

Manifestações reumáticas associadas a pneumopatias

Rheumatic manifestations associated with lung diseases

Marco Aurelio Scarpinella Bueno¹, Hélio Romaldini²

RESUMO

Não são freqüentes manifestações reumatológicas nas doenças pulmonares mais prevalentes, como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica ou a pneumonia. Há algumas exceções, as quais são representadas pelo câncer broncogênico e pela sarcoidose, no qual o aparecimento do baqueteamento digital, da osteoartropatia hipertrófica e da artropatia corresponde aos primeiros sintomas da doença.

Descritores: Osteoartropatia hipertrófica primária; Artrite; Síndromes paraneoplásicas

ABSTRACT

Rheumatic manifestations in the more prevalent lung diseases such as asthma, chronic pulmonary disease or pneumonia are not frequent. Exceptions to this rule are represented by lung cancer and sarcoidosis, where the appearance of the digital clubbing, hypertrophic osteoarthropathy, and arthritis can correspond to the first symptoms of the illness.

Keywords: Osteoarthropathy, primary hypertrophic; Arthritis; Paraneoplastic syndromes

No cotidiano do pneumologista não é freqüente que pacientes com as doenças provavelmente mais comuns, como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou pneumonia, apresentem manifestações reumáticas secundárias a essas entidades. Há algumas exceções como, o câncer broncogênico e a sarcoidose.

O câncer de pulmão é a forma mais letal da doença em todo o mundo. A Sociedade Americana de Câncer (do inglês American Cancer Society, ACS) estima que a neoplasia maligna do pulmão seja responsável por cerca de 160.000 mortes nos Estados Unidos ao longo do ano de 2007, contra as 120.000 mortes de pacientes com câncer cólon-retal, de mama e de próstata. Os tumores malignos de pulmão freqüentemente se associam a manifestações sistêmicas não-metastáticas, também chamadas de síndromes paraneoplásicas.

Síndromes paraneoplásicas com relevância clínica ocorrem em aproximadamente 15% dos portadores de carcinoma broncogênico e são representadas pelo baqueteamento digital, pela OAH, pela fibromatose palmar e pela hipercalemia, produzida tanto pelas metástases ósseas, quanto pela produção de paratormônio, que é comum nos carcinomas epidermóides.

BAQUETEAMENTO DIGITAL

O baqueteamento digital é um dos sinais clínicos mais antigos, descrito pela primeira vez por Hipócrates, ao associá-lo ao empiema pleural. Clinicamente caracteriza-se pelo alargamento, geralmente indolor, do bulbo dos segmentos distais dos dedos devido a aumento do tecido mole. Na grande maioria das vezes, o baqueteamento é simétrico, bilateral e acomete mãos e pés.

Em sua forma completa, é facilmente reconhecível: as unhas, em particular do dedo indicador, tornam-se anormalmente encurvadas no plano longitudinal e no transversal; o ângulo hiponiquial visto de perfil, diminui-se e comumente é acompanhado pelo amolecimento e esponjeamento da base da unha e a superfície superior do dedo terminal torna-se larga e bulbosa⁽¹⁾.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes devem ser feitos com a simples curvatura fisiológica das unhas e com os nódulos de Heberden. Os métodos para quantificação do baqueteamento digital não se tornaram populares.

O Quadro 1 cita as principais doenças relacionadas ao baqueteamento digital.

OSTEOARTROPATIA HIPERTRÓFICA

Ocasionalmente o baqueteamento digital é acompanhado pela osteoartropatia hipertrófica (OAH), uma proliferação anormal da pele e dos tecidos ósseos das extremidades distais do corpo. Há uma forma primária, não relacionada à comorbidade alguma, e uma forma

¹ Doutor, Médico Coordenador da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

² Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Marco Aurelio Scarpinella Bueno – Rua Tomaz Carvalho, 884 – apto. 122 – Paraisópolis – CEP 04006-003 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3559-8712 – e-mail: masb@uninet.com.br

secundária, decorrente de várias situações, entre elas o câncer de pulmão, as infecções pulmonares e os *shunts* cardíacos direito-esquerdos (Quadro1).

Quadro 1. Doenças relacionadas ao baqueteamento digital

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Doenças Respiratórias <ul style="list-style-type: none"> i. Câncer de pulmão (primário ou metastático) ii. Bronquiectasias iii. Fibrose cística iv. Abscesso pulmonar v. Fibrose pulmonar vi. Malformações arteriovenosas pulmonares vii. Empiema pleural viii. Mesotelioma • Doenças cardíacas <ul style="list-style-type: none"> i. Cardiopatias congênitas ii. Endocardite bacteriana subaguda • Doenças gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"> i. Cirrose ii. Retocolite ulcerativa iii. Doença de crohn |
|--|

O tipo histológico de câncer de pulmão mais frequentemente relacionado ao aparecimento da OAH é o adenocarcinoma (e mesmo assim em apenas 5% dos casos), sendo muito rara a descrição em portadores de carcinoma espino-celular. Tumores periféricos relacionam-se mais a OAH, sendo que os sintomas articulares precedem os sinais locais do tumor em aproximadamente 30% dos casos, com intervalo de tempo que pode chegar a dois anos.

Clinicamente, os pacientes com OAH apresentam, além do baqueteamento digital, periostose dos ossos tubulares e sinovites de grandes articulações, que acabam causando dor e limitação articular. Apesar de muito ser escrito sobre o baqueteamento digital, ele está presente em apenas 29% dos pacientes, sendo muito mais comum em mulheres do que em homens⁽²⁾.

Acredita-se que a ativação localizada de fatores de crescimento de fibroblastos, entre eles o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), tenha papel primordial no desenvolvimento do baqueteamento digital e da OAH. Pela freqüente associação com o câncer de pulmão, presume-se que possa haver um *bypass* circulatório desses fatores de crescimento pelo pulmão. Estudos recentes indicam que durante a fragmentação plaquetária fisiológica que ocorre no pulmão, megacariócitos conseguem escapar ilesos, alcançando as extremidades distais do organismo, onde liberariam os fatores de crescimento⁽³⁻⁴⁾.

Outro possível mediador envolvido com a gênese da OAH é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), cujos níveis séricos estão aumentados em pacientes com câncer de pulmão e OAH. De qualquer forma, ocorre uma venodilatação com aumento da pressão hidrostática nas vênulas e capilares, promovendo a tran-

sudação de fluido para dentro do interstício. Em trabalhos envolvendo relatos de casos, a ressecção cirúrgica do tumor ocasiona rápida diminuição nos valores de VEGF e melhora parcial nos achados de OAH⁽⁵⁾.

Devido à importância entre a OAH e o câncer pulmonar, sempre que houver suspeita dessa manifestação reumatológica, deve-se proceder a uma investigação em busca de processos neoplásicos. O mapeamento ósseo parece ser o método mais sensível para detecção das alterações esqueléticas. De uma forma geral, a ressecção cirúrgica do tumor leva a regressão das manifestações clínicas da OAH.

FIBROMATOSE PALMAR OU FASCIÍTE PALMAR

A fibromatose palmar, entidade muito rara, associada a diversas neoplasias malignas, entre elas as de pulmão, leva a uma flexão deformante progressiva dos dedos das mãos. Clinicamente há muitas semelhanças com a fibrose de Dupuytren, se bem que com deformidades bem mais extensas. O tratamento da neoplasia associada geralmente leva a melhora nas alterações palmares⁽⁶⁾.

DOENÇAS REUMATOLÓGICAS E CÂNCER DE PULMÃO

Diversas doenças reumatológicas, entre elas, a dermatomiosite, polimiosite, AR, lupus eritematoso sistêmico e a síndrome de Sjögren, estão associadas a maior incidência de neoplasias malignas, em especial o aparecimento de linfomas e leucemias. A esclerodermia é uma exceção, já que se associa preferencialmente ao câncer de pulmão⁽⁷⁾.

Pacientes com esclerodermia, seja em sua forma cutânea localizada ou em sua forma sistêmica difusa, apresentam risco significativamente maior de desenvolverem câncer de pulmão, essa estimativa é cerca de cinco vezes maior no que para a população normal quando pareada para idade e sexo. A causa para essa associação ainda não está bem estabelecida, pois há controvérsias sobre se a identificação de anticorpos anti-topoisomerase-I (Scl-70) funcionaria como um possível marcador para o desenvolvimento do tumor maligno⁽⁸⁾.

SARCOIDOSE

A sarcoidose é uma doença sistêmica de etiologia desconhecida caracterizada do ponto de vista anátomo-patológico por granulomas não-caseosos nos órgãos acometidos. Ocorre principalmente em adultos jovens e, apesar de poder acometer quaisquer órgãos, se manifesta clinicamente pela presença de adenopatia hilar bilateral ao raio X simples de tórax (geralmente percebido em exame rotineiro), infiltrados pulmonares e lesões em pele e/ou olhos.

A doença músculo esquelética na sarcoidose é descrita com relativa frequência, sendo que entre 4 e 38% dos pacientes com sarcoidose apresentam uma ou mais manifestações músculo esqueléticas que incluem artropatia, lesão óssea, doença muscular e vasculite⁽⁹⁾. Dentre todas essas alterações, a artropatia é a mais frequente, chegando a 25% dos casos.

A artropatia sarcóide aguda pode ocorrer isoladamente ou como integrante da síndrome de Lofgren, caracterizada pela tríade adenopatia hilar, poliartrite aguda e eritema nodoso. Quando isolada, a poliartrite aguda geralmente acomete grandes articulações (principalmente tornozelos e joelhos); e quando presente na síndrome de Lofgren costuma ser autolimitada, desaparecendo em um intervalo de até dois anos⁽¹⁰⁾.

Já a artropatia crônica na sarcoidose pode-se manifestar de diversas formas, tais como, artrite não-deformante com sinovite granulomatosa, deformidades articulares não-erosivas (deformidade de Jaccoud), edema articular adjacente a uma lesão sarcóide do osso, ou ainda, dactilise. As articulações mais acometidas são os tornozelos, joelhos e mãos. A presença de artropatia crônica frequentemente se relaciona à doença parenquimatosa pulmonar e valores elevados de enzima conversora de angiotensina⁽¹¹⁾.

O diagnóstico da artropatia sarcóide é baseado em dados clínicos, radiológicos, de análise do líquido sinovial e, em casos selecionados, de biópsia de sinóvia, o qual revelará a presença de granulomas não-caseosos estéreis. A exclusão de tuberculose ou doença fúngica é sempre mandatória.

É importante lembrar que o baqueteamento digital verdadeiro é extremamente raro na sarcoidose, sendo muitas vezes confundido com o simples espessamento do leito ungueal. Há descrições anedóticas de baqueteamento unilateral ou de periostite localizada sem baqueteamento.

O aparecimento de complicações pulmonares relacionadas a determinadas doenças reumatológicas, como a AR, o lupus eritematoso sistêmico e diversas vasculites, entre elas, a granulomatose de Wegener e a poliangeíte de Churg-Strauss, é muito mais frequente do que as manifestações reumáticas associadas à pneumopatias.

Para informações mais detalhadas sobre essa relação, sugerimos aos leitores que se refiram aos capítulos específicos sobre cada uma dessas doenças reumáticas no decorrer do Suplemento.

DOENÇA PULMONAR ASSOCIADA À ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune sistêmica e progressiva caracterizada por sinovite crôni-

ca simétrica e erosiva. As manifestações não-articulares da AR incluem os nódulos subcutâneos, vasculites e mononeurite múltipla. As alterações pleuro-pulmonares são diversas e muito comuns, apesar de grande parte delas não ter maior significado clínico. O Quadro 2 cita as principais manifestações pulmonares da AR.

Quadro 2. Manifestações pulmonares presentes na artrite reumatóide

- Doença pulmonar reumatóide
 - Que afeta o interstício pulmonar
 - Pneumonite/fibrose relacionada a AR
 - Pneumonite intersticial usual (UIP)
 - Pneumonite intersticial não-específica (NSIP)
 - Pneumonite intersticial linfocítica (LIP)
 - Pneumonite intersticial descamativa (DIP)
 - Pneumonite organizante (PO) ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)
 - Nódulos reumatóides
 - Pneumoconiose reumatóide (síndrome de Caplan)
 - Doença apical fibro-bolhosa
 - Que afeta as vias aéreas
 - Artrite cricoaritenóide com obstrução central de vias aéreas
 - Bronquiolite obliterante (constritiva)
 - Bronquiectasias
 - Pneumonite organizante (PO) ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)
 - Obstrução crônica de pequenas vias aéreas
 - Que afeta a pleura
 - Pleurite
 - Derrame pleural
 - Espessamento pleural
 - Quilotórax
 - Que afeta a parede torácica
 - Imobilidade da caixa torácica
 - Que afeta a circulação pulmonar
 - Hipertensão pulmonar
 - Vasculite
- Doença pulmonar secundária às drogas usadas para o tratamento da artrite reumatóide
 - Causando pneumonite
 - Metotrexate
 - Ouro
 - Causando infecção pulmonar
 - Inibidores de TNF
 - Infliximab
 - Metotrexate
 - Corticoesteróides
- Infecção decorrente da imunossupressão

A real prevalência do acometimento pulmonar em pacientes com AR é difícil de ser determinada, especialmente porque não há homogeneidade entre as populações estudadas. De qualquer forma, acredita-se que as formas que acometam o interstício pulmonar sejam as mais freqüentes, seguidas pela pleurite e pelo derrame pleural⁽¹⁰⁾.

A apresentação clínica da doença intersticial associada a AR é muito similar às outras formas de pneumonias intersticiais idiopáticas, sendo as variantes anátomo-patológicas da pneumonite intersticial usual (UIP) e da pneumonite intersticial não-específica (NSIP) as mais comuns. Outra forma comum de acometimento intersticial pulmonar na AR é a pneumonite organizante (PO), também conhecida como bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), na verdade é uma bronquiolite proliferativa que pode ser idiopática ou estar associada a infecções secundárias ou às drogas usadas no tratamento da AR.

Os pacientes com BOOP queixam-se de tosse, dispnéia, febre, prostração e perda de peso. Ao exame físico é comum o achado de estertores crepitantes. Radiologicamente há infiltrados bilaterais, mais freqüentemente periféricos. Funcionalmente, a espirometria demonstra insuficiência respiratória restritiva, com diminuição da DL_{CO} e hipoxemia. O diagnóstico requer uma biópsia (transbrônquica ou preferencialmente a céu aberto) para demonstração dos *plugs* polipóides de fibroblastos imaturos no interior dos bronquíolos respiratórios.

O tratamento é feito com corticoterapia oral (prednisona em doses iniciais de 1,5 mg/kg por dia) titulada ao longo de quatro a oito semanas, até a dose de manutenção de 0,5 mg/kg por dia por seis semanas. Para pacientes com rápida deterioração do quadro pulmonar preconiza-se o tratamento parenteral com metilprednisolona (125-250 mg *q*id) durante três a cinco dias. Para aqueles pacientes que não toleram corticoterapia, a opção é o uso de um agente citotóxico, como a ciclofosfamida.

A doença pleural, apesar de muito freqüente na AR, é sub-clínica na maior parte dos pacientes. Quanto maior o tempo de evolução da artrite, maior a chance de desenvolvimento de uma pleurite⁽¹²⁾. É mais comum em homens e co-existe com nódulos reumatóides e doença intersticial em 30% dos casos. Quando os sintomas aparecem, são comuns aos de uma pleurite geralmente dor e febre. Todo paciente com AR e derrame pleural deve ser submetido a uma toracocentese diagnóstica a fim de determinar se o líquido é exsudativo (padrão na AR) e, para se excluir um empiema, principalmente nos usuários de corticoterapia. A pleurite associada a AR costuma ser autolimitada e resolver-se espontaneamente após alguns meses. Se a opção for por tratamento medicamentoso, a escolha inicial recai sobre os antiin-

flamatórios não-hormonais e corticóides nos casos refratários.

Outra manifestação respiratória freqüente nos pacientes com AR é a obstrução de vias aéreas. Pacientes do sexo feminino com longa história de AR são grandes candidatas à obstrução de vias aéreas altas. Exames por laringoscopia direta demonstram que ocorrem anormalidades cricoaritenóides (geralmente anquilose das articulações) em até 50% dessas pacientes, apesar de sintomas só ocorrerem na minoria dos casos⁽¹³⁾. Mais comum ainda são as obstruções de pequenas vias aéreas, talvez refletindo a alta prevalência do tabagismo, já que os estudos a respeito não discriminam os portadores de AR fumantes ou não. Tomografias de tórax de alta resolução chegam a demonstrar obstrução de pequenas vias aéreas em até 70% dos portadores de AR, sendo que 35 a 50% desses apresentam obstrução ao fluxo aéreo em uma prova funcional⁽¹⁴⁾.

A bronquiolite obliterante é caracterizada pela constrição progressiva dos bronquíolos membranosos. Descrita inicialmente em pacientes com AR tratados com d-penicilamina, foi diagnosticada posteriormente em indivíduos que recebiam ouro, sulfasalazina, ou mesmo naqueles sem quaisquer dessas drogas⁽¹⁵⁾. É mais comum em mulheres, com fator reumatóide positivo e em associação à síndrome de Sjögren. Geralmente se instala após o início dos sintomas articulares, com dispnéia de rápida instalação e tosse seca. Funcionalmente, os pacientes apresentam uma espirometria com obstrução ao fluxo aéreo, com DL_{CO} normal e hipoxemia. O prognóstico é muito ruim, sendo que a bronquiolite constrictiva com infiltração linfocitária, típica da doença, responde pouquíssimo aos corticóides ou aos agentes citotóxicos.

Os nódulos reumatóides são a única manifestação pulmonar específica da AR. Apesar de prevalência exata desconhecida, há estudos que sugerem até 30% , os nódulos se localizam preferencialmente nos septos interlobulares e têm aspecto anátomo-patológico indistinguível de outros nódulos reumatóides descritos em outros locais. Geralmente são assintomáticos, apesar de algumas complicações já terem sido descritas: derrame pleural, pneumotórax, fistulas aéreas e hemoptise⁽¹⁶⁾.

DOENÇA PULMONAR ASSOCIADA À ESCLERODERMIA

Cerca de 70% dos pacientes portadores de esclerodermia em sua forma sistêmica (ES) apresentará envolvimento pulmonar pela doença que é um acometimento visceral só perdendo para as alterações esofágicas. Os pacientes com doença pulmonar têm prognóstico pior daqueles que não o têm, a ponto da doença intersticial e da hipertensão pulmonar serem as principais causas de morte nesses doentes.

O Quadro 3 cita as principais formas de acometimento pulmonar na ES.

Quadro 3. Manifestações pulmonares presentes na esclerose sistêmica progressiva (ES)

- Que afeta o interstício pulmonar
 - Pneumonite intersticial usual (UIP)
 - Pneumonite intersticial não-específica (NSIP)
 - Pneumonite intersticial linfocítica (LIP)
 - Pneumonite intersticial descamativa (DIP)
- Que afeta a circulação pulmonar
 - Hipertensão arterial pulmonar
- Que afeta a pleura
 - Derrame pleural
 - Pneumotórax
- Câncer de pulmão
- Pneumonia aspirativa
- Bronquiectasias
- Pneumonite por drogas

Não há dúvida de que as doenças intersticiais pulmonares são o principal acometimento respiratório na ES. Entende-se por doenças intersticiais pulmonares um grupo heterogêneo de desordens (UIP, DIP e assim por diante) indistinguíveis de outras formas causadas por exposição ambiental, outras doenças do colágeno ou até idiopáticas.

A prevalência de doença intersticial pulmonar é maior nos pacientes negros, com formas mais graves de acometimento cutâneo e níveis elevados de CPK. Em contrapartida, a presença de anticorpos anticentrômero parece ter efeito protetor⁽¹⁷⁾. Assim, como qualquer doença intersticial, a queixa mais freqüente relatada pelos pacientes é dispnéia aos esforços, seguida por tosse seca. Ao exame físico o achado mais característico é o de estertores crepitantes, descritos como “velcro-símile”, nas bases pulmonares.

Como citada anteriormente, a presença de auto-anticorpos Scl-70 identificam pacientes de alto risco para o desenvolvimento de doença pulmonar, assim como anti-V3RNP, anti Th/To e anti-histona⁽¹⁸⁾. Um exame muito sensível para a detecção precoce de doença pulmonar é o aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio durante o exercício. Enquanto, o raio X simples de tórax é de pouca utilidade para o diagnóstico precoce da doença intersticial, a tomografia (TC) de tórax de alta resolução é fundamental na abordagem desses pacientes.

A TC de tórax é capaz de se correlacionar com bastante propriedade com as alterações anátomo-patológicas vistas após biópsia cirúrgica por vídeo-toracoscopia, sendo a pneumonite intersticial não-específica, a forma mais comum de doença intersticial. Aspectos tomográficos de opacidades em vidro despolido se correlacionam com espécimes de biópsia que mostram predominantemente infiltração celular, enquanto um padrão reticular na TC está associado a um quadro predominantemente de fibrose⁽¹⁹⁾.

Mesmo os pacientes assintomáticos e oligossintomáticos (com raio X de tórax normal) freqüentemente apresentam alterações nas provas funcionais. A espirometria mostra insuficiências respiratórias de padrão restritivo (com redução proporcional do VEF₁ e da CVF) e redução da capacidade pulmonar total, capacidade residual funcional e do volume residual. É importante salientar que, espirometria normal e volumes pulmonares normais não excluem um acometimento intersticial precoce na ES. A alteração funcional mais precoce é a redução na capacidade de difusão do CO (DL_{CO}), que está presente em mais de 70% dos pacientes e que se correlaciona diretamente com o prognóstico⁽²⁰⁾.

Como a doença intersticial na ES é indistinguível de outras formas de fibrose pulmonar, muito se tem progredido na tentativa de se isolar marcadores humorais para o diagnóstico e seguimento da doença. Níveis de KL-6, uma glicoproteína isolada de pneumócitos-II e de macrófagos alveolares está elevada em pacientes com doença intersticial⁽²¹⁾, da mesma forma que se estuda o papel das proteínas A e D do surfactante pulmonar, presentes em valores bem maiores nos doentes com ES e fibrose pulmonar⁽²²⁾.

Outra alteração pulmonar muito freqüente na ES é a hipertensão arterial pulmonar (HAP), indistinguível de sua forma primária (idiopática), e que é uma complicação fatal da doença. A HAP é definida como uma elevação da pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg em repouso ou acima de 30 mmHg durante o exercício. Dependendo do método diagnóstico usado, a prevalência da HAP varia entre 7 e 50% dos pacientes⁽²³⁾, sendo maior com o uso do ecocardiograma e menor por meio do cateterismo das câmaras direitas. Em geral, a HAP permanece subclínica até as fases mais avançadas da doença.

Clinicamente a principal queixa é de dispnéia aos esforços, sendo que nas formas mais avançadas, os pacientes podem referir angina e pré-síncope. Escreve-se muito sobre o pulso venoso jugular, a hiperfonese de segunda bulha em foco pulmonar e o sopro tricúspide, mas tais achados só são aparentes quando a doença está bem adiantada. O mesmo se aplica para o aumento do tronco pulmonar e a oligoemia periférica no raio X de tórax, denotando atenuação dos vasos pulmonares. Por outro lado, pode-se suspeitar da presença de HA, se os testes de função pulmonar registrarem redução significativa da DL_{CO} (abaixo de 65% do previsto) na ausência de outras alterações espirométricas.

O ecocardiograma é o método mais comum para triagem de HAP em portadores de ES, apesar da cate-terização das câmaras direitas ainda ser o padrão-ouro para a identificação e a avaliação da HA. É possível se estimar a pressão na artéria pulmonar (PAP) sempre que houver regurgitação tricúspide, apesar de tanto a

sensibilidade quanto a especificidade serem influenciadas pelo limiar pressórico escolhido para se distinguir o valor normal da hipertensão. Um gradiente ecocardiográfico tricúspide ≥ 45 mmHg está associado a uma sensibilidade de 47% e a uma especificidade de 97%⁽²⁴⁾.

Até o momento, não há métodos laboratoriais capazes de triar pacientes com ES e HAP. De futuro promissor parece ser a detecção do BNP (peptídeo natriurético cerebral) e do NT-proBNP (fração N-terminal do precursor do BNP), já utilizados na condução de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Aparentemente a sensibilidade e a especificidade do BNP alcançam 90% em portadores de HAP, havendo correlação entre os níveis de NT-proBNP e o gradiente tricúspide, a pressão arterial média da artéria pulmonar, a resistência vascular pulmonar e a sobrevida⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Manifestações pulmonares mais raras na ES incluem o derrame pleural (menos de 10% dos pacientes), pneumotórax espontâneo por ruptura de um pequeno *bleb* subpleural, broncoaspiração em decorrência de alterações de motilidade esofágica e a maior incidência de câncer de pulmão.

DOENÇA PULMONAR ASSOCIADA AO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

É muito freqüente que em algum momento de sua evolução, pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico (LES) apresentem sinais de envolvimento pulmonar, sendo bastante comum que os primeiros sintomas diagnosticados desta colagenose sejam tosse, dispnéia ou dor pleurítica⁽²⁷⁾. O Quadro 4 relaciona os principais acometimentos respiratórios no LES.

Quadro 4. Manifestações pulmonares presentes no lupus eritematoso sistêmico (LES)

- Dor pleurítica
- Infecção de vias aéreas superiores
- Pneumonite aguda
- Pneumonite crônica
- Hipertensão pulmonar
- Hemorragia alveolar
- *Shrinking Lung Syndrome*
- Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)
- Síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS)
- Síndrome antifosfolípide

A dor pleurítica ocorre em cerca de metade dos pacientes com *lupus*, podendo ser simplesmente de origem ósteo-músculo-articular (miosites, costochondrites) ou então corresponder à própria inflamação da pleura, mesmo que não apareça o atrito pleural à ausculta pulmonar ou o derrame pleural no raio X de tórax.

Em um estudo freqüentemente citado sobre este assunto⁽²⁸⁾, foi possível averiguar que apenas 20% dos pacientes lúpicos que se queixam de dor pleurítica apresentam derrame pleural, geralmente pequeno a moderado, que podem eventualmente possam eventualmente ser bilaterais. Classicamente, o derrame pleural lúpico é um exsudato, com celularidade baixa (sem predomínio de linfomononucleares ou de polimorfonucleares), DHL muito elevado e glicose pouco diminuída. A presença de FAN no líquido pleural não é patognomônica e não deve ser feita rotineiramente. Em geral, recomenda-se o uso de antiinflamatórios não-hormonais para o manejo desses casos.

A pneumonite aguda é relativamente incomum no LES, ocorrendo em apenas 10% dos casos⁽²⁹⁾. É caracterizado clinicamente por febre, tosse, dispnéia, hemópticos eventuais, infiltrados interstício-alveolares predominantemente basais, hipoxemia e derrame pleural em metade dos casos. Anátomo-patologicamente trata-se de um quadro de dano alveolar difuso (DAD), isto é, infiltrado alveolar agudo, hemorragia e edema alveolar com formação de membrana hialina e depósitos de complemento e imunoglobulinas.

O prognóstico da pneumonite lúpica aguda é muito ruim, com mortalidade de 50% dos pacientes. As recomendações terapêuticas baseiam-se fundamentalmente em descrições de casos e relatos de séries e advogam corticoterapia em doses de até 1,5 mg/kg por três dias como a opção terapêutica inicial. Não havendo melhora dos sintomas, a opção é a pulsoterapia com corticosteróides, havendo também pouca experiência com imunossuppressores.

A pneumonite lúpica crônica comporta-se como uma fibrose pulmonar. É mais prevalente em doentes que sofrem de LES há muitos anos e aparentemente têm relação com anticorpos anti-Ro⁽³⁰⁾. A queixa mais freqüente é tosse seca, seguida de dispnéia e dor pleurítica recorrente. A evolução diagnóstica segue como de qualquer forma de fibrose pulmonar e o tratamento com corticoterapia ou agentes imunossuppressores deve ser baseado no grau de inflamação/fibrose detectado na TC de tórax e em uma eventual biópsia pulmonar a céu aberto.

Em alguns pacientes com LES é descrito um quadro muito peculiar caracterizado por dispnéia, dor pleurítica persistente, diminuição progressiva dos volumes pulmonares e ausência de fibrose intersticial ou de doença pleural na TC de tórax. A esse quadro dá-se o nome de *shrinking lung syndrome*, podendo ser traduzido como síndrome do pulmão encolhido. As teorias mais aceitas, as quais ainda são de fisiopatologia desconhecida, recaem sobre uma eventual miosite diafragmática que resulta na elevação de ambas as cúpulas e comprometimento da função pulmonar⁽³¹⁾.

DOENÇA PULMONAR ASSOCIADA À DERMATOMIOSITE/POLIMIOSITE

A dermatomiosite (DM) e a polimiosite (PM) são classificadas como miopatias inflamatórias idiopáticas. O acometimento pulmonar nessas doenças geralmente se manifesta como doença intersticial, fraqueza dos músculos respiratórios, pneumonite induzida por drogas e infecção.

A doença intersticial nessa população de pacientes chega a atingir 40% dos doentes e parece ser igualmente freqüente tanto na DM, quanto na PM, apesar do prognóstico e da resposta terapêutica ser pior naquela que nesta doença⁽³²⁾. Do ponto de vista anátomopatológico é indistinguível de outras formas de doença intersticial, já tendo sido descritos diversos padrões: NSIP (a mais freqüente), UIP, BOOP e dano alveolar difuso.

Tipicamente, os pacientes se queixam de dispnéia e tosse seca. É freqüente a associação com miosite, poliartrite inflamatória e fenômeno de Reynaud, sendo mais comum a presença de auto-anticorpos anti-Jo. O acometimento intersticial pode preceder ao diagnóstico da DM/PM em meses ou anos. Pacientes jovens, com predomínio da polimiosite sobre a dermatomiosite, com níveis altos de CPK e, com evidências de inflamação pulmonar à biópsia costumam responder bem favoravelmente ao tratamento, que geralmente envolve corticoterapia associada a uma droga específica para a miosite, seja azatioprina, seja o metotrexate.

A fraqueza dos músculos respiratórios ocorre em 4 a 8% dos pacientes com DM/PM e é comumente vista em casos extremos de fraqueza muscular. Já foram descritas alterações inflamatórias no diafragma, nos músculos intercostais e na musculatura acessória⁽³²⁾. A depender do acometimento muscular, os pacientes podem apresentar somente dispnéia, ou então evoluir para atelectasias pulmonares e franca insuficiência respiratória hipercápnica. Os fatores de risco para tal condição são: valores de capacidade vital forçada < 55% do previsto e valores de PI_{Max} < 30% do normal⁽³³⁾.

DOENÇAS REUMATOLÓGICAS E A CAIXA TORÁCICA

A caixa torácica é parte essencial do sistema respiratório e quaisquer doenças reumatológicas que afetem uma ou mais de suas estruturas (vértebras, arcos costais, músculos respiratórios e nervos) podem comprometer a função pulmonar. Além das deformidades torácicas mais freqüentes (*pectus excavatum* e cifoescoliose), a espondilite anquilosante (EA) acaba sendo a doença reumatológica que mais comumente altera a função respiratória.

A EA é uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações do esqueleto axial, resultando em fibro-

se e ossificação das estruturas ligamentosas da espinha, das articulações sacro-ilíacas e da caixa torácica. A apresentação clínica clássica é a de indivíduo HLA-B27 positivo com queixas de lombalgia crônica e limitação de movimento, além de achados de sacroileíte bilateral no raio X de quadril. As manifestações extra-articulares mais comuns são as oculares (uveíte anterior em 25% dos casos) e doença cardiovascular afetando a aorta em 15% dos pacientes⁽³⁴⁾.

O acometimento pleuro-pulmonar na EA não é freqüente, ocorrendo em cerca de 2% dos casos, geralmente como restrição de caixa torácica ou doença apical fibrosante⁽³⁴⁾. Já foram descritas formas raras de lesão da cartilagem crico-aritenóide com obstrução de via aérea superior. A restrição torácica acontece pela inflamação das articulações costovertebrais com subsequente entesopatia da sínfise manúbrio-esternal e das articulações esterno-claviculares⁽³⁵⁾. Apesar de tudo, a insuficiência respiratória restritiva costuma ser leve, pela compensação diafragmática, havendo pouca queixa de dispnéia em repouso e raramente intolerância ao exercício.

Se o comprometimento da caixa torácica é incomum, a doença apical fibro-bolhosa é mais rara ainda, acometendo menos de 1% dos portadores de EA. De fisiopatologia pouco esclarecida, acredita-se que seja multifatorial, sendo representada por doença inflamatória intersticial, broncoaspirações repetidas por provável disfunção esofágica (com diminuição do *clearance* de secreções) e diminuição da ventilação por possível alteração do parênquima apical).

REFERÊNCIAS

1. Szidon JP, Fishman AP. Abordagem do paciente pulmonar com sinais e sintomas respiratórios. In: Fishman AP. Diagnóstico das doenças pulmonares. 2ª ed. Manole; 1992. p.331-4.
2. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. Chest. 1998;114(6):1535-7.
3. Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Eur J Clin Invest. 1993;23(6):330-8.
4. Pedersen NT. Occurrence of megakaryocytes in various vessels and their retention in the pulmonary capillaries in man. Scand J Haematol. 1978;21(5):369-75.
5. Olán F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Ruiz V, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. J Rheumatol. 2004;31(3):614-6.
6. Alexandroff AB, Hazleman BL, Matthewson M, Black CM, Rytina E, Crawford R, et al. Woody hands. Lancet. 2003;361(9366):1344.
7. Seda H, Alarcón GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. Curr Opin Rheumatol. 1995;7(1):48-53.
8. Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, Charron C, Daniels L, Greenberg B. Association of anti-topoisomerase I with cancer. Arthritis Rheum. 1992;35(6):724.
9. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(1):51-5.

10. Pennec Y, Youinou P, Le Goff P, Boles JM, Le Menn G. Comparison of the manifestations of acute sarcoid arthritis with and without erythema nodosum. Immunopathogenic significance. *Scand J Rheumatol.* 1982;11(1):13-6.
11. Sequeira W, Stinar D. Serum angiotensin-converting enzyme levels in sarcoid arthritis. *Arch Intern Med.* 1986;146(1):125-7.
12. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47.
13. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993;7(1):1-16.
14. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 1968;47(6):501-20.
15. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1658-65.
16. Schwarz MI, Lynch DA, Tuder R. Bronchiolitis obliterans: the lone manifestation of rheumatoid arthritis? *Eur Respir J.* 1994;7(4):817-20.
17. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(5):770-7.
18. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):318-26.
19. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42.
20. Müller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part 1. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(5):1206-15.
21. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581-6.
22. Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1164-70.
23. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):258-63.
24. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3698-700.
25. Fischer A, Misumi S, Curran-Everett D, Meehan RT, Ulrich SK, Swigris JJ, et al. Pericardial abnormalities predict the presence of echocardiographically defined pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Chest.* 2007;131(4):988-92.
26. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27(12):1485-94.
27. Silberstein SL, Barland P, Grayzel AI, Koerner SK. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence classification and correlation with other organ involvement. *J Rheumatol.* 1980;7(2):187-95.
28. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20(1):159-93.
29. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging.* 1992(2):1-18.
30. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum.* 1988;31(4):545-8.
31. Hardy K, Herry I, Attali V, Cadranet J, Similowski T. Bilateral phrenic paralysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Chest.* 2001;119(4):1274-7.
32. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32(1):58-64.
33. Astudillo LM, Carreiro M, Sailler L, Dingremont CF, Arlet PM. Hypercapnic coma due to diaphragmatic involvement in a patient with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4):456-8.
34. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(10):641-9.
35. Calin A. Ankylosing spondylitis. *Clin Rheum Dis.* 1985;11(1):41-60.