagistas, já que o padrão obstrutivo à espirometria pode ser secundário à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), sendo que o diagnóstico diferencial nesse contexto é difícil e pouco estudado, não existindo um padrão tomográfico ou funcional que os diferencie até o momento.⁴⁸

Estudos que avaliaram obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com AR evidenciam uma miríade de alterações tomográficas, sendo observada inclusive TCAR de tórax completamente normais.^{1,2,37,38,41,42} Dentre os padrões tomográficos associados à obstrução ao fluxo aéreo destacam-se: bronquiectasias, aprisionamento aéreo, heterogeneidade da atenuação do parênquima pulmonar, micronódulos centrolobulares, micronódulos em vidro fosco, espessamento de paredes brônquicas e enfisema, embora também já tenham sido descritas alterações sugestivas de doenças restritivas, como opacidades lineares e consolidação.³⁷

Não existe recomendação formal para o tratamento desses pacientes, pois não há estudos consistentes em AR e obstrução ao fluxo aéreo. Desta forma, o tratamento é extrapolado do utilizado em outras doenças obstrutivas, baseando-se em BD e corticóide inalatório, ou do utilizado nas doenças pulmonares secundárias a colagenoses, como corticóides em altas doses. Alguns pacientes, mesmo sem confirmação histológica, utilizam macrolídeos em doses antiinflamatórias,¹⁸ baseado na síndrome bronquiolite obliterante do transplante pulmonar.⁴⁹ Nos casos mais leves está autorizada a observação clínica.¹⁸

1.3.3. Bronquiolite constrictiva

Dentre os tipos específicos de bronquiolite na AR, a mais comum e mais estudada é a BC, também chamada de “bronquiolite obliterante”, doença que causa inflamação e fibrose predominantemente nas paredes e tecidos adjacentes aos bronquíolos terminais e respiratórios, causando um estreitamento de seus lumens e destruição parenquimatosa distal.^{5,35} Preferimos o uso do termo “bronquiolite constrictiva” a “bronquiolite

obliterante” para permitir distinção com a “bronquiolite obliterante com pneumonia em organização”, também chamada de BOOP, já que são entidades completamente diferentes do ponto de vista clínico, funcional, radiológico e patológico.^{29,48}

A etiopatogenia da BC na AR ainda é incerta e possivelmente multifatorial. Os principais mecanismos envolvidos parecem ser: 1) lesão primária auto-imune da AR; 2) secundária a infecções de repetição no contexto de imunossupressão terapêutica; 3) uso crônico de DARMD (sais de ouro, metotrexate, d-penicilamina);⁸ 4) predisposição genética a lesão de via aérea, sugerida por compartilhamento de mesmos HLA nos casos de AR com bronquiectasias e bronquiolites,⁵⁰ e 5) associada à lesão bronquiolar da SS.^{4,6,7,45} Entretanto, nos estudos clínicos de lesões bronquiolares na AR é comum excluir os pacientes portadores de SS,^{7,51} com o objetivo de não influenciar os resultados. Isso ocorre por haver uma maior incidência de BF nos pacientes com SS, mas esta lesão também é encontrada com frequência nos portadores de bronquiolite e AR.⁷ Aqueles que defendem a associação entre SS, BF e AR acreditam que o surgimento de lesão bronquiolar seja mais precoce que o desenvolvimento da SS secundária nos pacientes com AR, mas os estudos que não excluíram a SS secundária não mostraram relação entre a presença desta síndrome e o surgimento de doença bronquiolar.^{1,8,37}

Os conceitos sobre a fisiopatologia da BC são extrapolados dos quadros secundários a transplante de medula óssea (TMO) ou pulmonar,⁵² principalmente pela infrequência do diagnóstico histológico de BC na AR e pela dificuldade na formulação de um modelo animal adequado. Sabe-se que o fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa) está aumentado em AR e em bronquiolite após transplante pulmonar ou TMO, com diminuição da lesão bronquiolar quando utilizada terapia contra essa substância.^{52,53} O FNT-alfa é uma citocina derivada de macrófagos e linfócitos T com inúmeros efeitos pró-inflamatórios, induzindo a liberação de outros mediadores inflamatórios, de fatores angiogênicos e quimiocinas.⁵² Além desses efeitos, o FNT-alfa aumenta a expressão de moléculas de adesão no endotélio, facilitando a

diapedese de leucócitos, e promove a fibrogênese através da proliferação e quimiotaxia de fibroblastos.⁵² Outras citocinas, mediadores inflamatórios e de angiogênese, proteínas de coagulação, produtos de degradação da fibrina e metaloproteinases também são agentes orquestradores importantes da fibrose.

O quadro clínico é semelhante a outras doenças que causam obstrução ao fluxo aéreo, com tosse normalmente seca, dispneia, sibilância e infecções respiratórias de repetição,⁴ embora alguns pacientes sejam assintomáticos. Na função pulmonar há obstrução irreversível ao fluxo aéreo, o VEF1 é habitualmente menor que 60% do predito e os volumes pulmonares são normais ou aumentados. A radiografia de tórax é normal ou hiperinsuflada, e a TCAR classicamente mostra áreas de baixa atenuação, espessamento de paredes brônquicas e perfusão em mosaico.^{7,54} Esta última é uma alteração observada principalmente em pacientes com bronquiolite. Caracteriza-se por focos de parênquima com atenuação normal vizinhos a áreas de atenuação aumentada, que ficam mais evidentes no exame em expiração (Figura 1E). Essas áreas de atenuação aumentada decorrem do aprisionamento aéreo associado a uma menor perfusão pela vasoconstrição hipóxica.⁵⁴ Áreas de baixa atenuação e perfusão em mosaico são os principais sinais tomográficos indicativos de BC.⁵⁵

O diagnóstico de BC é firmado pela biópsia pulmonar, preferencialmente cirúrgica (a céu aberto ou toracoscopia), pois, como a doença é muito heterogênea, a biópsia transbrônquica pode não representar adequadamente a lesão pulmonar.⁴⁵ Além de ser uma doença focal, a BC tem histologia de difícil interpretação, caracterizada por destruição cicatricial completa dos bronquíolos nos casos de doença avançada e sem atividade, onde a coloração habitual por hematoxilina-eosina pode demonstrar apenas fibrose focal com atelectasia.^{4,35,45} Além disso, outros padrões histológicos podem ser observados em conjunto com a BC, como BF, PIU, BOOP, DAD e enfisema.^{7,48} Temporalmente podem ser observados três tipos de estágios na BC: (1) injúria bronquiolar inflamatória e fibrose com matriz colágena frouxa, potencialmente reversível com terapia antiinflamatória; (2) lesão

bronquiolar inflamatória crônica com injúria aguda ou subaguda e fibrose irreversível com matriz colágena densa, e (3) fibrose bronquiolar crônica irreversível.⁴⁵

A associação entre AR e doença pulmonar obstrutiva vem sendo cada vez mais citada, inclusive está presente no relatório da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*,⁵⁶ um dos documentos mais relevantes na área da DPOC. Nele a BC associada à AR é considerada diagnóstico diferencial de DPOC, juntamente com a bronquiolite pós-transplante pulmonar ou a doença enxerto versus hospedeiro dos pacientes submetidos a TMO alogênico. O diagnóstico clínico de bronquiolite, ou seja, sem necessidade de biópsia pulmonar, já é utilizado nessas condições reconhecidamente associadas à BC,⁴⁵ fato que fortalece o diagnóstico de bronquiolite através de uma associação de anormalidades clínicas, tomográficas e funcionais. Usa-se o termo “Síndrome Bronquiolite Obliterante”, ou simplesmente “Bronquiolite”, em pacientes submetidos a transplante pulmonar que desenvolvem obstrução ao fluxo aéreo sem confirmação histopatológica de BC para diferenciar daqueles com confirmação histológica, termo que poderia ser extrapolado para quadros semelhantes em pacientes com AR e obstrução ao fluxo aéreo diagnosticada clínica-radiológica e funcionalmente.⁴⁵

Várias terapias foram utilizadas para o tratamento da BC associada à AR, a maioria com o uso de corticóides e agentes imunossupressores, com resultados na maioria das vezes desapontadores.^{4,18,48,57} Foi visto em pacientes portadores de panbronquiolite difusa, doença bronquiolar idiopática comum na população japonesa, que o uso de eritromicina, um antibiótico da classe dos macrolídeos, apresentava boa resposta da doença,⁵⁸ fazendo com que essa classe de drogas passasse a ser usada em BC associada a transplante pulmonar com resultados benéficos.^{49,59} Estudos com macrolídeos em AR são poucos, nenhum randomizado, com resultados até o momento mostrando redução dos sintomas respiratórios, supressão da progressão da doença e melhora parcial dos parâmetros espirométricos.^{4,7} O modo como os macrolídeos atuam na inflamação ainda é fruto de muitos

estudos. Eles modulam a resposta dos linfócitos T,⁶⁰ inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias (FNT-alfa e interleucinas 6 e 8), a expressão de moléculas de adesão em neutrófilos, secreção de muco nas vias aéreas e a ativação do fator nuclear Kappa-Beta pelo FNT-alfa.^{58,61,62} Um efeito sinérgico dos macrolídeos à sua atividade antiinflamatória seria sua atuação contra a *P. aeruginosa*,⁶¹ já que esta bactéria pode ter um papel na persistência da inflamação de vias aéreas.⁷

Há relato de melhora do quadro bronquiolar após o uso do etanercept, um inibidor solúvel do receptor de FNT-alfa utilizado para o tratamento da AR refratária a DARMD.⁶³ Os inconvenientes desta medicação são o seu alto custo e efeitos colaterais muitas vezes graves, não sendo justificado seu uso em populações cuja doença encontra-se aparentemente controlada.

O tratamento de suporte com o uso de BD também está indicado, embora não haja estudos com tais medicações em pacientes com AR e BC. Há também relatos de melhora espirométrica com o uso do tiotrópio, um anticolinérgico de longa duração aprovado para o uso em DPOC, em pacientes com BC causada pela doença enxerto versus hospedeiro após transplante de medula óssea.^{64,65} Uma série de casos do nosso serviço mostrou melhora significativa da CVF e do VEF1 em pacientes portadores de BC de diversas etiologias, sendo que 2 deles eram portadores de AR.⁶⁶ Nos casos mais leves está autorizada a observação clínica.¹⁸

O prognóstico da BC idiopática é, em geral, reservado, culminando com insuficiência respiratória grave.⁴ Por outro lado, pacientes portadores de colagenose e BC parecem ter um quadro mais indolente.⁵⁷ Um estudo retrospectivo, que avaliou a evolução funcional de 14 pacientes com colagenose e BC, 8 deles portadores de AR, mostrou estabilidade do VEF₁ ao longo do tempo e mortalidade de 23% após *follow-up* de 5,5 anos.⁵⁷ Um outro estudo, que avaliou a mortalidade de pacientes com AR e diferentes manifestações pulmonares, mostrou que a sobrevida média de pacientes com bronquiolite é de 9,3 anos, baseado em 11 pacientes com tal doença.¹⁸ A mortalidade em 5 anos foi de 11,1% e em 10 anos de 52,6%. Um outro estudo que avaliou 25 pacientes com AR e BC mostrou progressão dos

sintomas em 52% dos pacientes, desenvolvimento de insuficiência ventricular direita com hipertensão pulmonar ao ecocardiograma em 16% e insuficiência respiratória crônica com necessidade de oxigênio suplementar em 40%.⁴⁸ Neste estudo, a mortalidade foi de 16% em um período de seguimento médio de 48,2 meses, e um paciente foi submetido a transplante pulmonar.⁴⁸ A principal causa de mortalidade nestes casos é a infecção respiratória,³⁷ corroborando o uso de antibioticoterapia nos casos de exacerbação como modificador de sobrevida.⁴

1.3.4. Bronquiolite folicular

A BF é o tipo menos estudado e, aparentemente, menos frequente que a BC em pacientes com AR. Caracteriza-se por hiperplasia peribronquiolar dos folículos linfóides, causando estreitamento do lúmen do bronquíolo.⁷ Também são observados folículos hiperplásicos ao redor de ramos das artérias pulmonares. Em geral há outras lesões associadas, como necrose epitelial e mural, infiltrado inflamatório agudo e crônico, injúria epitelial aguda e fibrose peribronquiolar.^{4,7}

O quadro clínico, funcional e tomográfico da BF é semelhante ao quadro da BC.⁷ Classicamente a presença de micronódulos centrolobulares distribuídos difusamente é mais frequente na BF do que na BC (Figura 1F), mas atenuação em mosaico, espessamento de paredes brônquicas e vidro fosco são observadas nas duas entidades.^{7,54} Na BF foi descrito o sinal “head cheese”, que se caracteriza por uma combinação de atenuação em mosaico e vidro fosco no mesmo paciente, sendo visto parênquima pulmonar com pelo menos 3 densidades diferentes. Esta alteração é indicativa de um acometimento tanto infiltrativo quanto obstrutivo, sendo observada também na pneumonite por hipersensibilidade, bronquiolite respiratória do fumante e infecções virais.⁵⁴

O tratamento e o prognóstico da BF foram pouco estudados, mas parecem ser semelhantes ao da BC.⁴ Um estudo que comparou 14 pacientes com BC e 14 com bronquiolite celular (onde inclui-se a BF)

mostrou que pacientes com bronquiolite celular têm função pulmonar melhor do que pacientes com BC, mas não houve melhora da função pulmonar nem diminuição da mortalidade com o tratamento imunossupressor, ambas com comportamento semelhante a pacientes com BC.⁵⁷

1.4. Tabagismo e AR

Há muito se sabe que o tabagismo tem papel importante na inflamação da AR.⁶⁷ Pacientes que fumam têm maior atividade e gravidade da doença,⁶⁸ além de precisarem mais frequentemente de DARMs.⁶⁹

Interações entre pré-disposição genética e fatores ambientais podem atuar em conjunto no desenvolvimento da AR. Inclusive teoriza-se que a geração de autoimunidade possa ser deflagrada no pulmão.⁷⁰ Dados epidemiológicos mostraram que o tabagismo é um fator ambiental importante, que pode interagir com determinados genes em pacientes predispostos, aumentando o risco de AR,⁶⁷ e está associado a um aumento na produção de autoanticorpos, aumento das manifestações extra-articulares (incluindo doenças pulmonares) e desenvolvimento de NRs.^{71,72}

O tabagismo está associado ao desenvolvimento de DPOC e algumas doenças intersticiais,^{56,73} nesse contexto, a doença pulmonar da AR poderia ser secundária apenas ao tabagismo.³⁸ Entretanto, a frequência de DPI e de disfunção de vias aéreas é alta em pacientes com AR sem história de tabagismo,^{8,73} de forma que já foi sugerido que a exposição ao tabaco não pode isoladamente explicar as lesões pulmonares observadas nesse grupo de pacientes.⁷⁴ Estudos que avaliaram DPI em AR mostraram menor DL_{CO} nos pacientes tabagistas, assim, talvez haja um efeito aditivo entre a inflamação causada pela AR e aquela causada pelo tabagismo no tecido pulmonar.¹³

1.5. Importância do diagnóstico da doença pulmonar na AR

Há poucos estudos sobre doença pulmonar associada à AR, sendo importante a caracterização desta população.^{46,75} Além do mais, há uma recomendação de realização anual de RX de tórax para tais pacientes.¹⁷ Os estudos que avaliaram a performance dos RX de tórax utilizaram aparelhos antigos, cujas imagens ainda eram impressas e não passíveis de ajuste.^{3,76}

Um outro fator importante ainda não esclarecido é o papel do tabagismo no desenvolvimento da pneumopatia associada à AR. Pacientes com AR que fumam parecem ter uma maior chance de desenvolver anormalidades de vias aéreas,³⁸ mas não se sabe como diferenciar a doença pulmonar secundária à AR da doença pulmonar secundária ao tabagismo.

Desta forma, este estudo foi delineado para caracterizar alterações funcionais e radiológicas em AR, utilizando novas técnicas de processamento de imagem, assim como para melhor estudar pacientes com alterações à espirometria simples e avaliar o papel do tabagismo nesta população.

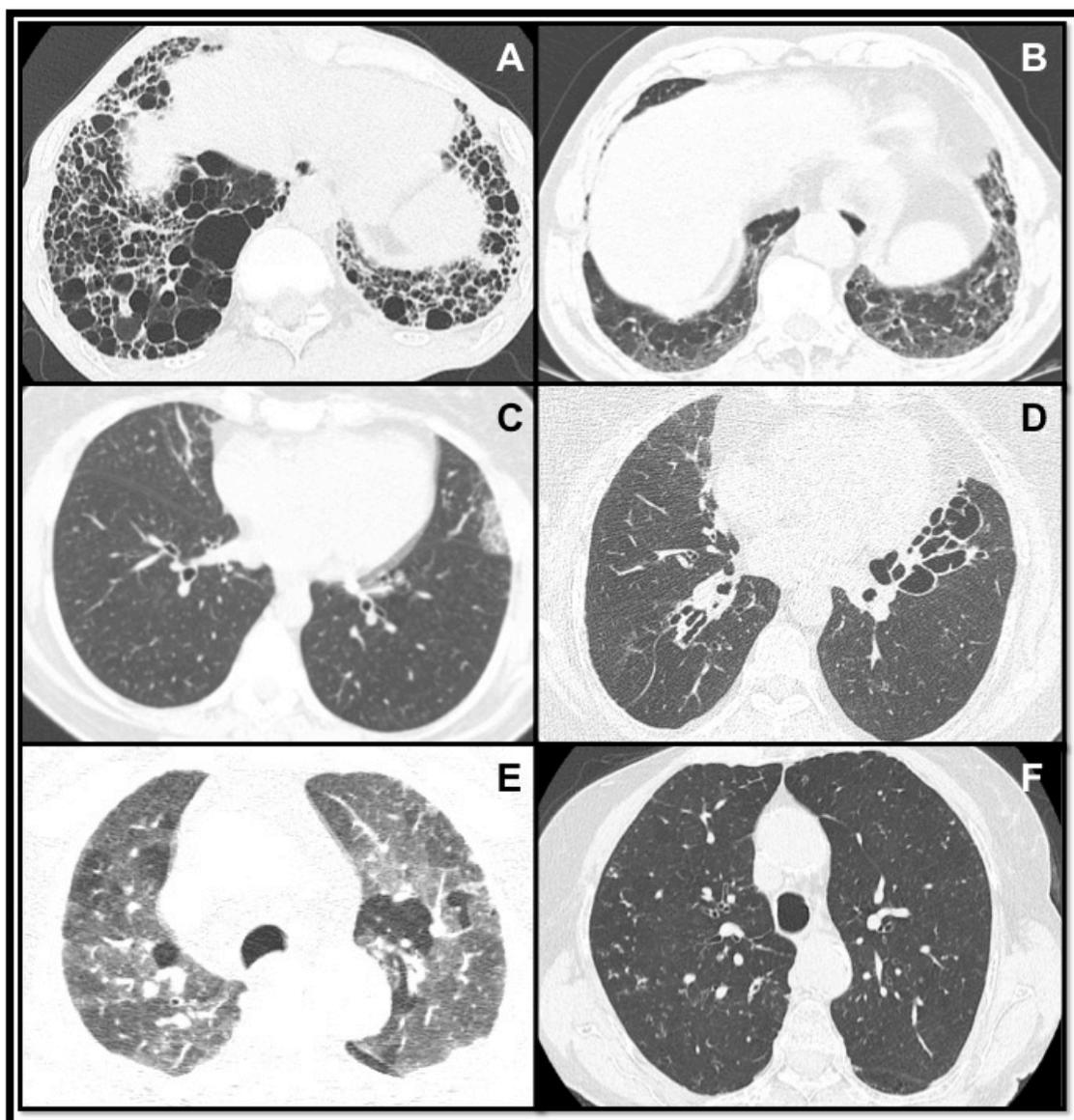


Figura 1: Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax mostrando diferentes padrões: **A)** pneumonia intersticial usual, faveolamento intenso e bronquioloectasias de tração de predomínio basal e subpleural; **B)** pneumonia intersticial não específica, vidro fosco predominando em bases, bronquioloectasias de tração e reticulado fino, sem faveolamento; **C)** pneumonia em organização, consolidação periférica em lobo superior esquerdo (lesão migratória em exames seriados); **D)** bronquiectasias, brônquios dilatados e tortuosos predominando no pulmão esquerdo; **E)** tomografia em expiração mostrando perfusão em mosaico, áreas de densidade pulmonar aumentada (parênquima normal) e áreas de atenuação normal (aprisionamento aéreo), e **F)** bronquiolite folicular, hiperinsuflação pulmonar e opacidades micronodulares tipo árvore em brotamento

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

As hipóteses do estudo são: 1) pacientes portadores de Artrite Reumatoide têm alta prevalência de alterações pulmonares quando analisados por radiografia digital de tórax, espirometria e oximetria de pulso, e 2) aqueles com história de tabagismo têm maior prevalência e gravidade de distúrbios ventilatórios obstrutivos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos primários

Descrever o perfil espirométrico, radiológico, epidemiológico, clínico e medicamentoso dos pacientes portadores de AR.

Comparar os pacientes com e sem alteração nos exames complementares realizados em relação a aspectos clínicos, epidemiológicos e tratamento.

Avaliar a relação entre os diagnósticos espirométricos e radiológicos.

3.2. Objetivos secundários

Avaliar o impacto da carga tabágica na espirometria dos pacientes portadores de AR.

Descrever as características tomográficas, de volumes pulmonares, de difusão de monóxido de carbono e de *washout* de nitrogênio dos pacientes portadores de AR que apresentaram alteração à espirometria.

Nos pacientes portadores de AR que apresentaram alteração à espirometria, comparar as características clínicas, tomográficas e funcionais entre aqueles com exposição baixa ou ausente ao tabagismo com aqueles com exposição elevada ao tabagismo.

Avaliar a performance da presença de enfisema à TCAR de tórax em diferenciar pacientes tabagistas de não tabagistas.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de estudo

Estudo de corte transversal.

4.2. População

Todos os pacientes, independentemente da presença de doença pulmonar prévia, acompanhados no ambulatório de Artrite Reumatoide da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pacientes que apresentaram quaisquer medidas da espirometria abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) foram convocados para realização de TCAR de tórax e PFP com espirometria, pletismografia, DL_{CO} e teste de *washout* de nitrogênio por respiração única (SBN₂).

Os critérios de exclusão foram o não consentimento para participação no estudo e a incapacidade de realizar os exames propostos.

O tamanho da amostra foi calculado baseando-se em uma população de 1 000 pacientes matriculados no ambulatório de AR e admitindo-se uma prevalência de 32% de alterações à espirometria,¹ obtendo-se o número de 251 pacientes.

4.3. Avaliações

4.3.1. Características epidemiológicas

Variáveis analisadas: sexo, idade, escolaridade, tabagismo, exposição ambiental e ocupacional, tempo de doença.

4.3.2. Tabagismo

Foi calculada, em anos.maço, a carga tabágica dos pacientes com história de tabagismo, assim como se o paciente era nunca fumante, fumante atual ou ex-fumante.⁷⁷ Em seguida os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a exposição ao tabaco: Grupo 1, nenhuma ou baixa exposição (< 10 anos.maço), e Grupo 2, elevada exposição (\geq 10 anos.maço).⁷⁸

4.3.3. Características clínicas e tratamento

Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em repouso e ar ambiente (Onyx Fingertip Pulse Oximeter, modelo 9500, Nonin Inc., Plymouth, MN, EUA), escala de dispnéia do Medical Research Council (MRC)⁷⁹ (Tabela 1), presença de NRs, presença de SS, uso de DARMD ou antiinflamatórios, positividade para FR e FAN.

Tabela 1: Escala de dispneia do Medical Research Council

Classificação	Características
Grau I	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
Grau II	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando sobe morro.
Grau III	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, tem que parar para respirar.
Grau IV	Após andar alguns metros ou alguns minutos no plano, tem que parar para respirar.
Grau V	Falta de ar impede que saia de sua casa ou surge falta de ar quando troca de roupa.

FONTE: Medical Research Council.

NOTA: Graus I-II considerados sem dispneia, Graus III-IV considerados com dispneia moderada e Grau V considerado com dispneia grave.⁸⁰

4.3.4. Espirometria

Os testes de função pulmonar foram realizados usando um pneumotacógrafo por operadores experientes com o equipamento (KoKo[®] PFT Spirometer, nSpire Health, Longmont, CO, USA). Ao menos três medidas reprodutíveis foram realizadas para aceitação do teste, sendo utilizada a melhor destas para análise. Todos os pacientes foram submetidos a teste pós-BD (salbutamol 400 mcg administrado através de nebulímetro com espaçador).⁸¹ Medidas utilizadas: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, FEF₂₅₋₇₅ e relação FEF₂₅₋₇₅/CVF. A resposta positiva ao BD foi considerada quando observado um aumento maior ou igual a 12% e 200 mL na CVF e/ou no VEF₁.⁸² Os valores estão expressos como percentagem do normal de acordo com Pereira e Neder,⁸³ calculados de acordo com a idade, sexo, peso e altura.⁸ Após a espirometria os pacientes foram divididos de acordo com uma adaptação da classificação adotada pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar⁸³ em:

- a) **Normais:** espirometria simples com CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF \geq LIN.
- b) **Obstrutivos:** VEF₁/CVF < LIN e CVF \geq LIN. Os pacientes que apresentaram VEF₁/CVF < LIN, CVF < LIN e, após teste com BD, normalização da CVF, também foram classificados neste grupo.
- c) **Possíveis restritivos:** VEF₁/CVF \geq LIN e CVF < LIN.
- d) **Misto:** VEF₁/CVF < LIN, CVF < LIN e ausência de normalização da CVF após BD.
- e) **Não classificáveis:** i) VEF₁ < LIN, CVF e VEF₁/CVF \geq LIN; ii) VEF₁/CVF < LIN, CVF e VEF₁ > LIN no teste pré-BD que normalizaram no teste pós-BD, mas que não apresentaram critérios para resposta positiva, e iii) CVF < LIN, VEF₁ e VEF₁/CVF \geq LIN no teste pré-BD e CVF que normaliza no teste pós-BD, mas que não apresenta critérios para resposta positiva.

4.3.5. Radiografia de tórax

Todos os pacientes foram submetidos a RX de tórax em pósterio-anterior (PA) e perfil, durante inspiração máxima e a 1,8 metros do tubo de emissão de radiação. A visualização digital das imagens foi realizada por um pneumologista e um radiologista, cientes do diagnóstico de AR, sem informação sobre as outras variáveis analisadas. Resultados conflitantes foram submetidos a reavaliação e consenso entre os avaliadores.

Inicialmente os RX foram analisados usando com modificações o método de Garmer et al.⁸⁴ quanto à presença de alterações em definitivamente normal, provavelmente normal, indefinido, provavelmente anormal e definitivamente anormal. Os RX classificados como definitivamente normal ou provavelmente normal não prosseguiram sendo analisados.

Em seguida foi avaliado o tamanho pulmonar,⁸⁵ considerado diminuído quando o hemidiafragma direito estava acima da 9ª costela posterior, e presença de hiperinsuflação quando 2 dos 3 seguintes critérios eram preenchidos: retificação diafragmática na incidência em PA ou em perfil, hemidiafragmas abaixo da 10ª costela posterior em PA, aumento do espaço retroesternal livre.

Por fim, as alterações foram identificadas e localizadas nos 4 quadrantes possíveis (superiores direito ou esquerdo e inferiores direito ou esquerdo). De acordo com as principais alterações, os RX de tórax foram classificados como **normal**, **hiperinsuflado**, **intersticial**, **perda de volume** e **miscelânea** (Figura 2). As seguintes alterações foram observadas (Goodman e Felson, 2007, com modificações).⁸⁵ padrão alveolar, espessamento intersticial nodular, espessamento intersticial reticular, massa/nódulo único, nódulo provavelmente calcificado, múltiplos nódulos, cavidade, alterações fibróticas sequelares, atelectasia lobar, atelectasias segmentares. A presença de sinais de cardiopatia ou a presença de distorção arquitetural foi avaliada, mas não influenciaram na classificação do RX.

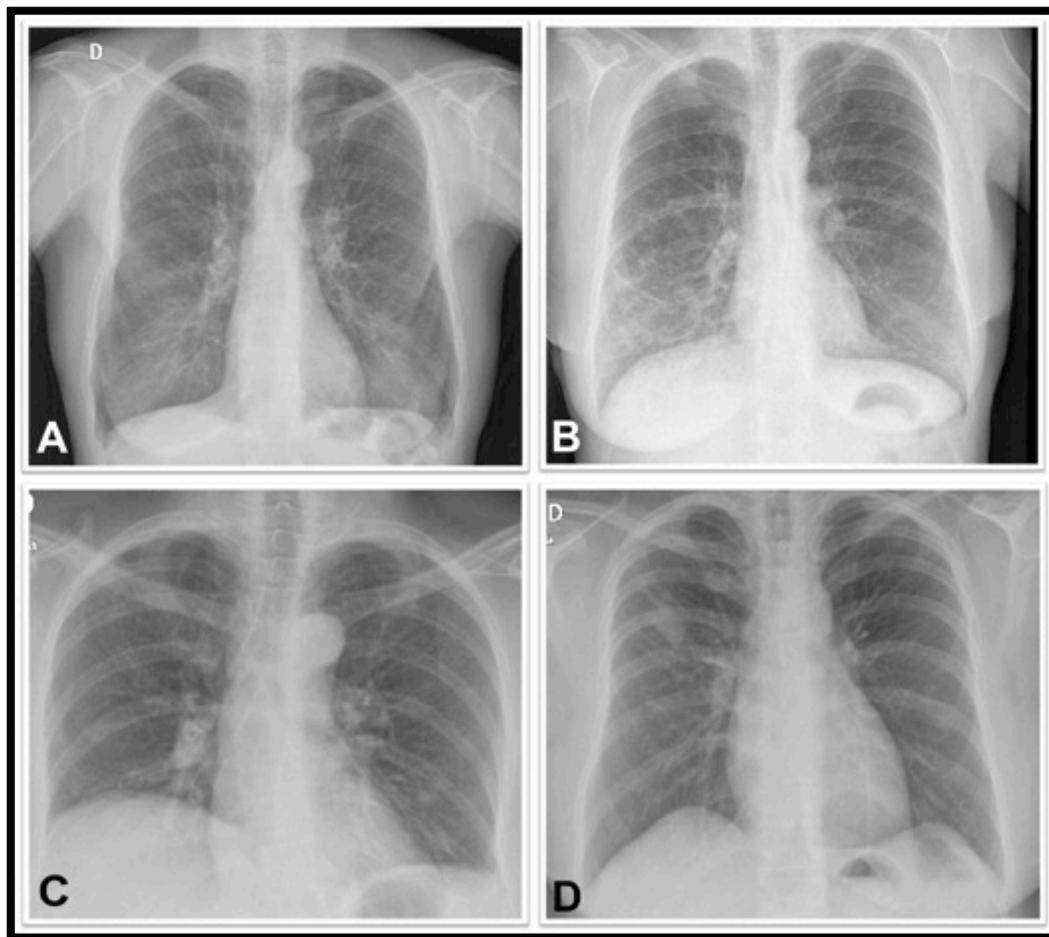


Figura 2: Classificação de radiografias de tórax: **A)** Hiperinsuflado, caracterizada por aumento de volume pulmonar. **B)** Intersticial, caracterizado por opacidades reticulares, opacidades nodulares, espessamento do feixe broncovascular ou espessamento periférico intersticial. **C)** Perda de volume, caracterizado por atelectasia ou diminuição do tamanho pulmonar sem anormalidade parenquimatosa. **D)** Miscelânea, caracterizada pela presença de qualquer alteração parenquimatosa não descrita acima, como nódulos, massas, consolidação ou cavitação.

4.3.6. Prova de função pulmonar

Pacientes com alteração à espirometria foram submetidos a PFP completa com espirometria, pletismografia, DL_{CO} e SBN_2 . Um único operador experiente realizou os exames no mesmo equipamento (pneumotacógrafo *Elite Series Medgraphics*, Saint Paul, MN, EUA), seguindo as recomendações determinadas pelas Diretrizes de Função Pulmonar da

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁸³ para espirometria, pletismografia e DL_{CO}, e conforme previamente publicado para o SBN₂.⁸⁶

Parâmetros analisados: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, DL_{CO}, relação entre o volume de fechamento e a capacidade vital (VF/CV), relação entre capacidade de fechamento e CPT (CF/CPT) e inclinação do platô alveolar ou fase III ($\Delta N_{2/L}$) do SBN₂. Os cálculos utilizados para determinar os valores preditos foram delineados por Pereira et al. para espirometria,⁸⁷ por Neder et al. para volumes pulmonares estáticos e DL_{CO},^{88,89} e por Buist et al. para o teste de *washout* de nitrogênio.⁹⁰

Os pacientes foram divididos de acordo com o resultado da espirometria e pletismografia em normais, obstrutivos, restritivos e mistos.⁸² Aqueles com relação VR/CPT acima de 0,4 foram considerados portadores de aprisionamento aéreo.^{82,83}

4.3.7. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

Realizada por tomógrafo helicoidal nos pacientes com alteração à espirometria, tendo sido realizados cortes de 1 mm em toda a extensão torácica. A visualização digital das imagens foi realizada por um pneumologista e um radiologista, cientes do diagnóstico de AR, sem informação sobre as outras variáveis analisadas. Resultados conflitantes foram submetidos a reavaliação e consenso entre os avaliadores.

As seguintes alterações tomográficas foram avaliadas:^{91,92} árvore em brotamento, atelectasia linear ou subsegmentar, bolha, bronquiectasia, bronquiectasia de tração, cisto, consolidação, distorção da arquitetura, enfisema, espessamento de parede brônquica, espessamento de septos interlobulares, faveolamento, micronódulo centrolobular, micronódulo perilinfático, micronódulo randômico, nódulo, perfusão em mosaico, reticulação e vidro fosco.

Para cada paciente um ou mais diagnósticos tomográficos (Figura 1) foram definidos de acordo com as alterações acima e agrupados em padrões.^{29,54,91}

- a) **Padrão normal:** normal ou quase normal.
- b) **Padrão intersticial:** PIU, PINE, PO, PID, PIL, bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial (BR-DPI).
- c) **Padrão obstrutivo:** bronquiectasia, bronquiolite, enfisema, espessamento brônquico.
- d) **Miscelânea:** nodulose reumatoide, cardiopatia, sequela infecciosa e outras.

Caso um paciente apresentasse diferentes padrões, o diagnóstico tomográfico predominante seria o escolhido.

4.4. Análise estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão para variáveis paramétricas, que foram definidas pela curva de normalidade no histograma, e como mediana e intervalos interquartis 25 e 75 (IQ) para as variáveis não paramétricas. Comparações de subgrupos foram realizadas usando teste *t* não pareado para variáveis contínuas com distribuição normal, ou teste de *Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)* para variáveis contínuas de distribuição não-normal.

O coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para mensurar o grau de correlação entre duas variáveis de escalas métricas. Variáveis categóricas foram expressas como percentuais, e o teste de *chi-quadrado* foi usado para avaliar independência entre as variáveis, sendo também calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC) quando aplicável.

Concordância interobservador nas radiografias e tomografias de tórax foi avaliada pelo teste de *kappa*.

Foram calculados acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do enfisema à tomografia em prever exposição ao tabaco.

Todos os valores relatados são “*two-sided*” e não foram ajustados para comparações múltiplas. Significância estatística foi assumida para valores de $p < 0,05$.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, www.openepi.com, Atlanta, GA, EUA) e STATA version 13 (College Station, TX, EUA).

5. RESULTADOS

5.1. Casuística e características clínico-demográficas

No período de junho de 2009 a janeiro de 2011 foi solicitado aos residentes e assistentes do Ambulatório de Artrite Reumatoide do HC-FMUSP que encaminhassem todos os pacientes atendidos para avaliação pulmonar. Neste período, 975 pacientes foram atendidos no ambulatório e encaminhados para avaliação pulmonar, sendo que 288 pacientes compareceram para avaliação. Destes, 21 foram excluídos por terem desistido de fazer espirometria, 10 por mudança de diagnóstico, 6 por não terem conseguido fazer as manobras da espirometria e 5 por terem desistido de fazer RX de tórax, sendo que 246 completaram a análise completa com entrevista, oximetria, espirometria e RX de tórax. Do total de 246 pacientes, 74 apresentavam alteração à espirometria e eram elegíveis para realização dos testes mais específicos, a TCAR de tórax e a PFP completa (Figura 3).



Figura 3: Diagrama de fluxo com o número de participantes em cada etapa do estudo

Na Tabela 2 constam os dados demográficos e clínicos dos 246 pacientes. Também foi realizada comparação entre pacientes que apresentaram alteração em algum dos 3 exames realizados e aqueles com testes normais.

Dentre os 246 pacientes, 8 (3,2%) tinham história de tuberculose pulmonar prévia. Metade da população tinha história de tabagismo (48,8% nunca fumaram). Na época da avaliação, 17,5% eram tabagistas atuais, sendo 4,1% com exposição baixa e 13,4% com exposição elevada ao tabagismo. 33,7% eram ex-fumantes, divididos em 12,6% com baixa exposição e 21,1% com exposição elevada ao tabagismo. FR era positivo

em 73% dos pacientes, FAN foi realizado em 172 pacientes, com positividade em 85 deles (49,4%).

As principais DARMD utilizadas foram metotrexate, cloroquina e leflunomida (Tabela 3). As drogas menos usadas foram talidomida (2 pacientes), colchicina (2 pacientes), sais de ouro (3 pacientes), penicilamina (4 pacientes) e ciclofosfamida (12 pacientes).

Tabela 2: Dados demográficos e clínicos dos 246 pacientes com AR, divididos em 2 grupos, exames normais ou qualquer exame alterado

	TOTAL	Exames normais	Exame alterado	p
	n = 246	n = 101	n = 145	
Mulheres, n (%)	209 (85)	89 (88)	120 (82,8)	0,25
Idade (anos)	56,5 ± 10,7	54,3 ± 10,4	58,0 ± 10,6	0,007
Ensino				
Analfabeto/Nenhum, n (%)	15 (6,1)	5 (5,0)	10 (6,9)	0,53
Fundamental incompleto, n (%)	109 (44,3)	45 (44,6)	64 (44,1)	0,95
Fundamental completo, n (%)	45 (18,3)	17 (16,8)	28 (19,3)	0,62
Médio completo, n (%)	61 (24,8)	27 (26,7)	34 (23,4)	0,56
Superior, n(%)	16 (6,5)	7 (6,9)	9 (6,2)	0,82
NRs, n (%)	33 (13,4)	10 (9,9)	23 (15,9)	0,18
Fator reumatoide, n (%)	180 (73,2)	73 (72,3)	107 (73,8)	0,79
Fator anti-nuclear⁽¹⁾, n (%)	85 (49,4)	38 (53,5)	47 (46,5)	0,37
Síndrome de Sjögren, n (%)	26 (10,6)	13 (12,9)	13 (9,0)	0,33
Tempo de doença articular (anos)	16,5 ± 10,4	16,9 ± 10,7	16,2 ± 10,2	0,6
Tabagismo				
Atual, n (%)	43 (17,5)	10 (9,9)	33 (22,8)	0,008
Prévio, n (%)	83 (33,7)	28 (27,7)	55 (37,9)	0,1
Total, n (%)	126 (51,2)	38 (37,6)	88 (60,7)	0,0004
Exposições				
Mofo, n (%)	54 (21,5)	23 (22,8)	31 (21,4)	0,8
Pássaro, n (%)	41 (16,2)	18 (17,8)	23 (15,9)	0,68
Travesseiro de pena, n (%)	28 (11,4)	12 (11,9)	16 (11,0)	0,84
Ocupacional, n (%)	29 (11,8)	8 (7,9)	21 (14,5)	0,12
Dispneia				
MRC I – II, n (%)	202 (82,1)	85 (84,2)	117 (80,7)	0,48 ⁽²⁾
MRC III – IV, n (%)	43 (17,5)	16 (15,8)	27 (18,6)	
MRC V, n (%)	1 (0,4)	0	1 (0,7)	

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%) e em média ± desvio padrão. NRs – nódulos reumatoides subcutâneos, MRC – escala de dispneia do Medical Research Council (Graus I-II considerados sem dispneia, Graus III-IV considerados com dispneia moderada e Grau V considerado com dispneia grave)

⁽¹⁾ Disponível para 172 pacientes

⁽²⁾ Comparação entre dispneia presente ou ausente

Tabela 3: Tratamento utilizado (atual ou prévio) dos 246 pacientes com AR, divididos em 2 grupos, com exames normais ou qualquer exame alterado

	TOTAL	Exames normais	Exame alterado	p
	n = 246	n = 101	n = 145	
Metotrexate, n (%)	226 (91,9)	88 (87,1)	138 (95,2)	0,02
Cloroquina, n (%)	193 (78,5)	83 (82,2)	110 (75,9)	0,24
Leflunomida, n (%)	171 (69,5)	67 (66,3)	104 (71,7)	0,37
Sulfassalazina, n (%)	111 (45,1)	48 (47,5)	63 (43,4)	0,53
Azatioprina, n (%)	57 (23,2)	21 (20,8)	36 (24,8)	0,46
Clorambucil, n (%)	19 (7,7)	9 (8,9)	10 (6,9)	0,56
Prednisona \leq 15mg/d, n (%)	177 (71,9)	78 (77,2)	99 (68,3)	0,12
Prednisona $>$ 15mg/d, n (%)	18 (7,3)	5 (5,0)	13 (9,0)	0,23
Antiinflamatórios, n (%)	159 (64,6)	69 (68,3)	90 (62,1)	0,32
Biológicos, n (%)	71 (28,9)	37 (36,6)	34 (23,4)	0,02

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%).

5.2. Oximetria

A maioria dos pacientes não apresentava dessaturação importante na oximetria de pulso em repouso, com 213 (86,6%) acima de 94%, 31 (12,6%) entre 88 e 94% e 2 (0,8%) abaixo de 88%.

5.3. Espirometria

A média dos valores de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF₂₅₋₇₅ e FEF₂₅₋₇₅/CVF da espirometria foi acima do LIN. 172 (69,9%) espirometrias foram normais e 24 (9,8%) apresentaram resposta positiva ao BD. Na Tabela 4 estão descritos os valores obtidos à espirometria de todos os pacientes, a Tabela 5 mostra a classificação espirométrica e, na Tabela 6, estão descritos os valores dos pacientes com alteração à espirometria, assim como a gravidade do distúrbio ventilatório.

Tabela 4: Parâmetros analisados à espirometria antes e após broncodilatador de todos os pacientes avaliados

Valores obtidos	Absoluto (% do predito)	
	Pré-BD (n = 246)	Pós-BD (n = 244) ⁽¹⁾
	CVF _(L) (%pred)	2,91±0,80 93±17
VEF1 _(L) (%pred)	2,30±0,67 91±19	2,39±0,67 94±18
VEF1/CVF (%pred)	0,79±0,08 98±10	0,80±0,08 99±10
FEF _{25-75%} (L/min) (%pred)	2,30±1,00 113±62	2,51±1,07 123±64
FEF _{25-75%} /CVF _(1/min) (%pred)	0,79±0,30 148±59	0,85±0,33 159±63

NOTA: Dados foram expressos em média ± desvio padrão. BD – broncodilatador, CVF – capacidade vital forçada, VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEF_{25-75%} – fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF.

⁽¹⁾ 2 pacientes negaram-se a realizar o teste pós-broncodilatador.

Tabela 5: Classificação da espirometria antes e após broncodilatador de todos os pacientes avaliados

Espirometria	n = 246
Normal, n (%)	172 (69,9)
Obstrutiva, n (%)	28 (11,4)
Restritiva, n (%)	27 (11,0)
Mista, n (%)	12 (4,9)
Não especificada, n (%)	7 (3)
Resposta ao broncodilatador ⁽¹⁾ , n (%)	24 (9,8)

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%).

⁽¹⁾ 2 pacientes negaram-se a realizar o teste pós-broncodilatador.

Tabela 6: Parâmetros analisados e gravidade à espirometria dos pacientes com distúrbio ventilatório

Valores obtidos nos exames anormais (n = 74)	Absoluto (% do predito)
CVF _(L) (%pred)	2,50±0,8 78±17
VEF1 _(L) (%pred)	1,84±0,6 71±15
VEF1/CVF (%pred)	0,74±0,1 92±13
FEF25-75% _(L/min) (%pred)	1,59±1 84±64
FEF25-75%/CVF _(1/min) (%pred)	0,65±0,4 119±67
Classificação da gravidade dos distúrbios	n = 74
Leve, n (%)	60 (81,0)
Moderada, n (%)	12 (16,2)
Grave, n (%)	3 (4,0)

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%) e em média ± desvio padrão. CVF – capacidade vital forçada, VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEF_{25-75%} – fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF.

5.4. Radiografia de tórax

Após consenso, os RX de tórax foram considerados normais em 55,3% dos pacientes, padrão hiperinsuflado em 24,8%, padrão intersticial em 14,6%, perda de volume em 2,4% e miscelânea nos 2,8% restantes (Tabela 7). Na Tabela 8 encontram-se os parâmetros radiológicos analisados.

A concordância interobservador foi moderada ($kappa=0,4$).

Tabela 7: Padrões e classificação consensual das radiografias de tórax de todos os pacientes

Padrões	n = 246
Normal, n (%)	136 (55,3)
Hiperinsuflado, n (%)	61 (24,8)
Intersticial, n (%)	36 (14,6)
Perda de volume, n (%)	6 (2,4)
Miscelânea, n (%)	7 (2,8)
Classificação	n = 246
Definitivamente normal, n (%)	48 (19,5)
Provavelmente normal, n (%)	88 (35,8)
Indefinido, n (%)	14 (4,7)
Provavelmente anormal, n (%)	22 (8,9)
Definitivamente anormal, n (%)	74 (30,1)

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%).

Tabela 8: Avaliação consensual das radiografias de tórax de todos os pacientes

	n = 246
Tamanho pulmonar	
Normal, n (%)	163 (66,3)
Hiperinsuflado, n (%)	61 (24,8)
Redução volumétrica, n (%)	13 (5,3)
Alteração parenquimatosa	
Alveolar, n (%)	4 (1,6)
Espessamento intersticial nodular, n (%)	2 (0,8)
Espessamento intersticial reticular, n (%)	26 (10,6)
Massa ou nódulo único, n (%)	1 (0,4)
Nódulo provavelmente calcificado, n (%)	5 (2,0)
Múltiplos nódulos, n (%)	2 (0,8)
Cavidade, n (%)	0
Alterações fibróticas sequelares, n (%)	5 (2,0)
Atelectasia lobar, n (%)	0
Atelectasia segmentar, n (%)	1 (0,4)
Quadrante acometido	
Superior direito, n (%)	22 (8,9)
Superior esquerdo, n (%)	18 (7,3)
Inferior direito, n (%)	30 (12,2)
Inferior esquerdo, n (%)	27 (11,0)
Distorção arquitetural, n (%)	15 (6,1)
Cardiopatia, n (%)	44 (17,9)

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%).

5.5. Combinação de métodos iniciais (RX, espirometria e SpO₂)

Apenas 41% dos pacientes com AR tinham RX de tórax, espirometria e SpO₂ normais (Tabela 9). RX de tórax e espirometria normais foram observados em 43,9%. Alterações isoladas ao RX de tórax (26%) foram mais frequentes que alterações isoladas à espirometria (11,4%).

Dos pacientes com hiperinsuflação ao RX de tórax, 62,3% tinham espirometria normal, 26,2% padrão obstrutivo, 8,2% padrão misto e apenas 3,3% padrão restritivo. Metade dos pacientes com RX de tórax intersticial tinham espirometria normal, 30,6% padrão restritivo, 8,3% padrão misto e 5,6% padrão obstrutivo.

Tabela 9: Resultado dos exames complementares combinados de todos os pacientes

Pacientes	n = 246
RX e espirometria normais, n (%)	108 (42,2)
RX anormal e espirometria normal, n (%)	64 (27,2)
RX normal e espirometria anormal, n (%)	28 (11,4)
RX e espirometria anormais, n (%)	46 (18,7)
RX hiperinsuflado	n = 61
Espirometria normal, n (%)	38 (62,3)
Espirometria obstrutiva, n (%)	16 (26,2)
Espirometria restritiva, n (%)	2 (3,3)
RX intersticial	n = 36
Espirometria normal, n (%)	18 (50,0)
Espirometria restritiva, n (%)	11 (30,6)
Espirometria obstrutiva, n (%)	2 (5,6)
RX, espirometria ou SpO₂ anormais, n(%)	145 (58,9%)

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%). RX – radiografia simples de tórax, SpO₂ – saturação periférica de oxigênio.

Quando analisamos dispneia, foi observada uma associação entre dispneia moderada a grave com valores alterados de SpO₂ ($p = 0,002$, RR = 2,42, IC = 1,39 - 4,20), mas não houve associação entre dispneia e alterações ao RX de tórax ou à espirometria.

Foi observada uma associação positiva entre exposição elevada ao tabaco com espirometria obstrutiva ($p = 0,02$, RR = 2,18, IC = 1,09 - 4,38), restritiva ($p = 0,045$, RR = 2,04, IC = 1,005 - 4,139) e com qualquer anormalidade espirométrica ($p = 0,006$, RR = 1,70, IC = 1,17 - 2,46). Entretanto, 46,4% das espirometrias com padrão obstrutivo eram de pacientes com exposição baixa ou ausente ao tabaco. Foi realizado um teste de correlação entre a exposição cumulativa ao tabaco e parâmetros de função pulmonar (Figura 4).

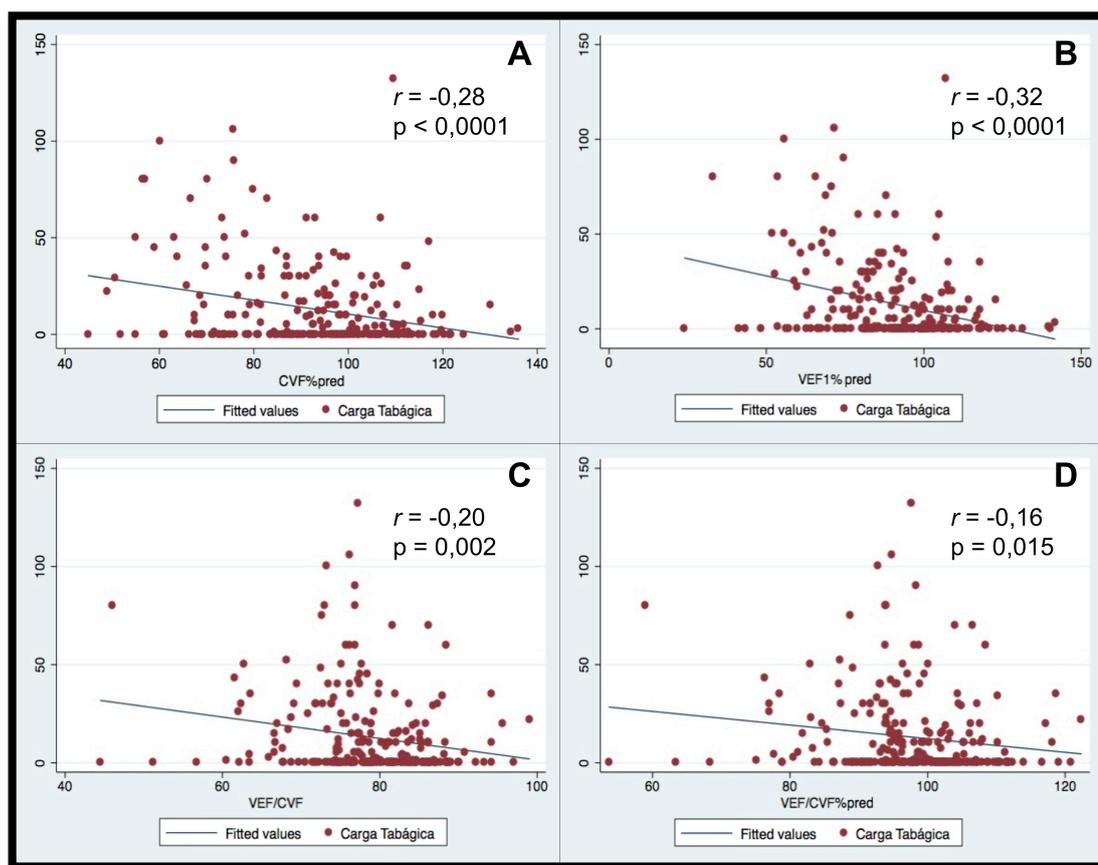


Figura 4: Correlação entre carga tabágica (em anos.maço) e parâmetros espirométricos: **A)** Valor relativo da capacidade vital forçada (CVF). **B)** Valor relativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). **C)** Valor absoluto da relação VEF₁/CVF. **D)** Valor relativo da relação VEF₁/CVF.

Em relação aos RX de tórax, houve associação positiva entre exposição elevada ao tabaco e padrão intersticial ($p = 0,01$, RR = 2,12, IC = 1,16 - 3,85) e RX anormal ($p = 0,0005$, RR = 1,63, IC = 1,25 - 2,14), mas não houve associação significativa entre RX hiperinsuflado e exposição elevada ao tabaco. Ademais, 55,7% dos RX hiperinsuflados eram de pacientes com exposição ao tabaco baixa ou ausente.

5.6. Subgrupo de pacientes com espirometria alterada

Foi realizada uma análise do subgrupo de pacientes com função pulmonar alterada ($n = 74$, Tabela 10). Este subgrupo era composto por 59 mulheres (79,7%), e 4 pacientes (5,4%) tinham história de tuberculose

pulmonar prévia. 59,5% da população tinha história de tabagismo, sendo que em 12,2% a exposição era baixa e em 47,3% elevada. FR foi positivo em 68,9% dos pacientes, FAN foi realizado em 49 pacientes, com positividade em 25 deles (51,0%). Os pacientes foram divididos em 2 grupos: exposição baixa ou ausente ao tabaco (Grupo 1) e exposição elevada ao tabaco (Grupo 2).

Tabela 10: Dados demográficos e clínicos dos 74 pacientes com AR e espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Características	Total n = 74	Grupo 1 n = 39	Grupo 2 n = 35	p
Mulheres, n (%)	59 (79,7)	31 (79,5)	28 (80,0)	0,96
Idade (anos)	58,5 (50,0-65,7)	55,0 (44,5-65,5)	60,0 (53,5-65,5)	0,14
NRs, n (%)	17 (23,0)	3 (7,7)	14 (40,0)	0,0009
FR, n (%)	51 (68,9)	24 (61,5)	27 (77,1)	0,15
SS, n (%)	7 (9,5)	6 (15,4)	1 (2,9)	0,07
Seguimento (anos) ⁽¹⁾	14,5 (7,2-20,0)	15,0 (9,0-20,0)	14,0 (6,5-20,0)	0,61
Exposições				
Mofo, n (%)	14 (18,9)	6 (15,4)	8 (22,9)	0,41
Pássaro, n (%)	10 (13,5)	6 (15,4)	4 (11,4)	0,62
Penas ⁽²⁾ , n (%)	8 (10,8)	2 (5,1)	6 (17,1)	0,09
Ocupacional, n (%)	9 (12,2)	5 (12,8)	4 (11,4)	0,85
Dispneia				
MRC I – II, n (%)	57 (77,0)	32 (82,0)	25 (71,4)	0,28 ⁽³⁾
MRC III – IV, n (%)	17 (23,0)	7 (17,9)	10 (28,6)	
MRC V, n (%)	0	0	0	
Drogas usadas				
Metotrexate, n (%)	68 (91,9)	35 (89,7)	33 (94,3)	0,47
Cloroquina, n (%)	55 (74,3)	30 (76,9)	25 (71,4)	0,59
Leflunomida, n (%)	55 (74,3)	31 (79,5)	24 (68,6)	0,28
Sulfassalazina, n (%)	31 (41,9)	11 (28,2)	20 (57,1)	0,01
Azatioprina, n (%)	57 (23,2)	9 (23,1)	11 (31,4)	0,42
Biológicos, n (%)	71 (28,9)	9 (23,1)	6 (17,1)	0,53

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%) e em média \pm desvio padrão. NRs – Nódulos reumatoides subcutâneos, FR – Fator reumatoide, SS – Síndrome de Sjögren secundária, MRC – Escala de dispneia do Medical Research Council (Graus I-II considerados sem dispneia, Graus III-IV considerados com dispneia moderada e Grau V considerado com dispneia grave).

⁽¹⁾ Tempo de doença articular

⁽²⁾ Travesseiro ou almofada de penas.

⁽³⁾ Comparação entre dispneia presente ou ausente.

5.7. Prova de função pulmonar completa

Dos 74 pacientes com alteração à espirometria e elegíveis para realização de função pulmonar completa, 47 realizaram o exame (63,5%, Figura 3) com espirometria, pletismografia, DL_{CO} e SBN₂, mas apenas 27

(36,5%) destes conseguiram realizar manobras aceitáveis de SBN₂. Uma paciente não conseguiu realizar as manobras de pletismografia e outra paciente não conseguiu realizar as manobras de DL_{CO}.

Dos 47 pacientes que realizaram o exame, 25 (53,2%) eram pacientes do Grupo 1 e 22 (46,8%) do Grupo 2. Dos 27 pacientes que realizaram a SBN₂, 13 (48,1%) eram do Grupo 1 e 14 (51,9%) do Grupo 2 (Tabela 11).

Tabela 11: Função pulmonar completa dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Parâmetros	Total n = 47	Grupo 1 n = 25	Grupo 2 n = 22	p
CVF _(L)	2,30 (1,92-2,93)	2,42 (1,92-3,28)	2,28 (1,90-2,73)	0,28
(%pred)	76 (70-90)	80 (70-93)	74 (64-84)	0,15
VEF1 _(L)	1,64 (1,29-1,92)	1,76 (1,24-2,28)	1,64 (1,36-1,86)	0,38
(%pred)	71 (57-79)	71 (59-80)	69 (56-76)	0,46
VEF1/CVF	0,69 (0,66-0,76)	0,68 (0,66-0,75)	0,72 (0,63-0,80)	0,23
(%pred)	86 (80-97)	81 (80-82)	91 (79-101)	0,17
CPT ⁽¹⁾ _(L)	4,69 (4,06-5,60)	4,89 (4,07-5,64)	4,55 (3,87-5,32)	0,26
(%pred)	102 (87-119)	106 (96-121)	96 (85-112)	0,04
VR ⁽¹⁾ _(L)	2,12 (1,71-2,84)	2,12 (1,66-2,86)	2,07 (1,71-2,67)	0,83
(%pred)	139 (113-181)	144 (130-186)	131 (107-160)	0,09
VR/CPT ⁽¹⁾	0,46 (0,40-0,51)	0,46 (0,39-0,51)	0,46 (0,40-0,54)	0,53
(%pred)	144 (116-160)	144 (118-158)	150 (116-161)	0,55
DL _{CO} ⁽¹⁾ _(mL/min/mmHg)	17,5 (13,1-21,4)	19,1 (14,2-24,4)	15,6 (11,5-19,2)	0,03
(%pred)	70 (55-84)	75 (63-88)	65 (50-77)	0,03
VA ⁽¹⁾ _(L)	3,47 (3,03-4,29)	3,40 (2,90-4,69)	3,46 (3,16-3,90)	0,60
(%pred)	76 (66-88)	78 (70-93)	74 (63-86)	0,10
DL _{CO} /VA ⁽¹⁾ _(mL/min/mmHg/L)	4,81 (4,33-5,58)	4,88 (4,46-5,59)	4,63 (3,57-5,74)	0,17
(%pred)	94 (82-107)	97 (88-107)	93 (75-107)	0,22
VF/CV ⁽²⁾	20,6 (16,6-26,2)	21,9 (18,1-25,1)	19,2 (13,9-28,6)	0,84
(%pred)	87 (65-130)	109 (83-131)	74 (56-125)	0,73
CF/CPT ⁽²⁾	56,9 (52,0-61,8)	60,0 (52,0-62,8)	56,9 (49,5-61,8)	0,56
(%pred)	134 (105-153)	141 (131-153)	112 (98-136)	0,87
ΔFIII ⁽²⁾	4,99 (3,26-7,26)	4,12 (2,41-5,19)	5,32 (3,90-7,99)	0,14
(%pred)	436 (257-680)	368 (212-460)	471 (344-700)	0,14

NOTA: Dados foram expressos em mediana (interquartis 25 e 75). CVF – capacidade vital forçada, VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEF_{25-75%} – fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF, CPT – capacidade pulmonar total, VR – volume residual, DL_{CO} – capacidade de difusão do monóxido de carbono, VA – volume alveolar, VF – volume de fechamento, CV – capacidade vital, CF – capacidade de fechamento, ΔFIII – inclinação do platô alveolar.

⁽¹⁾ Nestes parâmetros o n = 46 por incapacidade de realizar as manobras adequadamente.

⁽²⁾ Valores do teste de *washout* de nitrogênio por respiração única disponíveis apenas para 27 pacientes, sendo 13 do Grupo 1 e 14 do Grupo 2.

A maioria dos resultados foi compatível com distúrbio ventilatório obstrutivo (76,6%), 12,8% apresentavam volumes pulmonares normais e apenas 10,6% dos exames tinham distúrbio ventilatório restritivo (Tabela

12). Não houve nenhum distúrbio misto. Todos os pacientes com volumes pulmonares normais à pletismografia apresentavam redução da DL_{CO}. Houve mudança do diagnóstico funcional em 51,1% dos pacientes após a realização da função pulmonar completa, e a principal causa da mudança foi devido ao aprisionamento aéreo diagnosticado na pletismografia, que apresentava-se como redução da CVF na espirometria (Figura 5).

Foi calculada a diferença entre a CPT e o VA (mediana = 920 ml, IQ = 612 ml - 1 475 ml). Essa diferença mostrou correlação moderada com o VR/CPT ($r = 0,64$).

Dos 27 pacientes que realizaram SBN₂, apenas 3 (23,1%) pacientes do grupo 1 e 2 pacientes do grupo 2 (14,3%) tinham Δ FIII dentro dos limites da normalidade ($p=0,56$).

À exceção da DL_{CO}, não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros de função pulmonar, inclusive aqueles que avaliaram doença pulmonar obstrutiva.

Tabela 12: Classificação das provas de função pulmonar dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Classificação	Total n = 47	Grupo 1 n = 25	Grupo 2 n = 22	p
Obstrutivo, n (%)	36 (76,6)	21 (84,0)	15 (68,2)	0,20
Restritivo, n (%)	5 (10,6)	1 (4,0)	4 (18,2)	0,12
DL _{CO} reduzida ⁽¹⁾ , n (%)	6 (12,8)	3 (12,0)	3 (13,6)	0,87

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%). DL_{CO} – capacidade de difusão do monóxido de carbono.

⁽¹⁾DL_{CO} reduzida isoladamente, com volumes pulmonares normais.

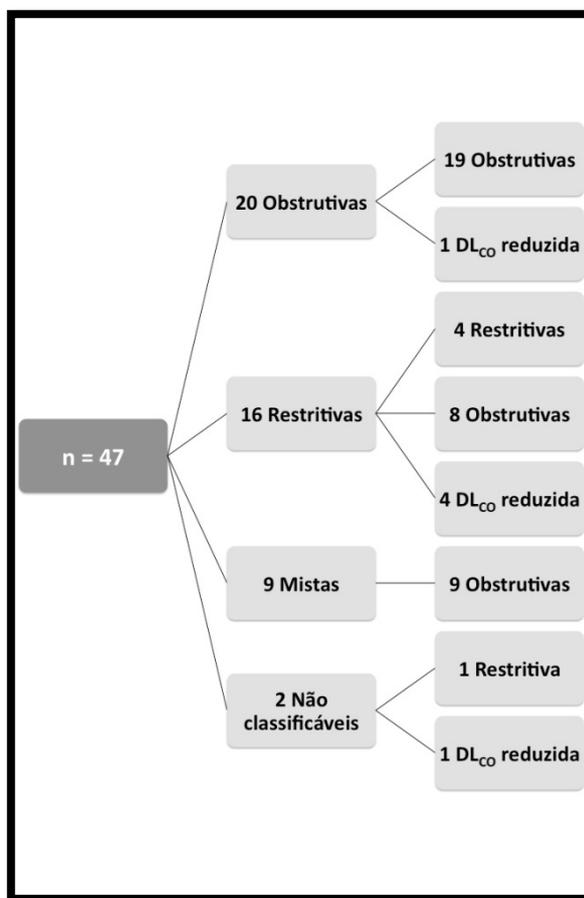


Figura 5: Padrões da espirometria e mudança de diagnóstico após função pulmonar completa (n = 47).

5.8. Tomografia computadorizada de tórax

Dos 74 pacientes com espirometria alterada, 62 (83,8%) realizaram tomografia de tórax (Figura 3). A maioria dos pacientes apresentou sinais de doença de vias aéreas, principalmente espessamento brônquico (72,6%), independentemente da história de tabagismo (Tabela 13).

Dos 5 pacientes do Grupo 1 com enfisema à TCAR de tórax, 4 tinham exposição baixa ao tabagismo. Como marcador de exposição ao tabaco, enfisema à TCAR de tórax apresentou sensibilidade de 61%, especificidade de 97%, valor preditivo positivo de 95%, valor preditivo negativo de 71% e acurácia de 79%.

As tomografias resultaram em 87 diagnósticos tomográficos, divididos da seguinte forma: 38 pacientes tiveram um diagnóstico tomográfico, 23

tiveram dois e um teve três diagnósticos (Tabela 14). A maioria das tomografias foi compatível com doença obstrutiva, sendo que bronquiolite foi o principal diagnóstico tomográfico (61%).

Metade (50%) dos pacientes pertenciam ao grupo 1. Ao todo, 16 diferentes diagnósticos tomográficos foram levantados, 9 no Grupo 1 e 13 no Grupo 2 (Tabela 15).

A concordância interobservador da TCAR foi pobre ($kappa = 0,19$).

Dentre os parâmetros que melhor avaliaram a diferença entre os grupos, merecem destaque as presenças de bronquiolite no Grupo 1 e enfisema no Grupo 2.

Tabela 13: Alterações consensuais à tomografia computadorizada de alta resolução do tórax dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

Alteração	Total n = 62	Grupo 1 n = 31	Grupo 2 n = 31	p
Árvore em brotamento, n (%)	3 (4,8)	2 (6,4)	1 (3,2)	0,55
Atelectasia linear/subsegmentar, n (%)	7 (11,3)	3 (9,7)	4 (12,9)	0,69
Bolha, n (%)	0	0	0	
Bronquiectasia, n (%)	8 (12,9)	5 (16,1)	3 (9,7)	0,45
Bronquiectasia de tração, n (%)	7 (11,3)	5 (16,1)	2 (6,4)	0,23
Cisto, n (%)	2 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	1
Consolidação, n (%)	4 (6,4)	1 (3,2)	3 (9,7)	0,30
Distorção da arquitetura, n (%)	10 (16,1)	5 (16,1)	5 (16,1)	1
Enfisema, n (%)	20 (32,3)	5 (16,1)	15 (48,4)	0,007
Espessamento brônquico, n (%)	45 (72,6)	20 (64,5)	25 (80,6)	0,15
Espessamento de septos, n (%)	4 (6,4)	1 (3,2)	3 (9,7)	0,30
Faveolamento, n (%)	4 (6,4)	1 (3,2)	3 (9,7)	0,30
Micronódulos centrolobulares, n (%)	5 (8,1)	2 (6,4)	3 (9,7)	0,64
Micronódulos perilinfáticos, n (%)	1 (1,6)	1 (3,2)	0	0,32
Micronódulos randômicos, n (%)	1 (1,6)	1 (3,2)	0	0,32
Nódulos, n (%)	4 (6,5)	2 (6,4)	2 (6,4)	1
Perfusão em mosaico, n (%)	41 (66,1)	22 (71,0)	19 (61,3)	0,42
Reticulação, n (%)	6 (9,7)	3 (9,7)	3 (9,7)	1
Vidro fosco, n (%)	8 (12,9)	3 (9,7)	5 (16,1)	0,45

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%).

Tabela 14: Diagnóstico consensual da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

	Total	Grupo 1	Grupo 2	
Diagnóstico	n = 62	n = 31	n = 31	p
Normal, n (%)	2 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	1,0
Quase normal, n (%)	3 (4,8)	2 (6,4)	1 (3,2)	0,55
PIU, n (%)	2 (3,2)	0	2 (6,4)	0,15
PINE, n (%)	1(1,6)	1 (3,2)	0	0,32
PO, n (%)	2 (3,2)	0	2 (6,4)	0,15
BR-DPI, n (%)	2 (3,2)	0	2 (6,4)	0,15
Bronquiectasias, n (%)	8 (12,9)	5 (16,1)	3 (9,7)	0,45
Sequestro pulmonar, n (%)	1 (1,6)	0	1 (3,2)	0,32
Bronquiolite, n (%)	39 (62,9)	24 (77,4)	15 (48,4)	0,02
Espessamento brônquico, n (%)	1 (1,6)	1 (3,2)	0	0,32
Enfisema, n (%)	16 (25,8)	4 (12,9)	12 (38,7)	0,02
Sequela de TB, n (%)	4 (6,4)	3 (9,7)	1 (3,2)	0,30
Padrão miliar, n (%)	1 (1,6)	1 (3,2)	0	0,32
PH, n (%)	1 (1,6)	0	1 (3,2)	0,32
Cardiopatia, n (%)	2 (3,2)	0	2 (6,4)	0,15
Nodulose reumatoide, n (%)	2 (3,2)	0	2 (6,4)	0,15

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%). PIU – pneumonia intersticial usual, PINE – pneumonia intersticial não específica, PO – pneumonia em organização, BR-DPI – bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial, TB – tuberculose, PH – pneumonite por hipersensibilidade.

Tabela 15: Padrão da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax dos pacientes com espirometria alterada, divididos em 2 grupos, exposição baixa ou ausente (Grupo 1) e exposição elevada (Grupo 2) ao tabaco

	Total	Grupo 1	Grupo 2	
Padrão tomográfico	n = 62	n = 31	n = 31	p
Normal, n (%)	5 (8,1)	3 (9,7)	2 (6,4)	0,64
Intersticial, n (%) ⁽¹⁾	8 (12,9)	2 (6,4)	6 (19,4)	0,13
Obstrutivo, n (%)	48 (77,4)	26 (83,9)	22 (71,0)	0,23
Miscelânea, n (%)	1 (1,6)	0	1 (3,2)	0,31

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%).

⁽¹⁾Sequestro pulmonar foi considerado padrão intersticial, pois causou no paciente diminuição de volume pulmonar.

Em relação ao RX de tórax, houve mudança do diagnóstico tomográfico em 50% dos casos (Figura 6). A sensibilidade do RX de tórax em identificar alguma alteração tomográfica foi de 67,8% e a especificidade de 50,0%. Nesta população foi observado alto valor preditivo positivo (92,7%) para RX de tórax alterado, mas baixo valor preditivo negativo (14,3%) para RX normal quando comparados com a TCAR.

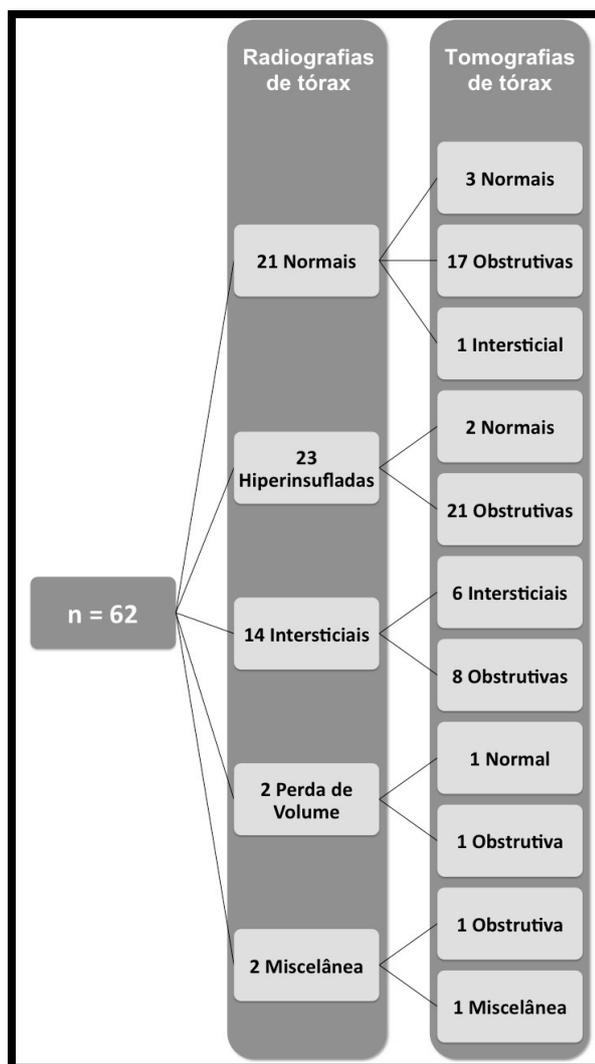


Figura 6: Padrões da radiografia de tórax e mudança de diagnóstico após a tomografia de alta resolução de tórax (n = 62).

5.9. Tomografia computadorizada e função pulmonar completa combinadas

Ao comparar os diagnósticos tomográficos com os funcionais dos 46 pacientes que realizaram ambos exames, vemos que houve boa relação entre eles, com diagnóstico coincidente em 87% dos casos, principalmente nas doenças obstrutivas (Tabela 16).

Tabela 16: Associação entre os diagnósticos tomográficos e funcionais dos 46 pacientes que realizaram ambos exames

TCAR obstrutiva	n = 36
PFP normal ⁽¹⁾ , n (%)	1 (2,8)
PFP obstrutiva, n (%)	34 (94,4)
PFP restritiva, n (%)	1 (2,8)
TCAR intersticial	n = 6
PFP normal ⁽¹⁾ , n (%)	1 (16,7)
PFP restritiva, n (%)	3 (50,0)
PFP obstrutiva, n (%)	2 (33,3)
TCAR normal	n = 4
PFP normal ⁽¹⁾ , n (%)	3 (75,0)
PFP restritiva, n (%)	1 (25,0)
PFP obstrutiva, n (%)	0

NOTA: Dados foram expressos em porcentagem (%). PFP – prova de função pulmonar, TCAR – tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.

⁽¹⁾ Volumes pulmonares normais, mas difusão de monóxido de carbono reduzida.

6. DISCUSSÃO

Neste trabalho demonstramos que alterações em exames de baixa complexidade voltados para análise do sistema respiratório são comuns em pacientes com AR, indicando que talvez tais testes devam ser inseridos na rotina dos pacientes.

Observamos também que a doença de vias aéreas é muito frequente na AR, inclusive em pacientes sem história importante de tabagismo. Interessantemente, pacientes com AR e história de exposição baixa ou ausente ao tabagismo apresentavam predominantemente bronquiolite à TCAR como causa para a obstrução ao fluxo aéreo, enquanto que os pacientes com exposição elevada ao tabagismo tinham mais frequentemente enfisema.

Nossa população era formada predominantemente por mulheres de meia idade, com tempo de seguimento acima de 10 anos, muito semelhante a populações de outros estudos em AR e doença pulmonar.^{12,37,93,94} A maioria dos pacientes apresenta nível educacional baixo (pouco mais da metade analfabetos ou com ensino fundamental incompleto), condizente com a população atendida no HC-FMUSP e em outras localidades brasileiras que atendem o Sistema Único de Saúde.⁹⁵ A população também caracteriza-se por alta frequência de FR positivo, positividade para o FAN em metade da amostra e baixa prevalência de NRs e SS secundária.

O tempo de doença articular foi bastante longo, acima de 15 anos. As exposições mais frequentes foram a mofo (21%) e pássaros (16%), com baixo número de pacientes apresentando exposição ocupacional relevante (12%). A maioria dos pacientes não apresentava sintomas de dispneia, mesmo quando apresentava alguma alteração nos exames realizados.

História de tabagismo, atual ou prévio, foi comum, de forma que pouco mais da metade da população tinha história de exposição ao tabaco (51%).

Em relação às medicações utilizadas, a maioria dos pacientes tinha história de uso de metotrexate (92%), cloroquina (78%) e leflunomida (70%).

Encontramos alterações em 30% das espirometrias, principalmente distúrbios obstrutivo (11,4%) e restritivo (11%). De forma semelhante, Cortet et al. investigaram doença pulmonar em 68 pacientes não selecionados com

AR e encontraram alterações à espirometria em 32% deles, sendo 20% obstrutivas e 12% restritivas.¹

Alterações ao RX de tórax também foram frequentes, presentes em 45% dos pacientes, principalmente padrão hiperinsuflado (25%) e intersticial (15%). Essa prevalência de alterações é muito acima do historicamente descrito (1,6-6%).^{10,96,97} Isto poderia ser explicado por:

- a) Viés de seleção, já que os pacientes eram convidados pelo clínico a realizar testes pulmonares;
- b) Nosso método de avaliação, analisando hiperinsuflação e radiografias com alterações limítrofes, como aquelas classificadas como “indefinido” e “provavelmente anormal”, ou;
- c) Um melhor rendimento diagnóstico do RX digital,⁸⁴ que melhoraria a visualização de estruturas pulmonares periféricas quando comparado com o RX de tórax convencional.⁹⁸

Acreditamos que as duas últimas opções sejam conjuntamente a melhor explicação. A prevalência das alterações espirométricas foi similar ao previamente descrito,^{8,99} e 30% dos RX foram classificados como “definitivamente anormal”, ainda assim uma prevalência de anormalidades maior e consistente com novos estudos avaliando RX de tórax.^{3,76} Zrour et al. avaliaram RX de tórax em 75 pacientes com AR e encontraram anormalidades em 29,3% deles, sem que tenha havido avaliação sistemática do tamanho pulmonar.³ Com a nossa análise sistemática de hiperinsuflação, encontramos uma maior taxa de RX anormais (44,7%), pois nossa prevalência de anormalidades parenquimatosas foi de 17,4%, abaixo da relatada por Zrour et al.³ e semelhante à observada por Saag et al. (12%).¹³ Vale a observação que frequentemente RX de tórax com aumento do tamanho pulmonar são considerados normais, como relatado no clássico estudo de Geddes et al.⁴⁰

A análise combinada do RX de tórax, espirometria e SpO₂ mostrou anormalidade em 59% dos pacientes, mostrando que o acometimento pulmonar é prevalente e facilmente diagnosticável em pacientes com AR atendidos em um hospital terciário.

Morrison et al. avaliaram 104 pacientes com RX de tórax e PFP, e encontraram anormalidades em 53,8% deles, principalmente doença pleural (30%) e tuberculose (44%).⁷⁶ Ao excluir pacientes com história de tabagismo e doença pulmonar coexistente, anormalidades foram encontradas em 19,2%. Um estudo antigo, delineado para avaliar DPI em AR, encontrou alguma anormalidade ao RX de tórax, DL_{CO} ou CVF em 32,4% dos casos.¹³

A maioria dos pacientes com alterações ao RX de tórax tinha espirometria normal, sugerindo que envolvimento pulmonar leve é frequente em AR. Como esperado, espirometria restritiva em pacientes com RX hiperinsuflado e espirometria obstrutiva com RX intersticial foram infrequentes.

Como não houve associação entre dispneia e anormalidades à espirometria ou ao RX de tórax, não se deve postergar avaliação pulmonar até que surjam sintomas respiratórios. A ausência de associação poderia ser explicada por anormalidades subclínicas, pois a maioria das espirometrias mostrou alterações leves, e a maioria dos pacientes com RX alterados (58%) tinha espirometria normal. Outra explicação seria a limitação física secundária à doença osteo-articular. Estudos que relatam ausência de associação entre dispneia e alterações respiratórias em AR são comuns.

Um estudo brasileiro recente encontrou alterações tomográficas em 55% de 71 pacientes portadores de AR, e não foi encontrada nenhuma associação entre doença pulmonar e dispneia, em concordância com o nosso.⁷⁵ Esta particularidade também foi observada em um estudo por Mohd Noor et al.,¹⁰⁰ onde 92% dos 63 pacientes não tinham dispneia mas exibiam uma alta prevalência de anormalidades à PFP (95%) e TCAR de tórax (71%). Um estudo recente, que avaliou 105 pacientes com AR recém-diagnosticada sem tratamento prévio, também não encontrou relação entre alterações tomográficas ou funcionais e dispneia.¹⁰¹ Por outro lado, Doyle et al. recentemente estudaram pacientes com AR que realizaram TCAR para avaliação de sintomas respiratórios ou para rastreamento de câncer. Nesse estudo encontraram diferenças significantes na idade, sintomas (tosse e dispneia), tabagismo e espirometria, quando comparados pacientes com e

sem acometimento do interstício pulmonar.¹⁰² Um ponto interessante desse último estudo foi o critério de inclusão, onde os pacientes tinham indicação clínica de realização do exame, como sintomas respiratórios crônicos e estadiamento de câncer. Essa forma de inclusão poderia trazer um viés, onde pacientes com DPI assintomáticos não seriam elegíveis à realização de tomografia.

Diferentes fatores de risco estão associados ao acometimento pulmonar da AR, como idade, tabagismo, FR positivo, FAN positivo, SS e uso prévio de diferentes drogas, especialmente metotrexate, leflunomida e biológicos.^{10,12,37,102-104} Geneticamente, o HLA-DRB1*1502 parece estar associado à DPI, sendo raramente encontrado em portadores de doença de vias aéreas,¹⁰⁵ as quais estão associadas ao HLA-B40 e DR4.⁴ Um fator de risco ainda não respondido para doença pulmonar é a duração de doença,^{12,75} e nosso estudo não mostrou diferença entre os grupos em relação a essa variável.

Encontramos maior risco de doença pulmonar em pacientes com uso prévio de metotrexate, biológicos, idade mais avançada e naqueles expostos ao tabaco, principalmente aqueles com exposição atual. Tal achado é consistente com a literatura, e possivelmente idade avançada associada a exposição prolongada ao tabaco agiriam sinergicamente na promoção da lesão pulmonar.

Interessante é notar que pacientes com história de tabagismo atual têm maior chance de apresentar AR, enquanto que ex-tabagistas apresentam menor risco de desenvolvê-la.¹⁰⁶ Nosso estudo mostrou uma maior chance de alterações em exames complementares para os pacientes com história de tabagismo atual, provavelmente por estes apresentarem uma doença com maior perfil inflamatório do que aqueles que nunca tiveram ou cessaram a exposição ao tabaco.

Uma associação entre tabagismo e acometimento respiratório (vias aéreas e parênquima pulmonar) foi demonstrada em pacientes com AR.^{105,107} Nosso estudo mostrou uma associação entre exposição elevada

ao tabaco e anormalidades ao RX de tórax, mas não foi vista associação de exposição elevada com RX hiperinsuflado.

O tabagismo está muito associado ao desenvolvimento da DPOC, talvez a doença pulmonar obstrutiva mais importante na atualidade, tanto pela sua frequência quanto pela mortalidade associada.⁵⁶ Interessantemente, pacientes com AR têm uma alta prevalência de doença pulmonar obstrutiva, independentemente da presença de tabagismo.^{8,38,93}

No nosso estudo a maioria dos RX hiperinsuflados pertencia a pacientes com exposição baixa ou ausente ao tabaco. Além disso, quase a metade das espirometrias obstrutivas eram do grupo de pacientes com baixa ou nenhuma carga tabágica, corroborando a alta prevalência de doença de vias aéreas em pacientes com AR independentemente de tabagismo.

Mostramos que há uma correlação negativa entre a carga tabágica e diferentes parâmetros da espirometria, tanto aqueles que avaliam doença obstrutiva quanto restritiva. Apesar de estatisticamente significativa, tal correlação foi fraca, indicando que o tabagismo consegue explicar apenas uma pequena parte da doença pulmonar da AR. Acreditamos que a exposição ao tabaco deva ter um efeito predominantemente sinérgico, e que a principal responsável pela doença pulmonar seja a própria AR.³⁸

A maior parte dos pacientes com alteração à espirometria apresentou TCAR de tórax e PFP sugestivas de doença pulmonar obstrutiva, principalmente bronquiolite, numa frequência muito acima de doenças restritivas. Os estudos que avaliam a prevalência e o tipo de doença pulmonar associada à AR ainda são muito discordantes, alguns demonstrando maior frequência de DPI,^{3,22,102} enquanto outros mostram maior frequência de doença de vias aéreas.^{1,2,41}

Mesmo em pacientes com baixa ou nenhuma exposição ao tabaco, nossos dados indicam uma prevalência alta de doença obstrutiva. Tal prevalência já havia sido relatada previamente, mas sem avaliação mais específica do diagnóstico tomográfico da doença pulmonar e sem comparação com grupo de elevada exposição tabágica.^{8,101}

Dos parâmetros da PFP, os que mais chamaram atenção foram o VR, a relação VR/CPT e o VA reduzido quando comparado à CPT, um indicador do volume aéreo aprisionado.¹⁰⁸ Todos eles estavam aumentados e indicavam a presença de aprisionamento aéreo, mostrando a importância da doença obstrutiva nessa população.⁸²

Adicionalmente, a mediana do $\Delta F_{I\!I\!I}$ mostrou-se muito alterada, consistente com a alta frequência de doenças obstrutivas observadas. Apenas um paciente com função pulmonar restritiva exibiu o $\Delta F_{I\!I\!I}$ acima do normal, explicada pela presença de alterações estruturais de vias aéreas associada a sequestro pulmonar.

Um único estudo havia avaliado o SBN_2 em pacientes com AR, onde a frequência de alteração ao $\Delta F_{I\!I\!I}$ foi muito baixa.³⁷ Talvez essa diferença seja justificada pela população estudada, pois no estudo de Perez et al. um dos critérios de exclusão foi o diagnóstico prévio de doença pulmonar, enquanto que no nosso estudo avaliamos SBN_2 em pacientes com alteração à espirometria.

Wilsher et al. estudaram alterações funcionais em pacientes com diagnóstico recente de AR e mostraram diferença significativa apenas da DL_{CO} entre grupos com diferentes exposições ao tabaco.¹⁰⁹ Esse achado é muito importante, dado que DL_{CO} reduzida está associada a uma maior mortalidade em pacientes com AR e DPI.¹¹⁰ Acreditamos que a menor difusão no Grupo 2 tenha ocorrido por um sinergismo entre a lesão pulmonar da AR e a exposição ao tabagismo, independentemente de lesão parenquimatosa ou em vias aéreas.

Em relação aos achados à TCAR de tórax, nosso estudo mostrou uma frequência alta de doenças obstrutivas, especialmente bronquiolite, em comparação a doenças restritivas. Em outros estudos, essa grande diferença não é observada, talvez pelas características da população estudada, pois é comum excluir pacientes com exposições ocupacionais e/ou doença pulmonar preexistente.^{16,41,111} Além disso, não há associação nas alterações à TCAR de tórax e espirometria,^{3,112} e boa parte das DPI em

AR é subclínica com espirometria normal,¹⁰⁷ contribuindo para a menor frequência dessa alteração nas TCAR analisadas.

Interessantemente, quando comparados os Grupos 1 e 2, quase não houve diferença entre os diversos diagnósticos tomográficos. Apenas predominância de bronquiolite no Grupo 1 e enfisema no Grupo 2 mostraram diferença significativa. Além do mais, quase todos os pacientes com enfisema no Grupo 1 tinham exposição ao tabaco. Antoniou et al. já demonstraram que pacientes com AR tendem a apresentar enfisema à TCAR com carga tabágica menor do que pacientes tabagistas com DPOC.¹¹³

Quatro pacientes com diagnóstico de enfisema do Grupo 1 tinham carga tabágica baixa, de 4, 5, 7 e 10 anos.maço, sendo que três destes eram fumantes atuais. O outro paciente do Grupo 1 com enfisema visível à TCAR não tinha história de tabagismo, mas relatava exposição importante à poeira de sílica. Sua TCAR mostrava um padrão de enfisema parasseptal em bases, mas a alteração predominante foram micronódulos difusos de padrão miliar. Diferentemente do nosso estudo, Devouassoux et al. relataram alta frequência de enfisema em pacientes com bronquiolite secundária à AR e sem história de tabagismo.⁴⁸ Entretanto, nesse estudo de 25 pacientes, a população estudada era portadora de quadros raros e graves, indicando que enfisema seja realmente muito incomum em bronquiolite secundária à AR. Ademais, Copley et al. já haviam demonstrado a alta acurácia tomográfica em diferenciar BC e enfisema.⁵⁵ Nosso estudo condiz com este último, e observamos que enfisema foi um marcador altamente específico de exposição ao tabagismo.

Aprisionamento aéreo, associado ou não a outros distúrbios, foi muito frequente à PFP, diagnosticado através do aumento da relação VR/CPT. Foi observado em 18 de 25 exames do Grupo 1 (72%) e em 14 de 21 exames do Grupo 2 (67%, $p = 0,70$), sendo 29 em distúrbios obstrutivos e 3 em distúrbios restritivos. Desses três, um paciente tinha sequestro pulmonar e alterações estruturais de vias aéreas, outra doença bolhosa em ápices com

PIU em bases, e a última padrão tomográfico principal de PO, mas como alteração associada era notado aprisionamento aéreo.

Dos 29 pacientes classificados como obstrutivos, 11 pacientes foram classificados funcionalmente desta forma devido às presenças isoladas de VR/CPT aumentado e VA reduzido em relação à CPT, ou seja, ausência de VEF₁/CVF reduzida (aprisionamento aéreo isolado). Destes 11, dois pacientes tinham TCAR de padrão intersticial. O primeiro paciente também havia realizado SBN₂, que mostrou Δ FIII elevado, consistente com acometimento de pequenas vias aéreas. Este é o mesmo paciente citado anteriormente que tinha um padrão miliar com enfisema em bases, sem história de tabagismo mas com exposição prévia a fundição (incluindo atividade de rebarbação). A biópsia pulmonar deste caso mostrou hiperplasia de células neuroendócrinas. A segunda paciente tinha um padrão tomográfico compatível com pneumonite por hipersensibilidade e aprisionamento aéreo em bases, sendo a principal hipótese doença pulmonar associada ao metotrexate. Após a suspensão da droga, houve melhora clínica, restando apenas áreas cicatriciais.

Dos outros 9 pacientes que possuíam aprisionamento aéreo isolado à PFP, 8 mostravam padrão de bronquiolite à TCAR, ou seja, presença de perfusão em mosaico, e o último era portador de obesidade mórbida e enfisema. Interessante notar que no estudo de Devouassoux et al., que analisou pacientes portadores de BC, houve maior frequência de aprisionamento aéreo nos pacientes nunca fumantes,⁴⁸ uma tendência fraca no nosso trabalho.

Existem algumas limitações do nosso estudo. Primeiramente, foi realizado um estudo de corte transversal em pacientes de um ambulatório de Reumatologia de hospital terciário. Essa população provavelmente representa um grupo de pacientes com doença mais avançada ou refratária ao tratamento convencional, desta forma introduzindo um viés de seleção.

Em segundo lugar, estertores crepitantes não foram analisados, muito embora sua importância já tenha sido avaliada como um marcador de DPI associada à AR.¹⁰⁷ Além do mais, nenhuma avaliação cardíaca foi realizada,

por isso insuficiência cardíaca congestiva poderia ser confundida com DPI, e nós tínhamos o objetivo de realizar medidas simples, objetivas e independentes de observador.

Em terceiro lugar, apenas 29,5% dos pacientes em seguimento regular foram incluídos na avaliação inicial. Acreditamos que esta parcela represente a população escolhida, dado que todos os pacientes do ambulatório foram informados da condução do estudo e encaminhados para avaliação.

Em quarto, houve uma grande perda de pacientes após a realização dos RX de tórax e espirometrias, o que contribuiu para um menor poder estatístico de algumas variáveis. Entretanto, foi possível encontrar dados importantes na população estudada, como a alta frequência de doenças obstrutivas e diferenças tomográficas dependentes da exposição ao tabaco.

Por fim, ao selecionarmos avaliar mais profundamente apenas os pacientes com alteração espirométrica, induzimos um viés de seleção importante. Observamos que a frequência de doenças obstrutivas no grupo estudado foi muito maior que a frequência de doenças intersticiais. Talvez a espirometria seja mais sensível para diagnosticar doenças obstrutivas em relação à DPI em AR.

Doença pulmonar associada à AR é muito freqüente, dado que AR é uma doença inflamatória sistêmica de alta prevalência (estimada em 1% no Brasil),¹¹⁴ cujo acometimento pulmonar está presente em até 50% dos casos.^{2,3} Isto posto, a doença pulmonar associada à AR acometeria em teoria 0,25-0,5% da população geral, mas provavelmente de forma leve ou insignificante na maioria dos casos.

Como o número de doenças pulmonares clinicamente relevantes seria muito pequeno, não é possível recomendar rastreamento de rotina com TCAR de tórax e PFP para pacientes com AR,¹⁷ pois a quantidade de pacientes a ser submetida a tais exames seria enorme, fazendo com que essa estratégia seja impraticável. Entretanto, o acometimento pulmonar da AR é uma fonte importante de morbimortalidade para os pacientes,¹⁷ com

progressão da doença descrita em até 60% dos casos,¹⁰⁷ de forma que uma estratégia de rastreamento deveria ser implementada.

Acreditamos que pacientes assintomáticos, com doença pulmonar leve e $DL_{CO} > 54\%$ do predito devam manter avaliação pneumológica regular,¹¹⁵ com investigação mais aprofundada caso sintomas surjam ou a doença progrida, sempre tendo em mente que alterações radiológicas ou à PFP nem sempre são progressivas.¹¹⁶ Além do mais, alterações leves e/ou doença subclínica é comum em pacientes com AR de curta duração, indicando o caráter indolente na maior parte dos casos.^{12,97}

Finalmente, vimos que o principal acometimento pulmonar associado à AR é a doença obstrutiva, principalmente bronquiolite nos pacientes sem exposição ao tabaco, e enfisema naqueles com história de tabagismo.

7. CONCLUSÕES

- a) Nossa população de pacientes com AR mostrou predomínio de mulheres, longo tempo de seguimento e alta frequência de uso de DARMD. Alterações à espirometria e ao RX de tórax são comuns.
- b) Pacientes com alteração em exames complementares de baixa complexidade são mais idosos, têm maior exposição ao tabagismo e mais frequentemente foram submetidos a terapia com metotrexate e biológicos.
- c) A maioria dos pacientes com alterações ao RX de tórax exibiam espirometria normal. A principal alteração espirométrica ao RX de tórax hiperinsuflado foi distúrbio ventilatório obstrutivo. No RX de tórax intersticial, o principal distúrbio ventilatório foi restritivo.
- d) Houve uma correlação negativa significativa entre parâmetros de espirometria e carga tabágica, no entanto tal correlação foi fraca.
- e) A maioria dos pacientes com alteração espirométrica mostrou um padrão tomográfico e espirométrico de doença pulmonar obstrutiva. Na média, a PFP mostrou CPT normal, VR supranormal, DL_{CO} levemente reduzida, SBN_2 compatível com doença de pequenas vias aéreas e aprisionamento aéreo. O principal diagnóstico tomográfico foi bronquiolite.
- f) Pacientes com exposição baixa ou ausente ao tabaco tinham menor prevalência de NRs, menor uso de sulfassalazina e exibiam mais frequentemente bronquiolite à TCAR de tórax, enquanto que pacientes com elevada exposição tinham DL_{CO} mais baixa e enfisema à TCAR.
- g) A presença de enfisema à TCAR é um marcador altamente específico de exposição ao tabaco.

8. REFERÊNCIAS

1. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997 Oct;56:596–600.
2. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Remy J, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995 Oct;54:815–9.
3. Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine*. 2005 Jan;72:41–7.
4. White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003 Oct;24:543–66.
5. Helmers R, Galvin J, Hunninghake GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest*. 1991 Jul;100:235–8.
6. Hiramatsu K, Ishizuka H, Yamasaki M. Bronchiolar disease associated with gold compounds administration in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005;15:148–52.
7. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154:1531–6.
8. Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni B, Treves R, et al. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*. 1997 May;10:1072–8.
9. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*. 2005 Jun;60:715–34.
10. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl*. 2001 Sep;32:69s–80s.
11. 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.* 2011 Feb 1;183(3):372–8.
12. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Aug;35:1513–21.
 13. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39(10):1711–9.
 14. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28:430–40.
 15. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 May;20:340–6.
 16. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Apr;54(4):308–10.
 17. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009 Nov;136:1397–405.
 18. 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.* 2011 Jun;37:1411–7.
 19. 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.* 2010 Jun;35:1322–8.
 20. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):788–824.

21. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, et al. Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease: Radiologic Identification of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *Radiology*. 2014 Feb;270(2):583–8.
22. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004 Jul;232:81–91.
23. 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 Jun;127:2019–27.
24. Song J-W, Lee H-K, Lee Et Al CK. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2013 Jul;30(2):103–12.
25. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, Myers JL, Tuder R, Cool CD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1247–52.
26. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120.
27. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1338–47.
28. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31:451–78.
29. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012 Jun;38(suppl 2):S1–S133.

30. McMahon MJ, Swinson DR, Shettar S, Wolstenholme R, Chattopadhyay C, Smith P, et al. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis*. 1993 Nov;52:776–9.
31. Wilczynska MM, Condliffe AM, McKeon DJ. Coexistence of Bronchiectasis and Rheumatoid Arthritis: Revisited. *Respir Care* [Internet]. 2013 Jul 10; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22782500
32. Athanazio RA, Rached SZ, Rohde C, Pinto RC, Fernandes FL, Stelmach R. Should the bronchiectasis treatment given to cystic fibrosis patients be extrapolated to those with bronchiectasis from other causes? *J Bras Pneumol*. 2010 Jul;36:425–31.
33. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P, Roman-Sanchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012 Feb;141:461–8.
34. Swinson DR, Symmons D, Suresh U, Jones M, Booth J. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Br J Rheumatol*. 1997 Jun;36:689–91.
35. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 1998 Oct;2:321–34.
36. Lynch JP 3rd, Weigt SS, DerHovanessian A, Fishbein MC, Gutierrez A, Belperio JA. Obliterative (constrictive) bronchiolitis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;33:509–32.
37. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157:1658–65.
38. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011 Apr;21:164–73.
39. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 1;168:1277–92.

40. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med*. 1977 Oct;46:427–44.
41. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994 Nov;193:375–82.
42. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000 Mar;55:198–204.
43. Schwarz MI, Lynch DA, Tuder R. Bronchiolitis obliterans: the lone manifestation of rheumatoid arthritis? *Eur Respir J*. 1994 Apr;7:817–20.
44. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64:1756–61.
45. Cordier JF. Challenges in pulmonary fibrosis. 2: Bronchiolocentric fibrosis. *Thorax*. 2007 Jul;62:638–49.
46. Faria AC, Barbosa WR, Lopes AJ, Pinheiro Gda R, Melo PL. Contrasting diagnosis performance of forced oscillation and spirometry in patients with rheumatoid arthritis and respiratory symptoms. *Clin Sao Paulo*. 2012 Sep;67:987–94.
47. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):507–22.
48. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 Jan 7; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19129282

49. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 15;172:772–5.
50. Hillarby MC, McMahon MJ, Grennan DM, Cooper RG, Clarkson RW, Davies EJ, et al. HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but not with other pulmonary complications of rheumatoid disease. *Br J Rheumatol*. 1993 Sep;32:794–7.
51. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Todate A, Chida K, Suzuki K, et al. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis-associated bronchiolar disease: similarities and differences. *Intern Med*. 1998 Jun;37:504–8.
52. Alho HS, Maasilta PK, Harjula AL, Hammainen P, Salminen J, Salminen US. Tumor necrosis factor-alpha in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. *Transplantation*. 2003 Aug 15;76:516–23.
53. Hauber HP, Mikkila A, Erich JM, Kroger N, Meyer A, Schoder V, et al. TNFalpha, interleukin-10 and interleukin-18 expression in cells of the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary complications following bone marrow or peripheral stem cell transplantation: a preliminary study. *Bone Marrow Transpl*. 2002 Oct;30:485–90.
54. Devakonda A, Raof S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest*. 2010 Apr;137:938–51.
55. Copley SJ, Wells AU, Müller NL, Rubens MB, Hollings NP, Cleverley JR, et al. Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discriminatory value. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):812–9.
56. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2011. 2011; Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>

57. Fernandez Perez ER, Krishnamoorthy M, Brown KK, Huie TJ, Fischer A, Solomon JJ, et al. FEV1 over time in patients with connective tissue disease-related bronchiolitis. *Respir Med*. 2013 Jun;107:883–9.
58. Desaki M, Okazaki H, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Takizawa H. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappaB activation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48:1581–5.
59. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168:121–5.
60. Saviola G, Abdi Ali L, Rossini P, Campostrini L, Coppini A, Gori M, et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis patients not responsive to disease-modifying antirheumatic drugs: an open, uncontrolled pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 May;20:373–8.
61. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39:86–94.
62. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother*. 1998 Mar;41 Suppl B:37–46.
63. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, Fauchon E, Thivolet-Bejui F, Cordier JF. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med*. 2005 Apr;99:511–4.
64. Matsuyama W, Yamamoto M, Machida K, Oonakahara K, Watanabe M, Higashimoto I, et al. [A case of bronchiolitis obliterans syndrome successfully treated by Tiotropium bromide]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006 May;44:404–9.
65. Barisione G, Bacigalupo A, Crimi E, Brusasco V. Acute bronchodilator responsiveness in bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2011 Mar;139:633–9.

66. Kawassaki AM, Kawano-Dourado L, Kairalla RA. Tiotropium use and pulmonary function in patients with constrictive bronchiolitis. *J Bras Pneumol*. In press.
67. Kazantseva MG, Highton J, Stamp LK, Hessian PA. Dendritic cells provide a potential link between smoking and inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 4;14(5):R208.
68. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Dec;23(6):861–6.
69. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Jun;47(6):849–54.
70. Demoruelle MK, Norris JM, Holers VM, Harris JK, Deane KD. The lung microbiome differs in asymptomatic subjects at elevated risk of future rheumatoid arthritis compared with healthy control subjects. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jan;11 Suppl 1:S74.
71. Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, Lazovskis J, Hetland ML, Hamoud H, et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Dec;28(6):820–7.
72. Nyhäll-Wåhlin B-M, Jacobsson LTH, Petersson IF, Turesson C, BARFOT study group. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):601–6.
73. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *BioMed Res Int*. 2013;2013:759760.
74. Hakala M, Paakko P, Sutinen S, Huhti E, Koivisto O, Tarkka M. Association of bronchiolitis with connective tissue disorders. *Ann Rheum Dis*. 1986 Aug;45:656–62.

75. Skare TL, Nakano I, Escuissato DL, Batistetti R, Rodrigues Tde O, Silva MB. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Rev Bras Reum.* Jul;51:325–30, 336–7.
76. Morrison SC, Mody GM, Benatar SR, Meyers OL. The lungs in rheumatoid arthritis--a clinical, radiographic and pulmonary function study. *Afr Med J.* 1996 Jul;86:829–33.
77. Schoenborn CA, Adams PE. Health behaviors of adults: United States, 2005-2007. *Vital Health Stat* 10. 2010 Mar;(245):1–132.
78. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356:775–89.
79. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999 Jul;54:581–6.
80. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J.* 1998 Aug;12:363–9.
81. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26:319–38.
82. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov;26:948–68.
83. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002 Oct;28:S1–S238.
84. Garmer M, Hennigs SP, Jager HJ, Schrick F, van de Loo T, Jacobs A, et al. Digital radiography versus conventional radiography in chest

- imaging: diagnostic performance of a large-area silicon flat-panel detector in a clinical CT-controlled study. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jan;174:75–80.
85. Goodman LR, Felson B. Felson's principles of chest roentgenology. 3rd ed. / Lawrence F. Goodman. Philadelphia, Pa.; Edinburgh: Elsevier Saunders; 2007.
 86. Buist AS, Ross BB. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1973 Nov;108:1078–87.
 87. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007 Aug;33:397–406.
 88. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999 Jun;32:703–17.
 89. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999 Jun;32:729–37.
 90. Buist AS, Ghezzo H, Anthonisen NR, Cherniack RM, Ducic S, Macklem PT, et al. Relationship between the single-breath N test and age, sex, and smoking habit in three North American cities. *Am Rev Respir Dis.* 1979 Aug;120:305–18.
 91. Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL, Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2010 Feb;36(1):99–123.
 92. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):697–722.

93. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Aug;53:511–4.
94. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62:1583–91.
95. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Epidemiological profile of patients with extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis from the city of Curitiba, south of Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Oct;52(5):679–94.
96. Stack BH, Grant IW. Rheumatoid interstitial lung disease. *Br J Chest*. 1965 Oct;59:202–11.
97. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156:528–35.
98. Ramli K, Abdullah BJ, Ng KH, Mahmud R, Hussain AF. Computed and conventional chest radiography: a comparison of image quality and radiation dose. *Australas Radiol*. 2005 Dec;49:460–6.
99. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001 Aug;56:622–7.
100. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis*. 2009 Jul;12:136–44.
101. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, Olsen H, Hensvold AH, Harju A, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Jan;66(1):31–9.

102. Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional Impact of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities in Rheumatoid Arthritis. *Chest* [Internet]. Dec 5; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24305643
103. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis - A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec 24;
104. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct 5;
105. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012 Nov;106:1591–9.
106. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):223–7.
107. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 28;168:159–66.
108. Rodenstein DO, Stănescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and by body plethysmography in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Dec;126(6):1040–4.
109. Wilsher M, Voight L, Milne D, Teh M, Good N, Kolbe J, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012 Oct;106(10):1441–6.
110. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirol Carlton Vic*. 2013 Dec 26;

111. Kinoshita F, Hamano H, Harada H, Kinoshita T, Igishi T, Hagino H, et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med*. 2004 Nov;98:1131–7.
112. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 1;185(11):1147–53.
113. Antoniou KM, Walsh SL, Hansell DM, Rubens MR, Marten K, Tennant R, et al. Smoking-related emphysema is associated with idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid lung. *Respirol Carlton Vic*. 2013 Nov;18(8):1191–6.
114. Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reum*. 2013 Apr;53:141–57.
115. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):517–21.
116. Linstow M, Ulrik CS, Kriegbaum NJ, Backer V, Oxholm P. An 8-year follow-up study of pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1994;14(3):115–8.

9. ANEXOS

Anexo A: Ficha de atendimento dos pacientes

ESPIROMETRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E TRATAMENTO

FICHA DE PACIENTES (AMBULATÓRIO) - ___/___/___

Características Epidemiológicas

1. Nome:

2. RGHC:

3. Sexo: () M () F

4. Idade: ___ anos

5. Tempo de doença: ___ anos

6. Exposição: () Não

() Ocupacional _____

() Ambiental _____

7. Escolaridade:

() Analfabeto () 1ºG incompleto

() 1ºG completo () 2ºG completo

() Superior

8. Tabagismo:

() Atual

() Progresso, parou há ___ anos Carga ___ a.m

() Nunca

Características Clínicas

9. SpO₂(%): () >94 () 94-88 () <88

10. MRC: () I () II () III () IV () V

11. NR: () S
() N

12. SS: () S
() N

13. FAN: () +
() -

14. FR: () +
() -

15. Medicções: () Prednisona ≤ 15mg/d

() Cloroquina

() Metotrexate

() AINE

() Prednisona > 15mg/d

() Azatioprina

() Leflunomida

() Penicilamina

() Ciclofosfamida

() Sulfassalazina

() Ciclosporina

() Sais de ouro

() Infliximab

() Etarnecept

() _____

Dados Espirométricos

16. Pré-broncodilatador:

CVF _____ L _____ % do predito

VEF1 _____ L _____ % do predito

VEF1/CVF _____ % do predito

FEF₂₅₋₇₅ _____ l/m _____ % do predito

FEF₂₅₋₇₅/CVF _____ % do predito

17. Pós-broncodilatador: Resposta () S () N

CVF _____ L _____ % do predito

VEF1 _____ L _____ % do predito

VEF1/CVF _____ % do predito

FEF₂₅₋₇₅ _____ l/m _____ % do predito

FEF₂₅₋₇₅/CVF _____ % do predito

18. Classificação:

() Normal

() Obstrutivo

() Possível restritivo

() Misto

() Não classificável

Observações

Anexo B: Ficha de radiografia de tórax

ESPIROMETRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E TRATAMENTO	
FICHA DE PACIENTES (RX DE TÓRAX) - __/__/__	
Características Epidemiológicas	
1. Nome:	
2. RGHC:	3. Sexo: () M () F
4. Idade: ___ anos	
Dados Radiológicos	
5. Quadrante superior direito <input type="checkbox"/> Alveolar <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial nodular <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial reticular <input type="checkbox"/> Massa ou nódulo único <input type="checkbox"/> Nódulo provavelmente calcificado <input type="checkbox"/> Múltiplos nódulos <input type="checkbox"/> Cavidade <input type="checkbox"/> Alterações fibróticas sequelares <input type="checkbox"/> Atelectasia lobar <input type="checkbox"/> Atelectasia segmentar <input type="checkbox"/> Distorção arquitetural <input type="checkbox"/> Cardiopatia	6. Quadrante superior esquerdo <input type="checkbox"/> Alveolar <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial nodular <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial reticular <input type="checkbox"/> Massa ou nódulo único <input type="checkbox"/> Nódulo provavelmente calcificado <input type="checkbox"/> Múltiplos nódulos <input type="checkbox"/> Cavidade <input type="checkbox"/> Alterações fibróticas sequelares <input type="checkbox"/> Atelectasia lobar <input type="checkbox"/> Atelectasia segmentar <input type="checkbox"/> Distorção arquitetural <input type="checkbox"/> Cardiopatia
7. Quadrante inferior direito <input type="checkbox"/> Alveolar <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial nodular <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial reticular <input type="checkbox"/> Massa ou nódulo único <input type="checkbox"/> Nódulo provavelmente calcificado <input type="checkbox"/> Múltiplos nódulos <input type="checkbox"/> Cavidade <input type="checkbox"/> Alterações fibróticas sequelares <input type="checkbox"/> Atelectasia lobar <input type="checkbox"/> Atelectasia segmentar <input type="checkbox"/> Distorção arquitetural <input type="checkbox"/> Cardiopatia	8. Quadrante inferior esquerdo <input type="checkbox"/> Alveolar <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial nodular <input type="checkbox"/> Espessamento intersticial reticular <input type="checkbox"/> Massa ou nódulo único <input type="checkbox"/> Nódulo provavelmente calcificado <input type="checkbox"/> Múltiplos nódulos <input type="checkbox"/> Cavidade <input type="checkbox"/> Alterações fibróticas sequelares <input type="checkbox"/> Atelectasia lobar <input type="checkbox"/> Atelectasia segmentar <input type="checkbox"/> Distorção arquitetural <input type="checkbox"/> Cardiopatia
Observações	

Anexo C: Ficha de tomografia computadorizada de tórax

ESPIROMETRIA EM PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO
COM ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E TRATAMENTO

FICHA DE PACIENTES (TOMOGRÁFIA) - __/__/__

Características Epidemiológicas

1. Nome:

2. RGHC:

3. Sexo: () M () F

4. Idade: ___ anos

Dados Radiológicos

5. Alterações

- () Árvore em brotamento
- () Atelectasia linear/subsegmentar
- () Bolha
- () Bronquiectasia
- () Bronquiectasia de tração
- () Cisto
- () Consolidação
- () Distorção da arquitetura
- () Enfisema
- () Espessamento brônquico
- () Espessamento de septos
- () Faveolamento
- () Micronódulos centrolobulares
- () Micronódulos perilinfáticos
- () Micronódulos randômicos
- () Nódulos
- () Perfusão em mosaico
- () Reticulação
- () Vidro fosco

6. Diagnósticos

- () Normal
- () Quase normal
- () PIU
- () PINE
- () PO
- () PID
- () PIL
- () BR-DPI
- () Bronquiectasias
- () Bronquiolite
- () Espessamento brônquico
- () Enfisema
- () Sequela infecciosa
- () Cardiopatia
- () Nodulose reumatoide
- () Outras

Observações

Anexo D: Consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Espirometria em pacientes portadores de Artrite Reumatóide e sua associação com aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos e tratamento.

PESQUISADOR : Alexandre de Melo Kawassaki

CARGO/FUNÇÃO: Médico Pesquisador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 117.803

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Pneumologia - Instituto do Coração

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 6 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- 1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa entender melhor o perfil dos pacientes portadores de Artrite Reumatóide acompanhados neste hospital
- 2 – Serão realizados espirometria simples e radiografia simples de tórax, exames de fácil realização que não trazem risco à sua saúde. A espirometria, ou prova de função pulmonar, é o exame realizado para medir a quantidade de ar que cabe dentro dos pulmões e a maior velocidade possível do ar ao sair dos pulmões. Este exame é realizado assoprando-se através de um aparelho, sendo repetido após o uso de medicação para abrir os brônquios. A radiografia simples de tórax é realizada pela passagem de raios-X pelo o peito, formando uma imagem do pulmão, do coração e dos ossos em uma chapa.
- 3 – A espirometria pode causar um pouco de tontura, dor no peito pela força muscular e, muito raramente, chiadeira. Após o uso da medicação para abrir os brônquios pode haver palpitações e tremores nas mãos. Todos esses efeitos são passageiros e de pequena repercussão. A radiografia de tórax não causa nenhum efeito colateral significativo.
- 4 – O maior benefício para o participante é o maior entendimento sobre a sua doença.
- 5 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **Alexandre de Melo Kawassaki**, que pode ser encontrado na Disciplina de Pneumologia, localizada no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas, telefones 3069-5034/3069-5695. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br
- 6 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 7 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 9 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 10 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

