

Artigo de Revisão

MANIFESTAÇÕES PULMONARES DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Andreia Sofia Inês Ferreira¹

¹Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Endereço: andreiasiferreira@gmail.com, Coimbra, Portugal.

Abril de 2011

Tutora: Dr^a. Sara Freitas

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a Sara Freitas pela ajuda prestada na escolha do tema e na realização deste trabalho.

Agradeço também à minha família e amigos pelo apoio incondicional que sempre demonstraram.

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Lista de Abreviaturas	4
Introdução	5
Desenvolvimento	11
1. Envolvimento do parênquima	12
1.1. Pneumonite lúpica aguda	12
1.2. Pneumonite intersticial crônica	18
2. Envolvimento da pleura	26
3. Envolvimento vascular	
3.1. Hemorragia alveolar difusa	30
3.2. Hipertensão arterial pulmonar	40
3.3. Hipoxémia aguda reversível	51
3.4. Doença tromboembólica	52
4. Envolvimento diafragmático	
4.1. <i>Shrinking Lung Syndrome</i>	54
5. Envolvimento das vias aéreas	56
6. Outros distúrbios	
6.1. Infecções	58
6.2. Reações a fármacos	60
6.3. SDRA	61
Conclusões	62
Referências Bibliográficas	64

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença auto-imune que afecta mais frequentemente as mulheres em idade fértil, caracterizada por alterações imunológicas e envolvimento multissistémico, podendo afectar praticamente todos os órgãos e sistemas. O envolvimento pulmonar ocorre em mais de metade dos pacientes, podendo ser a primeira manifestação ou surgir mais tardiamente na evolução da doença. Todos os componentes do sistema respiratório podem ser afectados - pleura, parênquima, vias aéreas, vasculatura pulmonar e músculos respiratórios - contribuindo para a morbilidade e mortalidade da doença. De facto, e apesar de não ser a maior causa de morte no Lúpus Eritematoso Sistémico, a doença pulmonar é um indicador do prognóstico global.

As manifestações do Lúpus Eritematoso Sistémico clássicas são geralmente pesquisadas e detectadas precocemente, o mesmo não acontecendo com o envolvimento pulmonar, que apesar de ser relativamente frequente é geralmente subtil numa fase precoce, escapando à detecção.

O envolvimento pleural é a manifestação pulmonar mais frequente, com uma prevalência de 30-60%. No entanto são algumas das manifestações menos frequentes que são mais devastadoras, como a hemorragia pulmonar que apresenta uma taxa de mortalidade de 50-90%. O desenvolvimento de novas terapêuticas dirigidas a manifestações específicas fez com que a taxa de mortalidade diminuísse, no entanto algumas dessas novas medidas podem aumentar o risco de desenvolver infecções ou outras complicações.

Este trabalho revê, assim, a prevalência, clínica, imagiologia, histopatologia, tratamento e prognóstico das diversas manifestações pulmonares do Lúpus Eritematoso Sistémico.

Palavras-Chave

Lúpus Eritematoso Sistêmico. Envolvimento pulmonar. Tratamento. Prognóstico. Pleurite.
Hemorragia pulmonar.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease that affects more frequently women of childbearing age, characterized by immunologic abnormalities and multisystemic involvement, which may affect almost any organ or system. Pulmonary involvement occurs in more than half of the patients and it can be the first manifestation or appear later in the progression of the disease. Any part of the respiratory system can be affected – pleura, parenchyma, airways, pulmonary vasculature and respiratory muscles - contributing to the morbidity and mortality. In fact, despite not being the biggest cause of death in systemic lupus erythematosus, pulmonary disease is an indicator of overall prognosis.

The classical manifestations of lupus erythematosus are usually studied and detected early, but this does not happen with pulmonary involvement, which despite being relatively common is usually subtle at an early stage, thus escaping detection.

Pleural involvement is the most common pulmonary manifestation, with a prevalence of 30-60%. However some of the less frequent manifestations are the most devastating, such as pulmonary hemorrhage that has a mortality rate of 50-90%. The development of new therapies targeted at specific manifestations led to the decrease of the mortality rate, however some of these may increase the risk of developing infections or other complications.

So, this paper reviews the prevalence, clinical, imaging, histopathology, treatment and prognosis of the various pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus. Pulmonary involvement. Treatment. Prognosis. Pleuritis. Pulmonary hemorrhage.

Lista de Abreviaturas

- LES**- Lúpus Eritematoso Sistêmico
- TCAR**- Tomografia Computorizada de Alta Resolução
- PFV**- Provas de Função Ventilatória
- D_LCO**- Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
- FR**- Fenómeno de Raynaud
- SAF**- Síndrome anti-fosfolipídico
- PLA**- Pneumonite lúpica aguda
- LBA**- Lavagem bronco-alveolar
- TC**- Tomografia Computorizada
- Ac AF**- Anticorpos antifosfolipídicos
- Ig**- Imunoglobulina
- ADN**- ácido desoxirribonucleico
- Ac**- anticorpo
- Ag**- antigénio
- HA**- Hemorragia alveolar
- DID**- Doença intersticial difusa
- PIC**- Pneumonite intersticial crónica
- SDRA**- Síndrome da Dificuldade Respiratória do Adulto
- PAP**- Pressão arterial pulmonar
- RMN**- Ressonância Magnética
- HAP**- Hipertensão arterial pulmonar
- DMTC**- Doenças mistas do tecido conjuntivo
- VIH**- vírus da imunodeficiência humana
- SLS**- *Shrinking Lung Syndrome*
- CMV**- Citomegalovírus
- TB**- Tuberculose

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma síndrome clínica com uma etiologia complexa e multifactorial, caracterizada por distúrbios nos mecanismos imunológicos^{1,2} e envolvimento multissistémico^{1,2,3,4,5}. O dano e disfunção dos tecidos é mediado por formação de auto-anticorpos que podem causar citotoxicidade directa ou conduzir a lesão visceral por deposição de imunocomplexos.⁶

O LES afecta predominantemente as mulheres em idade fértil⁶, numa razão mulheres:homens de 6-10:1⁷. Quando é diagnosticado após os 49 anos, esta razão é menor, há menos actividade da doença, mas mais dano orgânico acumulado, uma maior incidência de serosite, envolvimento pulmonar e neurológico e uma maior mortalidade.²

Têm também sido descritas diferenças étnicas na sua expressão clínica, sendo mais frequente e grave nas mulheres negras e asiáticas⁶, assim como na produção de auto-anticorpos: um estudo feito com 222 afro-americanos e 300 latino-americanos mostrou que os primeiros apresentavam uma maior frequência de anticorpos anti-Ro, anti-Sm e anti-SNP, mas a associação entre essas diferenças na produção de auto-anticorpos e o dano no LES não foi ainda bem esclarecido.⁸

Histologicamente, o LES é caracterizado pela combinação de inflamação e fibrose, e o seu fenótipo clínico depende da contribuição relativa de cada uma delas e dos órgãos afectados². Envolve maioritariamente a pele, articulações, rins, pulmões, coração, sistema nervoso central e sistema hematopoiético³.

O reconhecimento do envolvimento pulmonar do LES remonta a 1904, altura em que Sir William Osler descreveu o caso de uma mulher de 24 anos com consolidação pulmonar

bilateral e hemoptises associados a rash cutâneo, anemia e nefrite⁹. A partir daí várias manifestações pulmonares foram descritas, com incidência variável³, sendo que estas podem ser a única manifestação da doença ou podem estar presentes concomitantemente ao envolvimento de outros sistemas.¹⁰ Apesar da sépsis (28%) e doença renal (20%) serem as maiores causas de morte no LES, a doença pulmonar é a manifestação predominante da doença e um indicador primário do prognóstico global.¹¹ O envolvimento pulmonar pode também ser a primeira manifestação do LES¹⁰. Num estudo retrospectivo que relatou a ocorrência de doença cardiopulmonar num grupo de 29 crianças, 8 delas (28%) tiveram complicações respiratórias, sendo que 6 apresentavam compromisso respiratório à altura do diagnóstico de LES.¹²

O envolvimento torácico ocorre mais frequentemente no LES do que em qualquer outra doença do tecido conjuntivo¹¹, sendo que há autores que sugerem que o envolvimento pulmonar ocorre em mais de 50% dos pacientes durante o curso da doença^{11,13,14}, contribuindo para a sua morbidade e mortalidade^{9,12}. Um estudo analisou as autópsias de 90 doentes com LES, tendo detectado envolvimento pleuropulmonar em 97,8% das autópsias.¹⁵ Este mesmo estudo concluiu que o tipo e frequência de manifestações pulmonares não se modificou consideravelmente nos últimos 10 anos, apesar da taxa de sobrevivência ter aumentado. No entanto, um estudo prospectivo concluiu que durante a doença, ocorreram manifestações pulmonares em 7% e doença pleural em 36% dos casos¹¹. De facto, a prevalência de doença pleuropulmonar no LES varia muito, de 20-90%, dependendo dos métodos de diagnóstico e dos critérios usados para definir a presença de envolvimento pulmonar^{9,15}, se só os pacientes sintomáticos foram incluídos ou se foram realizados testes de função pulmonar, estudos imagiológicos e exames histológicos.⁹

Todos os componentes do sistema respiratório podem ser afectados, incluindo a pleura, parênquima pulmonar, vias aéreas, vasculatura pulmonar e músculos

respiratórios^{1,2,10,16}, independentemente ou simultaneamente², sendo algumas das manifestações pulmonares do LES subtis e até subclínicas^{17,18} e outras potencialmente catastróficas, como a hipertensão pulmonar, pneumonite aguda e hemorragia alveolar.^{10,12} De facto, as manifestações de LES clássicas e frequentes são geralmente detectadas e avaliadas rotineiramente, e o envolvimento pulmonar precoce, embora não seja muito raro, é geralmente subclínico escapando à detecção.¹

As manifestações pulmonares do LES são geralmente diagnosticadas com recurso a provas de função ventilatória (PFV), radiografia do tórax e Tomografia Computorizada (TC), tendo vindo a ser registada uma superioridade desta na capacidade de diagnóstico.¹⁹ Um estudo que tinha a avaliação dos padrões e incidência do envolvimento pulmonar no LES como um dos objectivos, revelou que em 38 pacientes estudados, 9 (23,68%) tinham sintomas respiratórios, 21 (55,26%) tinham alterações na Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR), 11 (28,95%) tinham PFV alteradas e 7 (18,42%) tinham alterações na radiografia de tórax.³

As PFV são extremamente importantes na avaliação de doença pulmonar.¹ A redução da Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (D_LCO), embora seja um achado inespecífico, é a alteração funcional mais frequentemente encontrada em pacientes assintomáticos com LES², com ou sem defeito restritivo ventilatório concomitante^{2,20}, sendo que aparentemente não há correlação entre a diminuição da D_LCO e a actividade do LES.⁵ Num estudo retrospectivo com 110 pacientes com LES activo, a D_LCO estava comprometida em 47% dos pacientes e foi encontrado um padrão restritivo em 8%. Uma redução da D_LCO foi frequentemente encontrada mesmo em pacientes sem padrão restritivo ou qualquer alteração clínica respiratória (39%). Neste estudo, a diminuição da D_LCO correlacionou-se com o Fenómeno de Raynaud (FR) e com a presença de anticorpos anti-RNP, mas não com a actividade da doença.²¹

Há mais de 40 anos, Huang *et al.* estudaram 28 pacientes com LES com o objectivo de relacionar alterações nestes com a presença ou ausência de sintomas e achados radiológicos. As alterações verificadas no volume pulmonar eram características de um padrão restritivo; 78,5% tinha uma capacidade vital forçada reduzida, e a capacidade pulmonar total estava diminuída em 50%. O maior grau de restrição foi encontrado em pacientes com história prévia de envolvimento pleural. A D_LCO estava baixa em 16 pacientes, sendo que as maiores alterações foram encontradas nos pacientes com uma história prévia de pneumonite. A quantidade de disfunção respiratória não estava relacionada com a duração do LES.²² Num estudo com 57 pacientes com LES, Groen *et al.* chegaram à conclusão que apenas cerca de 40% tinha função pulmonar normal.²³ Já Andonopoulos *et al.* compararam 70 pacientes não-fumadores com LES com um grupo-controlo de não-fumadores, tendo descoberto que a alteração funcional mais frequente era a redução da D_LCO , geralmente subclínica, e estando esta alteração ausente no grupo-controlo.²⁰ No entanto, num estudo com 12 pacientes com LES e sintomas pulmonares persistentes (predominantemente dispneia e dor pleurítica), Jonsson *et al.* descobriram uma baixa frequência de alterações na função pulmonar, o que pode estar relacionado com a reversibilidade do dano pulmonar, após um período de doença activa.²⁴

Assim sendo, o envolvimento pulmonar está presente num número significativo de pacientes com LES, muitas vezes assintomáticos, com radiografias e provas de função ventilatória normais sendo que, nestes casos, a detecção deste envolvimento pode ser feito através da TC do tórax de alta resolução (TCAR).³ A radiografia do tórax é importante como teste de triagem e ferramenta diagnóstica¹; já a TCAR melhora a visualização de pequenas estruturas parenquimatosas, permitindo a avaliação e classificação da gravidade da doença pulmonar infiltrativa difusa.¹

Ainda assim, uma informação mais directa, obtida por broncofibroscopia pode ser necessária¹; no entanto, devido à natureza invasiva deste método, técnicas não-invasivas têm sido desenvolvidas, nomeadamente a avaliação da expectoração induzida.¹ Esta é induzida pela inalação de solução salina hipertónica e contém menos células, uma percentagem mais baixa de macrófagos e linfócitos, e uma maior percentagem de neutrófilos.¹ Estas diferenças podem estar relacionadas com as diferenças de células com profundidades desiguais: a expectoração deriva das vias aéreas centrais, enquanto que as amostras de Lavagem broncoalveolar (LBA) derivam de vias aéreas mais periféricas.¹

Desta forma, técnicas não-invasivas como as PFV, expectoração induzida e ecocardiografia devem ser usados para diagnóstico precoce e seguimento.¹

Vários estudos analisaram o prognóstico que as manifestações pulmonares impõem aos pacientes com LES, principalmente em termos de mortalidade^{10,12,25}, no entanto, como a sobrevivência dos pacientes com LES aumentou nas últimas décadas²⁶, outras medidas de prognóstico a longo termo são necessárias¹⁴. O dano orgânico cumulativo é agora uma medida de prognóstico aceite.¹⁴ O *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index* foi desenvolvido e validado para esse propósito, sendo actualmente a ferramenta usada para avaliar o dano cumulativo e irreversível, independentemente da sua causa, em doze sistemas orgânicos diferentes, entre os quais o pulmonar.²⁶ Um estudo longitudinal que examinou os factores de risco associados à ocorrência de dano pulmonar, usando um coorte de 626 pacientes com LES, descobriu que 46 (7,3%) deles desenvolveu este tipo de dano, e que um envolvimento pulmonar prévio com pneumonite e a presença de Ac. anti-RNP estavam associados a um tempo de desenvolvimento de dano pulmonar permanente mais curto, enquanto que a fotossensibilidade e úlceras orais estavam associadas a tempo de desenvolvimento mais longo.¹⁴ Há no entanto outros estudos, com valores de dano pulmonar diferentes^{27,28}, possivelmente devido a

diferenças na composição étnica dos pacientes estudados, na gravidade da doença, no método de determinação e duração do seguimento.¹⁴

Muitas das manifestações pulmonares características do LES são também encontradas na Síndrome antifosfolipídica (SAF) primária e secundária, apesar de terem mecanismos patogénicos diferentes.^{1,16} De facto, o LES e a SAF muitas vezes coexistem, podendo envolver múltiplos sistemas e órgãos.⁵ McClain *et al.*, assim como Ruiz-Iratorza *et al.*, mostraram que a presença de Anticorpos Antifosfolipídicos (Ac AF) é precursora de dano mais precoce e severo em pacientes com LES.^{29,30} Num estudo, Laskin *et al.* concluíram que a presença de LES com SAF aumenta a morbidade e mortalidade.³¹ Um estudo, de 33 pacientes com LES e 9 com SAF primária sem sintomas cardiorespiratórios, encontrou uma maior prevalência de alterações na D_LCO nos doentes com LES; no entanto, a D_LCO média mais baixa foi encontrada nos pacientes que tinham LES e SAF (n=11).¹

Anteriormente ao uso de terapêutica imunossupressora agressiva, o envolvimento pulmonar no LES estava associado a uma mortalidade de 40% aos 5 anos.⁹ Com o desenvolvimento de técnicas de identificação de envolvimento pulmonar e novas terapêuticas dirigidas a manifestações específicas de doença pulmonar, a probabilidade de sobrevivência aumentou⁹; no entanto, estas novas terapêuticas podem aumentar o risco de infecção e outras complicações.⁹

Desenvolvimento

Todos os componentes do sistema respiratório podem ser afectados pelo LES (tabela

1):

Tabela1: Manifestações pulmonares do Lúpus Eritematoso Sistémico.

Envolvimento do parênquima	Pneumonite lúpica aguda Doença pulmonar intersticial crónica
Envolvimento da pleura	Pleurite
Envolvimento vascular	Hemorragia alveolar Hipertensão arterial pulmonar Hipoxémia aguda reversível Doença tromboembólica
Envolvimento diafragmático	<i>Shrinking Lung Syndrome</i>
Envolvimento das vias aéreas	
Outros	

1. Envolvimento do parênquima

O LES afecta o parênquima pulmonar como um processo agudo ou crónico.

1.1. Pneumonite lúpica aguda

A pneumonite lúpica aguda (PLA) é uma manifestação clínica incomum do LES cuja prevalência na literatura varia entre 0-14%^{1,10,11,14,32,33}, sendo a manifestação de apresentação da doença em metade dos casos.^{9,10,33} No entanto, num estudo com 513 pacientes que foram seguidos durante 8 anos, nenhum deles desenvolveu PLA.¹⁰ Também um estudo que analisou 90 autópsias de doentes com lúpus não encontrou nenhum doente com manifestações histopatológicas típicas da PLA, mas esta ausência não exclui a possibilidade de presença de pneumonite, pois esta pode ser um processo reversível.¹⁵ Por outro lado, um estudo testemunhou uma frequência inesperadamente alta de PLA (25, 4%).³⁴ Desta forma, a prevalência exacta desta manifestação do LES é difícil de determinar, pois a literatura é limitada a estudos de caso e estudos retrospectivos com pequenas séries de pacientes.¹⁰ A maioria dos pacientes que desenvolve PLA são jovens e têm uma história de LES relativamente recente.¹⁰

A apresentação clínica é inespecífica.⁹ Manifesta-se pelo início súbito de febre^{1,9,10,11,32,33,34}, tosse com produção mínima de expectoração e que pode ser acompanhada por hemoptises^{1,9,10,11,32,33,34}, dor pleurítica^{9,10,11,32,33,34}, dispneia^{1,9,10,11,32,33,34} e sinais de hipoxémia^{11,32,33}, como cianose ou taquipneia.¹⁰ À auscultação pulmonar, ouvem-se ferveores nas bases pulmonares.^{10,32} Frequentemente a PLA ocorre em associação com envolvimento multissistémico, incluindo nefrite, artrite e serosite.⁹ Ocasionalmente há uma deterioração

clínica rápida, com progressão para insuficiência respiratória aguda, que necessita de ventilação mecânica⁹, e na gravidez pode ocorrer PLA fulminante.¹⁰ Trata-se assim de um processo pneumônico febril abrupto sem etiologia infecciosa.¹¹

A gasometria revela hipoxémia^{9,10} com hipocápnia⁹.

Na radiografia do tórax podemos encontrar alterações extensas²: infiltrado pulmonar predominantemente nos campos pulmonares inferiores^{1,9,11,32}, uni ou bilateralmente^{9,33}, com aparência em vidro fosco⁹, atelectasias focais¹¹, elevação de ambos os hemidiafragmas¹¹ e coexistência de efusão pleural em metade dos casos^{10,11,32,33}. A radiografia do tórax (figura 1) pode também mostrar opacidades nodulares.¹⁰ Os sintomas e os achados físicos podem progredir tão rapidamente que há uma falta de correlação com os achados radiográficos.⁹ Kawasaki *et al.* descreveram uma paciente de 24 anos, com LES, cuja apresentação inicial foi febre, tosse seca e artralgia há 1 mês; uma radiografia do tórax e TC torácica revelaram múltiplos nódulos bilateralmente e infiltrado difuso nos campos pulmonares inferiores.³⁵



Figura 1: Pneumonite lúpica aguda num paciente de 45 anos. *Adaptado de Keane MP and Lynch JP (2000)*³⁶

Raramente, a radiografia de tórax inicial pode ser normal; no entanto, a TC do tórax deve revelar as lesões subjacentes.³⁷ De facto, a TC, cintigrafia com gálio 67 e a LBA estão alterados.³² Na TC pode observar-se alveolite (aparência em vidro despolido)⁹ ou fibrose

(aparência em favo de mel). 7 pacientes, num grupo de 19, apresentavam aumento da captação de gálio na cintigrafia.³² Nesse mesmo grupo, a análise do fluido de LBA foi normal em 5 pacientes, mas mostrou linfocitose ou granulocitose em 7 e 6 pacientes, respectivamente. Susano *et al.* relataram que um paciente com LES que apresentava um quadro de dispneia, dor pleurítica com evolução de duas semanas, e radiografia e TC normais, tinha uma biópsia pulmonar transbrônquica que mostrava alterações de alveolite aguda com áreas focais de pneumonite, hemorragia alveolar e capilarite. 5 dias depois repetiram TC que já mostrava infiltrados intersticiais alveolares.³⁷

Os achados histológicos são inespecíficos⁹, não sendo diagnósticos nem patognomônicos^{10,11}: verifica-se lesão aguda das paredes alveolares, hemorragia e edema alveolares, necrose com infiltrado celular inflamatório e formação de membranas hialinas.^{9,11,32,33} Pode também haver inflamação capilar^{9,32,33} e trombos de fibrina nos pequenos vasos^{9,11}, sendo que pode existir vasculite, raramente^{9,11}. A presença de corpos hematoxilinos e células LES são consideradas específicas do LES.¹¹ Assim sendo, o padrão histológico é o de dano alveolar difuso com ou sem hemorragia alveolar e capilarite³⁶ (figura 2). No entanto, alguns autores duvidam da existência desta patologia se não se provar a existência de uma das seguintes condições: fibrose intersticial, vasculite, corpos hematoxilinos, pneumonite intersticial, alveolite ou pleurite.^{32,33} Matthay *et al.* relataram diferentes achados histopatológicos em cinco pacientes: uma biópsia aberta num paciente não-tratado revelou infiltrado linfocítico intersticial e difuso, com nódulos linfóides proeminentes e bronquiolite em organização; a autópsia de 4 pacientes com PLA mostrou dano alveolar agudo, com edema intersticial e membranas hialinas; alveolite aguda foi observada em 2 casos e trombose arteriolar difusa em 1 caso; não foi encontrada vasculite.³⁸ Ooi *et al.* obteve biópsias pulmonares transbrônquicas em 2 de 10 pacientes com problemas respiratórios persistentes e que tinham sido diagnosticados com LES 2 a 5 meses antes do

início de PLA. Num paciente, o resultado foi pneumonia intersticial com infiltrado de células inflamatórias nos septos alveolares, hiperplasia dos pneumócitos e descamação dos macrófagos no espaço alveolar; outro mostrou fibrose peribrônquica. Ambos tinham a mucosa brônquica friável, edemaciada e hiperêmica.³⁹ Kawasaki *et al.* descreveram achados histopatológicos de pneumonia intersticial aguda e arterite num paciente com PLA.³⁵

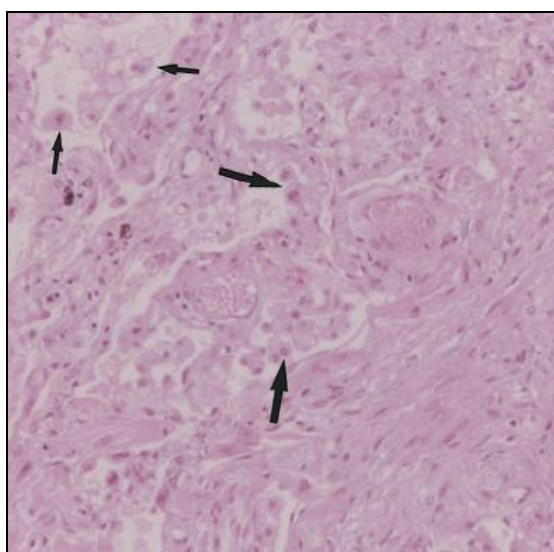


Figura 2: Pneumonite lúpica aguda num paciente de 45 anos. Observa-se proliferação fibroblástica intersticial e hiperplasia dos pneumócitos tipo 2 (setas largas) que causa colapso alveolar. Há também coleção de macrófagos intra-alveolares (setas pequenas). Dados compatíveis com dano alveolar difuso. Adaptado de Kim *et al.* (2002)⁴⁰

A microscopia electrónica e o estudo de imunofluorescência revelam depósitos granulares de imunocomplexos compostos por imunoglobulina 3, ácido desoxirribonucleico (ADN), anticorpos anti-ADN e C3 nos septos alveolares.^{9,10,33} Pertschuk *et al.* descreveram depósitos de imunoglobulina (Ig) e C3 nos núcleos das células de revestimento alveolar e células mesoteliais da pleura.⁴¹ Estes achados imunopatológicos sugerem que os depósitos de complexos imunes, incluindo IgG anti-ds DNA e antígeno DNA, e a activação da cascata do complemento pode ter um papel na patogénese da PLA.^{1,10} No soro estão presentes anticorpos anti-DNA.³²

Há também autores que defendem a possível associação patogénica entre PLA e anticorpos (Ac) anti-SSA/Ro.^{9,10,34,42} Os primeiros a fazê-lo foram Boulware e Hedgpeth: 13 de 16 pacientes com lúpus (81%) com complicações pulmonares apresentava Ac anti-Ro/SSA; 6 deles tinham PLA e 9 tinham ILD crónica. No entanto, dos 63 indivíduos com LES que constituíam o grupo de estudo, 24 (38%) apresentavam Ac anti-Ro/SSA.³⁴ Num outro estudo retrospectivo, 9 de 11 (82%) pacientes com doença pulmonar intersticial tiveram resultado positivo no teste de Ac anti-SSA, assim como 54 de 126 (43%) pacientes com LES e sem pneumonia intersticial.⁴² Foram propostos três mecanismos para esta associação: 1) os complexos imunes anti-SSA podem depositar-se selectivamente no pulmão, nos antigénios (Ag) de superfície das células de revestimento alveolar, activar a cascata do complemento e iniciar um processo inflamatório.^{10,34} 2) um gatilho inflamatório pode induzir a expressão do Ag Ro/SSA nas superfícies das células alveolares, um fenómeno visto nos queratinócitos após radiação de luz UV.^{10,34} 3) pode existir uma reacção cruzada entre o Ag SSA e outros epítomos semelhantes da superfície celular alveolar.³⁴ Tamura *et al.* descreveram partículas retrovirais tipo C desconhecidas nas células da LBA num paciente com pneumonia intersticial. Ac séricos deste suposto retrovirus tipo C foram encontrados em 24% dos pacientes com LES, 27% dos pacientes com fibrose idiopática, 0% dos pacientes com cancro pulmonar e 2% dos indivíduos saudáveis.⁴³ O significado deste achado na patogénese da pneumonite intersticial é incerto.¹⁰

Como os achados clínicos e radiológicos da PLA são inespecíficos¹⁰ e não sendo esta uma manifestação muito frequente do LES, torna-se essencial, perante um infiltrado pulmonar, excluir outras causas como pneumonite aspirativa, pneumonia infecciosa, embolismo pulmonar^{9,10,11,33} e hemorragia alveolar^{9,10}, chegando a haver controvérsia na definição e até na existência de PLA². É difícil diferenciar a PLA de pneumonia infecciosa porque a sua apresentação clínica pode ser muito semelhante¹⁰ e os doentes com LES são

mais propensos a infecções bacterianas e oportunistas, especialmente os que fazem terapêutica com corticosteróides ou imunossupressores.^{10,11} A apresentação clínica, aparência radiográfica, achados patológicos e história natural são quase idênticos na PLA e hemorragia alveolar (HA)¹¹, o que faz com que a distinção entre estas duas seja difícil.³² Nos pacientes que cooperem na avaliação da D_LCO (não entubados, não muito dispneicos, e sem tosse incessante), esta deve ser considerada, devido à sugestão de hemorragia alveolar no caso de aumento da D_LCO .³²

Assim, o diagnóstico de PLA requer corroboração histológica e uma avaliação diagnóstica agressiva para excluir outras causas de infiltração pulmonar¹¹, começando com uma LBA para procurar potenciais patógenos bacterianos e fúngicos^{9,32,33}, sendo que por vezes pode ser necessário recorrer a biópsia toracoscópica vídeo-assistida ou biópsia aberta, se a TC e LBA forem equívocas num doente sintomático^{32,33} e para excluir outras etiologias⁹.

As recomendações correntes para o tratamento da PLA são baseadas na experiência clínica e relatos de casos.^{9,10} Até se excluir a hipótese de se tratar de uma infecção, deve ser administrado antibiótico de largo espectro, mas a base da terapêutica farmacológica para a PLA é constituída por altas doses de corticosteróides sistêmicos: prednisona – 1-1,5mg/kg por dia em doses divididas; se não houver resposta em 72h, e em doentes críticos, está indicada a administração de glucocorticóides intravenosos: 1gr de metilprednisolona por dia durante 3-5 dias consecutivos.^{9,10,32,33} No entanto, nos casos severos e que não respondam a corticoterapia, pode ser necessário recorrer a imunossupressores de acção lenta (ciclofosfamida), imunoglobulinas intravenosas ou plasmaferese, usados independentemente ou em combinação, e com vários graus de sucesso.^{9,10,32,33,38} Os doentes com taquipneia ou hipoxémia, e aqueles em que se suspeita de hemorragia alveolar difusa, podem beneficiar do uso imediato de altas doses intravenosas de metilprednisolona.³² Ventilação mecânica e cuidados de suporte intensivos podem ser necessários.^{9,33}

Esta manifestação do LES tem mau prognóstico, em especial se se desenvolver no período pós-parto.³² A taxa de mortalidade é cerca de 50% durante o episódio agudo e metade dos sobreviventes ficam com anomalias persistentes na função pulmonar sob a forma de defeitos ventilatórios restritivos, indicando progressão para doença intersticial crônica, apesar do tratamento agressivo.^{9,14,32,33} Num estudo de Matthay *et al.*, 6 de 12 pacientes morreram no episódio agudo por infecção respiratória, infecção oportunista e tromboembolismo; dos que sobreviveram, 3 desenvolveram doença intersticial difusa (DID) crônica.³⁸ Num outro estudo, 4 em 7 pacientes com PLA morreram apesar do uso de terapêutica agressiva de suporte, corticoterapia e terapêutica imunossupressora.³⁴

Num estudo com 19 pacientes, os que tinham linfocitose na LBA tiveram melhor prognóstico, enquanto que os que tinham predominância de eosinófilos ou neutrófilos tiveram taxa de mortalidade mais elevada.³² Os factores que predizem o prognóstico da PLA a longo prazo não são ainda muito claros, mas uma combinação de factores como diagnóstico precoce, tratamento de suporte adequado e a presença de manifestações não pulmonares são importantes, provavelmente.¹⁴

1.2. Pneumonite intersticial crónica

A ocorrência de DID crônica no LES foi estabelecida em 1973, quando Eisenberg *et al.* reviram 18 casos de doentes com LES.⁴⁴ A pneumonite intersticial crônica (PIC) é uma manifestação do LES que pode desenvolver-se como complicação da PLA ou pode ocorrer independentemente, quando surge de forma insidiosa.^{9,10,32,33} É uma complicação rara no LES quando comparamos com outras doenças reumáticas sistêmicas¹, com uma prevalência de cerca de 3%-13% na sua forma sintomática.^{1,9,10,33} No entanto, estudos têm mostrado uma

maior prevalência de PIC subclínica (33-38%), detectada por TCAR apesar da ausência de sintomas.⁹ Os pacientes com maior duração de LES, e possivelmente os que têm Ac anti-Ro, têm mais probabilidade de desenvolver PIC.³² Jacobson *et al.*, num estudo prospectivo de 513 pacientes com LES, mostraram um aumento progressivo na prevalência de DIP com a duração da doença: encontraram DIP em 7 pacientes (1%) no início da doença, 20 (4%) um ano após o diagnóstico e 42 (8%) ao fim de 12 anos. Mostraram também que a prevalência aumentava com a idade, gênero masculino e início tardio do LES: a fibrose pulmonar afectava 18% dos pacientes com idade superior a 50 anos, 7% dos pacientes entre os 18-49 anos e 2% dos pacientes abaixo dos 18 anos. A prevalência em homens era 14% e nas mulheres 7,5%.^{45,46} Weinrib *et al.* encontraram uma idade média de aparecimento de DID de 49,8 anos, com uma duração de doença média de 12 anos.⁴⁷ Já Eisenberg *et al.* encontraram uma idade média de 45,7 anos e uma duração de 10 anos.⁴⁴

A patogénese da DID no LES parece estar relacionada com as citocinas e mediadores segregados pelos macrófagos alveolares e células inflamatórias, incluindo: IL-1, TNF-alfa, endotelina, TGF-beta, PDGF e GM-CSF, levando a inflamação e fibrose.¹

O início da PIC pode ser insidioso ou, menos vezes, abrupto, seguindo um episódio de pneumonite aguda.¹⁶ As manifestações clínicas da PIC secundária ao LES são semelhantes às encontradas na DID idiopática^{2,10,11,32}, sendo, no entanto, o curso da doença menos severo^{9,10,11}. Incluem dispneia progressiva, dor pleurítica ocasional, fadiga, tosse não-productiva e fervores bibasiliares à auscultação pulmonar.^{1,2,9,10,11,32,33} Ao exame físico podem também estar presentes febre e cianose.¹⁰

É necessário fazer-se o diagnóstico diferencial com edema pulmonar, Síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA), pneumonia bilateral, fibrose intersticial, infecção, doença maligna e doença granulomatosa.³² Na distinção destas patologias, a TCAR, LBA,

cintigrafia com gálio 67 e, quando ainda há incertezas diagnósticas, biópsia pulmonar podem ser necessárias.³² A clínica e achados patológicos na PIC são, como referido, semelhantes aos que se encontram na fibrose pulmonar idiopática, sendo que na maioria dos casos a presença de LES é sugerida pelas suas características extrapulmonares e manifestações serológicas.³²

As PFV determinam a extensão e progressão da doença, mostrando um defeito restritivo ou perda de volume pulmonar, com redução da capacidade vital e da capacidade total¹¹ e uma redução da D_LCO.^{2,11}

Numa fase precoce, as radiografias do tórax podem ser normais, mesmo na presença de sintomas ou PFV alteradas¹¹, ou mostrar opacidades irregulares e lineares em ambas as bases pulmonares. Mais tarde surge infiltrado difuso ou bibasilar, que pode surgir em qualquer altura após o início da doença e que é persistente.^{11,33} No estado final surge aspecto em favo de mel, diminuição dos volumes pulmonares com elevação dos diafragmas^{11,33} e possível atingimento pleural.³³

Os dados actuais não aconselham a utilização de TCAR para DID subclínicas, apesar de um terço dos indivíduos assintomáticos terem alterações compatíveis com DID.² No entanto, a imagiologia pulmonar tem um papel muito importante no manuseamento dos pacientes sintomáticos, para determinar o prognóstico e terapêutica apropriada^{9,10}; esta técnica não-invasiva define a presença e o padrão da doença², fazendo a distinção entre inflamação activa e fibrose^{1,9} pela presença de dois padrões diferentes: opacidade em vidro despolido difusa associada a inflamação alveolar, e padrão reticular associado a doença fibrótica^{1,9,32} (figura 3). O predomínio de alterações fibróticas na TCAR vai prevenir o uso de terapêutica imunossupressora agressiva desnecessária, utilizada no caso de se encontrar inflamação. Desta forma, os achados mais comuns são áreas de opacidades lineares irregulares, opacidades em vidro despolido, aspecto em favo-de-mel (figura 4), e bronquiectasias de

tracção, como no caso de pneumonia intersticial usual.¹¹ Estes achados surgem predominantemente nas bases pulmonares.¹¹ Mais raramente, a TCAR mostra nódulos discretos e espessamento septal interlobular.¹¹ Um ligeiro aumento dos gânglios linfáticos mediastínicos é visto com alguma frequência.¹¹



Figura 3: TCAR de um paciente com DID relacionada com LES. Observa-se padrão em vidro despolido e opacidades reticulares à periferia. *Adaptado de Swigris et al. (2008).*²

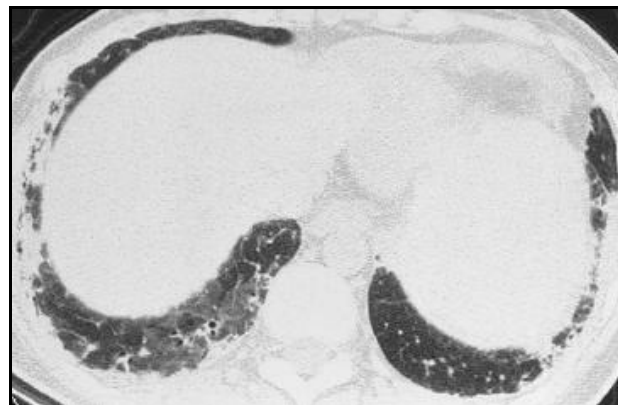


Figura 4: LES e pneumonia intersticial usual. TC mostra aspecto em favo de mel na região subpleural e aspecto em vidro despolido nas bases de ambos os pulmões. *Adaptado de Kim et al. (2002).*⁴⁰

Há autores que afirmam não haver relação entre os achados da TCAR, os sintomas respiratórios, a actividade da doença, a terapêutica farmacológica e as PFV. Um desses estudos, transversal de 34 pacientes com LES, correlacionou os achados da TCAR com as

manifestações clínicas, radiografias de tórax e PFV. Dos 34 pacientes, 19 (56%) nunca fumaram e 26 (77%) não tinham queixas respiratórias na altura do estudo. 24 (70%) mostraram alterações na TCAR, 8 (24%) tinham alterações radiográficas, 14 (41%) tinham PFV alteradas e 11 (33%) aparentavam ter DID na TCAR.⁴⁸ Sant *et al.* estudaram 29 pacientes com LES; tendo encontrado alterações na TCAR em 20 (72%) (10 com alterações de DID); 10 tinham alterações radiográficas. Dos 15(52%) assintomáticos com radiografia e PFV normais, 4(26%) tinham alterações na TCAR. Não havia correlação entre os achados na TCAR e actividade e duração da doença, PFV, anti-ADN e história de tabagismo. Este foi mais um estudo que confirmou a alta frequência de alterações na TCAR.⁴⁹ No entanto, Bankier *et al.* avaliaram a TCAR num estudo prospectivo que mostrou que as alterações verificadas na TCAR estavam associadas à duração dos sintomas e alterações das PFV; neste estudo, dos 45 pacientes com radiografias normais, 17 (38%) tinham alterações na TCAR.⁵⁰ Também Ooi *et al.* demonstraram que os pacientes com LES com queixas respiratórias persistentes, incluindo dispneia, tosse e dor pleurítica, têm uma maior frequência de alterações na TCAR (60%).³⁹

A LBA é considerada um método eficaz e relativamente seguro para obter células inflamatórias e secreções nos pacientes com doença pulmonar.¹⁰ É possível encontrar alterações na análise de células do fluido obtido por LBA na ausência de queixas respiratórias (alveolite subclínica).¹⁰ A LBA pode ser útil para excluir infecção, doença maligna e doença granulomatosa. Mostra aumento da quantidade de células inflamatórias, imunoglobulinas, complexos imunes, citocinas e factores de crescimento em pacientes com fibrose pulmonar idiopática ou associada a LES.¹¹ A presença de mais de 10% de neutrófilos é sugestiva de PIC; no entanto, este achado também pode ser encontrado em pacientes com esclerodermia, pneumonite reumatóide e fibrose pulmonar idiopática.³² Chhajed *et al.* mostraram que os

pacientes com sintomas pulmonares tinham predominância linfocítica enquanto que os que tinham alterações radiográficas de DID tinham predomínio de linfócitos e neutrófilos.⁵¹

Devido à natureza invasiva da broncofibroscopia, outras técnicas menos invasivas têm vindo a ser desenvolvidas, como a expectoração induzida por solução salina hipertónica.¹ Embora estes dois métodos difiram nas proporções relativas de leucócitos, a informação obtida com a expectoração induzida na investigação da doença pulmonar intersticial, incluindo a análise de subpopulações de linfócitos T, correlaciona-se bem com os achados da LBA.¹ Num estudo, a presença de baixa D_LCO , com redução de CD4/CD8 obtida por análise da expectoração induzida sugeriram DID subclínica nos pacientes com LES.⁵

A biópsia pulmonar pode ser necessária se ainda há dúvidas no diagnóstico, após utilização de métodos menos invasivos, excluindo patologias como infecções.³² Os achados histopatológicos da PIC são inespecíficos⁹, revelando um padrão de pneumonia intersticial usual ou de pneumonia intersticial não-específica^{9,32}, e por vezes de pneumonia intersticial linfocítica^{2,32}. Também pneumonia em organização e mais raramente amiloidose têm sido relatadas.² Podemos então encontrar espessamento septal alveolar, fibrose intersticial, acompanhada por hiperplasia linfóide peribrônquica² e hiperplasia dos pneumócitos tipo II³². Na fase precoce da doença, uma alveolite caracterizada por células inflamatórias e imunes activadas nas paredes e espaços alveolares pode ser evidente.^{11,32} Um dano repetitivo pode levar a destruição e deformação da arquitectura alveolar. O recrutamento de fibroblastos com exuberante síntese de colagénio e matriz extracelular pode levar à formação de cicatriz densa.¹¹ Ainda assim, a fibrose pulmonar é raramente severa.⁹ Num estudo de 120 autópsias, apenas 4 eram consistentes com fibrose moderada ou severa.⁹ O processo patológico é, assim, heterogéneo com áreas de inflamação activa e fibrose densa concomitantes.¹¹

Como já abordado, sendo pouco provável que a terapêutica imunossupressora beneficie pacientes com fibrose pulmonar estabelecida, é importante determinar na altura do diagnóstico se o processo foi primariamente inflamatório ou fibrótico, uma distinção que pode ser feita com recurso à TCAR ou cintigrafia com gálio 67.³²

Assim, o tratamento para a DID relacionada com o LES deve ser individualizado com base na presença ou ausência de inflamação activa em estudos imagiológicos, LBA ou biópsia pulmonar⁹, sendo as taxas de resposta ditadas pelo padrão patológico subjacente.² A eficácia de corticosteróides ou imunossupressores para o seu tratamento não foi ainda bem estudada.^{9,33} Devido à semelhança histopatológica com a alveolite fibrosante na esclerodermia, terapêuticas semelhantes têm sido experimentadas.³² Desta forma, se a inflamação for o processo predominante, o tratamento da PIC começa com altas doses de esteróides (prednisona oral numa dose de 1mg/kg/dia).^{9,32} Os pacientes tratados com glucocorticóides tendem a melhorar gradualmente, ou a estabilizar com o tempo.³²

Weinrib *et al.*, num estudo com 14 pacientes com LES que tinham queixas respiratórias como dispneia, dor pleurítica, e tosse crónica, avaliaram a eficácia da prednisona (60mg/dia pelo menos 4 semanas), num seguimento médio de 7 anos, tendo-se verificado melhoria ou estabilidade da função pulmonar na maioria dos pacientes que participaram no estudo; as queixas respiratórias melhoraram em todos, mas 2 morreram por fibrose pulmonar e um por pneumonia bacteriana.⁴⁷ No entanto, outros estudos, como o de Nakano *et al.*, não verificaram melhoria na D_LCO com o tratamento corticosteróide, apesar de terem verificado melhoria dos parâmetros imunológicos.²¹

Os agentes imunossupressores podem ser administrados concomitantemente aos esteróides ou devem ser considerados se não há resposta após alguns meses do início da terapêutica esteróide.^{9,32,33} A escolha óptima do agente imunossupressor é incerta, mas

ciclofosfamida, azatioprina ou micofenolato mofetil têm sido utilizados nestes casos.³² O último, um imunomodulador aprovado para transplantes renais e usado com sucesso nos pacientes com nefrite lúpica activa, tem sido relatado como eficaz e seguro em pacientes com DID associada a doença do tecido conjuntivo.⁹ Há autores que usam ciclofosfamida como terapêutica inicial para os casos mais severos e rapidamente progressivos, e mudam para um agente alternativo como micofenolato mofetil ou azatioprina após 12-18 meses. Para os casos menos graves ou quando a ciclofosfamida não é tolerada, sugerem o micofenolato mofetil como agente inicial de utilidade.²

Schnabel *et al.* trataram 6 pacientes com DID rapidamente progressiva associada a doenças vasculares do colagénio; todos eles receberam 6-9 ciclos de ciclofosfamida IV numa dose de 0,5g/m² juntamente com um curso inicial de 50mg de prednisolona; todos os pacientes responderam com um aumento da tolerância ao exercício e uma diminuição de neutrófilos na LBA, e houve uma melhoria verificada na TCAR em 4 pacientes. A dose de prednisona foi gradualmente reduzida e hidroxicloroquina, azatioprina e/ou ciclosporina foram adicionadas como terapêutica de manutenção; todos os pacientes tinham uma função pulmonar estável após um período de seguimento do estudo de 4-12 meses.⁵²

Não há tratamento estabelecido para a doença pulmonar fibrótica, embora agentes como imatinib, perfinidona e outros cujo alvo seja o efeito do TGF-beta estejam a ser estudados.³²

Há estudos que sugerem que o curso clínico da DID no LES é variável, mas geralmente segue um curso lento, sendo que os doentes tendem a melhorar ou estabilizar ao fim de um determinado período de tempo.⁴⁷ Os pacientes com fibrose pulmonar idiopática têm uma deterioração mais rápida, no que diz respeito a função pulmonar, e têm taxas de sobrevivência mais baixas.¹⁰

2. Envolvimento da pleura

As manifestações pleurais têm sido relatadas em 30-60% dos pacientes com LES³, sendo que a sua forma assintomática pode ser mais comum.¹¹ Estão presentes no momento do diagnóstico em cerca de 20% dos pacientes e em até 93% nas autópsias.^{9,53} A pleurite é a manifestação pulmonar mais frequente do LES^{1,2,9,13,33}, podendo estar associada a efusão pleural.¹³ De facto, cerca de 16-50% dos pacientes com LES têm efusões pleurais durante o curso da doença.^{11,15,33} Alterações patológicas consistentes com pleurite ou fibrose pleural têm sido descritas em autópsias em 50-83% dos indivíduos.^{1,11} Num estudo longitudinal que examinou os factores de risco associados à ocorrência de dano pulmonar, usando um coorte de 626 pacientes com LES, 8 pacientes desenvolveram fibrose pleural.¹⁴ Quadrelli *et al.* analisaram as autópsias de 90 doentes com lúpus, tendo a frequência de pleurites sido 77.8%.¹⁵ No entanto, noutro estudo as alterações pleurais foram relativamente incomuns, tendo sido observadas em 18,42% dos 38 pacientes.³ Também Fenlon *et al.* relataram que a efusão era relativamente incomum (21%) numa revisão dos achados da TCAR em 34 pacientes com LES.⁴⁸

A pleurite pode ocorrer com pericardite, fazendo parte de um quadro de serosite generalizada, em pacientes com doença mais activa⁹ (figura 5).

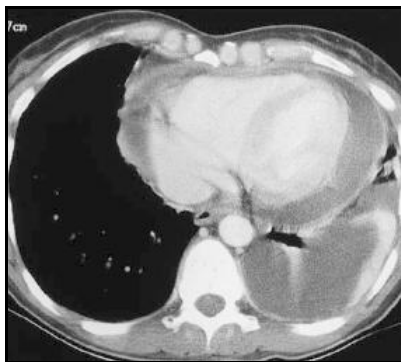


Figura 5: LES com envolvimento pleural. A TC mostra efusão pleural à esquerda, assim como efusão pericárdica. *Adaptado de Mayberry et al. (2000).*⁵⁴

A dor pleurítica é o sintoma principal da pleurite lúpica, sendo geralmente acompanhado por febre, tosse^{1,9,11,33} e dispneia^{1,9,11}, e tendo sido notada em 45-60% dos pacientes nalguma fase da doença, podendo ser ou não acompanhada de efusão.^{9,11,36} Por vezes, as efusões pleurais são assintomáticas, sendo encontradas em radiografias de rotina.^{5,53} A presença de atrito, por vezes transitório, e/ou efusão pleural facilitam o diagnóstico de pleurite. As efusões são geralmente pequenas^{2,9,11,33} ou moderadas^{2,9}, sendo que no caso de encontrarmos efusões massivas devemos pensar noutra etiologia.¹¹ Ainda assim, podem ocorrer efusões extremamente extensas.² Tendem a ser recorrentes e bilaterais^{2,9,11,32} (figura 6).



Figura 6: Radiografia de tórax de um doente com LES, mostrando derrame pleural bilateral. *Adaptado de Cardoso MF et al. (2008).*⁵⁵

Entre as causas de efusão pleural em doentes com LES estão embolismo pulmonar, infecções, insuficiência cardíaca congestiva e lesões malignas.³³ Pensa-se que a patogénese da efusão pleural está relacionada com a deposição de complexos imunes.¹

Para estabelecer o diagnóstico de pleurite lúpica é necessário analisar o líquido pleural.³³ A aparência macroscópica da efusão lúpica é usualmente serosa ou sero-hemática, e raramente sanguinolenta.¹¹ A efusão pleural no lúpus é geralmente um exsudato leve³²,

caracterizado por (tabela 2): glucose normal ou ligeiramente reduzida, proteínas acima de 3g/dl, LDH aumentada e pH normal.^{1,11,15} Para além disso apresenta níveis de complementos C3 e C4 diminuídos^{1,11,15}, níveis elevados de complexos imunes¹¹, ANA positivos^{1,9,11,15} - dado relativamente específico para LES -, células lúpicas geralmente positivas^{9,11,33} e pode também conter Ac anti-dsDNA⁹; a presença das células lúpicas é específica mas variavelmente sensível para LES.¹¹ O factor reumatóide pode ser positivo no fluido pleural de pacientes com LES.¹¹ O líquido pleural geralmente tem contagem de leucócitos aumentada, com predomínio de neutrófilos quando de natureza aguda, e predomínio de linfócitos na efusão, quando crónica⁵³; no entanto, esta contagem não estabelece o diagnóstico.³²

Os níveis baixos de complementos e altos de complexos imunes surgem na artrite reumatóide e LES.¹¹ Para distinguir as efusões de cada uma é útil a concentração de glucose: na artrite reumatóide é muitas vezes inferior a 20mg/100ml, enquanto que nas efusões lúpicas é mais elevada (superior a 56mg/100ml).¹¹

Tabela 2: Características da efusão pleural no Lúpus Eritematoso Sistémico.

Glucose	Normal ou ligeiramente reduzida
Proteínas	>3g/dl
LDH	Aumentada
Leucócitos	↑
Ph	normal
C3 e C4	↓↓
ANA	++
Complexos imunes	↑

A biópsia pleural é geralmente indicada quando as manifestações clínicas sugerem a possibilidade de infecção ou malignidade.⁹

O exame histopatológico revela tipicamente infiltrado de linfócitos e células plasmáticas, fibrose e pleurite fibrinosa com vários graus de organização.¹¹ Vasculite envolvendo os vasos pleuríticos é um achado raro.⁹ A pleura visceral pode ter nódulos que podem ser observados à toracoscopia.⁹ A biópsia destes nódulos revela depósitos de imunoglobulina, à imunofluorescência.^{9,36}

A presença de efusões pleurais pequenas a moderadas sem dor ou comprometimento da função pulmonar pode não necessitar de tratamento específico.⁹ Geralmente, a doença pleural lúpica responde a AINEs, especialmente os casos leves^{2,32}; se não houver resposta em poucos dias ou se a doença for muito severa, doses moderadas a altas de esteróides orais (10-30mg/dia de prednisona), são geralmente eficazes, durante duas semanas nos doentes sintomáticos.^{2,9,32} Os agentes imunossupressores são raramente indicados na ausência de envolvimento sistêmico³², mas para os pacientes que não respondam à corticoterapia ou que tenham episódios recorrentes de pleurite ou pericardite, está indicada a adição de um antimalárico ou agente imunossupressor de manutenção, como a azatioprina, metotrexato, leuflonimide ou micofenolato mofetil.^{2,9} Drenagem torácica, pleurodese ou outros procedimentos invasivos são raramente necessários.^{9,48}

O fibrotórax devido a pleurite lúpica é uma complicação rara.³² A exacerbação rápida e imprevisível ou a regressão de efusões são mais frequentes em pacientes com combinação de envolvimento cardíaco, pleural e /ou pulmonar do que naqueles com envolvimento pleural isolado.¹¹

3. Envolvimento vascular

3.1. Hemorragia alveolar difusa

O primeiro relato de um caso de hemorragia alveolar (HA) na literatura médica pode ter sido em 1904, quando Osler descreveu o caso de uma mulher de 24 anos que tinha nefrite, anemia, hemoptises e infiltrado pulmonar bilateral.

A HA é uma das complicações mais devastadoras do LES^{2,33}, sendo rara mas potencialmente catastrófica.^{1,9,11,13} Tem uma prevalência de 0,5-5.7%^{1,2,9,13,33,53}, e representa mais de 4% das admissões hospitalares por LES.⁹ No entanto, um estudo encontrou HA em apenas 19 de 510 pacientes que foram hospitalizados, durante um período de 10 anos.³² A hemorragia alveolar difusa decorrente de capilarite é um evento muito mais frequente no LES que em outras doenças reumáticas.⁵³ Os relatórios de autópsia identificaram hemorragia alveolar difusa ou focal em mais de 66% das mortes por LES.⁹ É mais comum nas mulheres (proporção de 6:1) e a sua idade média de início é por volta do 30 anos, com uma duração média de LES de 4.9 anos antes do seu primeiro episódio.¹³ No entanto, apesar da HA ocorrer geralmente em pacientes com LES após uma duração média de doença de vários anos, pode surgir no início da doença (em cerca de 20% dos casos) ou representar a sua manifestação inicial^{1,2,9,13,32}, o que acontece mais frequentemente nas populações asiáticas.¹³ Num estudo, 20% dos pacientes do coorte com hemorragia alveolar teve esta manifestação como fazendo parte da apresentação inicial do LES.⁵⁶

Os mecanismos patogénicos de HP no LES não estão completamente compreendidos.^{13,32} Um dos propostos é o dano imuno-mediado dos pequenos vasos

sanguíneos e septos alveolares.¹³ Os estudos de imunofluorescência e a microscopia electrónica do tecido pulmonar envolvente detectam depósitos electro-densos de IgG e C3 na membrana basal capilar, paredes dos alvéolos e vasos sanguíneos, suportando esta teoria.^{2,11,13} Apesar de outros estudos não terem conseguido demonstrar a presença destes achados nos casos de HA relacionada com LES, a ausência de complexos imunes não exclui esta hipótese, pois experiências em modelos animais mostraram que estes depósitos podem ser removidos por granulócitos no início do curso da doença.¹³ Também o dano membranar causado por condições patológicas diferentes e resultando em deposição de imunoglobulina e complemento podem também causar HA.¹³ Esta teoria tem sido relatada em pacientes com LES, como resultado de processos infecciosos como *Strongyloides* disseminados e infecção por citomegalovirus.¹³ De facto, os vírus podem causar HA por um efeito citopático directo no endotélio vascular, assim como induzindo uma vasculite imunocomplexo-mediada.⁹ Zamora *et al.* encontraram HA com infecção pulmonar concorrente, nomeadamente por herpes vírus-1, citomegalovirus, *Legionella pneumophila* e *Staphylococcus aureus*.⁵⁶ Outros mecanismos possíveis incluem a presença de Ac AF, vasculite, e Ac anti-membrana basal.¹³ Por fim, o aumento da pressão intracraniana foi também proposto como sendo um dos factores precipitantes no desenvolvimento de HA.¹³ Um edema pulmonar neurogénico induzido por lesão craniana pode produzir uma descarga simpática de catecolaminas, levando ao aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) e vasoconstrição pulmonar, sendo que nos pacientes com LES e envolvimento arterial pulmonar pré-existente ou coagulopatias esta pressão elevada pode resultar em HA.¹³

A HA deve ser considerada nos pacientes que apresentarem a tríade clássica: hemoptises, queda rápida dos níveis de hemoglobina em 24-48h e novos infiltrados alveolares ou intersticiais.^{1,9,13,32,33} No entanto, as hemoptises podem não ser evidentes no início do curso da doença, já que o sangue nos ácinos pode não comunicar com as vias aéreas proximais,

mesmo nos casos severos.¹³ Desta forma alguns pacientes podem ter HA severa sem hemoptises¹¹; ainda assim, estas estão presentes em mais de metade dos casos.⁹ A hemorragia pode ser suficiente para induzir anemia – com uma queda dramática na hemoglobina: 3,2+-1,1g/dl^{9,11,32} - que é geralmente devida a perda aguda de sangue; no entanto, uma deficiência de ferro causada por HA crónica pode estar presente.¹³ A apresentação característica inclui também dispneia, tosse e febre, que se desenvolvem durante horas até alguns dias.^{9,11,32,33}

A HA ocorre geralmente em pacientes com LES activo e várias manifestações extra-pulmonares¹³, sendo a manifestação lúpica mais comumente associada à HA a nefrite lúpica.^{9,13,32} Foi relatado também um maior risco de desenvolver HA nos casos de doença renal, especialmente no caso de síndrome nefrótica.¹³ De facto, têm sido encontrados *scores* de *SLE Disease Activity Index* e *Systemic Lupus Activity Measure*, instrumentos frequentemente usados para aceder à actividade lúpica, aumentados nestes pacientes.¹³ No entanto, outros estudos mostraram que o risco de desenvolver HA não pode ser previsto com base na actividade prévia da doença.¹³ Assim sendo, alterações hematológicas, envolvimento do Sistema Nervoso Central, manifestações mucocutâneas, Ac anti-dsADN elevados e C3 e C4 baixos são achados frequentes neste pacientes.¹³ As manifestações lúpicas mais leves (*rash* cutâneo, alopecia, artrite, úlceras orais) pode ser mascaradas devido à terapia imunossupressora.⁹

A HA pode levar rapidamente à morte após o início dos sintomas, portanto é essencial suspeitar deste diagnóstico e estabelecer a terapêutica precocemente.¹³ O primeiro passo diagnóstico envolve a identificação da presença de hemorragia alveolar, a determinação da sua extensão e da taxa de progressão, enquanto se excluem outras entidades que mimetizem este quadro.¹³ O diagnóstico diferencial da HA é amplo, incluindo infecções pulmonares^{9,15,53}, embolismo pulmonar^{9,13}, embolia gorda¹³, enfarte pulmonar¹³, pneumonite urémica^{9,13}, insuficiência ventricular esquerda^{9,15} e hemorragia devida a coagulopatia^{9,13}.

O início abrupto dos sintomas, novas opacidades alveolares difusas na radiografia e uma descida nos níveis de hemoglobina, com ou sem hemoptises, devem aumentar a suspeita de HA.^{2,33} As manifestações são, assim, semelhantes às da pneumonite aguda, mas com um curso progressivo rápido, levando a insuficiência respiratória.¹

O hemograma pode ser útil, já que esta patologia está associada a rápida descida dos níveis de hematócrito.^{11,13} A avaliação bioquímica, as provas de coagulação e a análise da urina podem ajudar a excluir outras patologias.¹³ A taxa de sedimentação dos eritrócitos e a proteína C reactiva estão aumentadas e podem ajudar a avaliar a resposta ao tratamento.¹³ Os testes serológicos devem ser feitos precocemente pois estes pacientes costumam ter níveis de Ac anti-dsDNA elevados e de C3 e C4 baixos.¹³ Os testes para pesquisa de Ac anti-neutrófilos citoplasmáticos, anti-membrana basal glomerular e Ac AF devem ser feitos para excluir outras etiologias como vasculite sistêmica, Síndrome de Goodpasture e SAF, respectivamente.¹³

As alterações radiográficas associadas à HA são geralmente inespecíficas.^{13,57} A radiografia do tórax mostra frequentemente um infiltrado alveolar bilateral difuso^{9,11,13,32,53}, geralmente peri-hilar ou basilar, que poupa os ápices e periferia^{11,13} (figura 7), sugestivo de edema pulmonar ou infecção.³² As opacidades pulmonares são geralmente simétricas, mas podem ser assimétricas ou, menos frequentemente, unilaterais.^{11,13} A radiografia pode ainda ser normal, mesmo na presença de hemorragia extensa.^{13,57} Com a paragem da hemorragia, estas opacidades melhoram rapidamente e muitas vezes normalizam em 2 a 4 dias.¹¹



Figura 7: Radiografia o tórax de uma paciente com LES e hemorragia alveolar, mostrando opacidades alveolares bilaterais, que poupam o ápex do pulmão esquerdo. *Adaptado de Casas YS and Vilá LM (2009.)*¹³

O uso da TCAR e RMN é limitado nesta doença, especialmente nos pacientes em estado crítico.¹³ Ainda assim, a TCAR tem sido apontada como sendo superior à radiografia do tórax para avaliar os padrões de HA e a evolução das alterações¹³ (figura 8) Na fase mais precoce, os achados são nodulares sem localização predominante ou broncocentricidade; estes são de tamanho uniforme, que varia de paciente para paciente, tendo geralmente 1-3mm de diâmetro.¹¹ Uma exacerbação na forma de HA aguda acrescenta o aspecto em vidro despolido, que pode esconder a nodularidade subjacente, e por vezes consolidação.¹¹ A doença crónica está associada a espessamento dos septos interlobulares, possivelmente devido a fibrose intersticial.¹¹ A RM pode ser mais específica que outros estudos imagiológicos¹³, sugerindo hemorragia devido aos efeitos paramagnéticos do ferro.³²

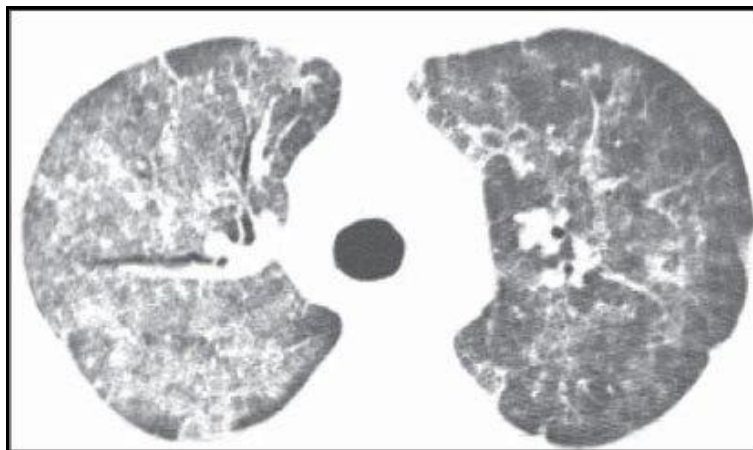


Figura 8: TCAR de um paciente com hemorragia pulmonar difusa secundária a LES. São visíveis opacidades difusas em vidro despolido com predomínio no pulmão direito, e opacidades nodulares. *Adaptado de Silva CI and Müller NL (2008).*⁵⁸

Se for clinicamente viável, a broncofibroscopia com LBA deve ser realizada rapidamente.¹³ Se esta revelar sangue em bruto, o diagnóstico de hemorragia alveolar é muito provável.^{2,9,13,32,33} Assim, os achados patológicos que sugerem o diagnóstico de HA são a hemorragia alveolar² e a presença de macrófagos contendo pigmentos de hemossiderina^{9,11,13,32} - que podem, no entanto, demorar mais de 48h até serem detectados¹³ -, com ou sem capilarite⁵⁶. A LBA é também útil para excluir outras possibilidades diagnósticas, como infecção, pois permite a obtenção de amostras para culturas^{2,9,13,32,33}: a ausência de expectoração purulenta e culturas negativas são a favor do diagnóstico de HA.⁹ É necessário ter em atenção o facto de a LBA ter riscos, devendo ser usada com especial cautela nos pacientes em estado crítico.¹³

A D_{LCO} está geralmente aumentada, reflectindo a elevada disponibilidade de hemoglobina nos alvéolos^{9,11,13}: os eritrócitos extravasculares ligam avidamente o monóxido de carbono, havendo portanto uma taxa lenta de desaparecimento deste. Um aumento na D_{LCO} de 30% ou mais para além do valor basal ou uma elevação de 130% ou mais do valor teórico são sugestivos de hemorragia precoce.^{9,13} Este teste é especialmente útil se for feito

num período de 48h, quando os eritrócitos extravasculares ainda estão presentes nos alvéolos, tendo, no entanto, utilidade limitada no caso de doentes agudos, instáveis ou entubados.^{9,13} Apesar do aumento da D_LCO ser bastante sugestivo de HA, o diagnóstico é estabelecido definitivamente apenas por biópsia pulmonar.³² No entanto, biópsia aberta ou transbrônquica não deve ser feita rotineiramente, devido à morbidade potencial a que está associada.^{9,13}

Os achados histopatológicos da HA (figura 9) são inespecíficos.^{11,13} Têm sido descritos três padrões: hemorragia branda, capilarite e dano alveolar difuso.^{13,32}

A maioria dos casos está associada a hemorragia branda sem vasculite (apenas 14% dos casos apresentam capilarite) ou inflamação intersticial^{13,32}, que é prevenida pela remoção rápida de produtos apoptóticos por macrófagos.¹³ Microscopicamente, são visíveis glóbulos vermelhos intactos e macrófagos alveolares com hemossiderina.^{9,11,33}

A capilarite, um dano difuso da microvasculatura, com infiltração neutrófila associada dos septos alveolares tem sido relatada.^{11,13} A capilarite pulmonar pode causar a destruição do interstício alveolar o que leva a perda das membranas basais capilares alveolares, permitindo que os eritrócitos entrem no espaço alveolar e levando ao aparecimento de HA.⁵⁷ Juntamente com a capilarite, foi descrito noutro estudo uma vasculite de pequenos vasos/microangeíte envolvendo as arteríolas e pequenas artérias musculares pulmonares na HA lúpica.⁵⁹ Esta combinação de capilarite e microangeíte pode ser mais específica de LES.⁹

O dano alveolar difuso, um padrão histopatológico que inclui espessamento difuso dos septos alveolares^{2,9,11,13}, com marcada hiperplasia dos pneumócitos⁹, trombos microvasculares^{2,11,13} e membranas hialinas acelulares eosinófilas^{2,9,11,13}, tem sido descrito em alguns pacientes com HA secundária ao LES e outras doenças do tecido conjuntivo.^{2,9,13}

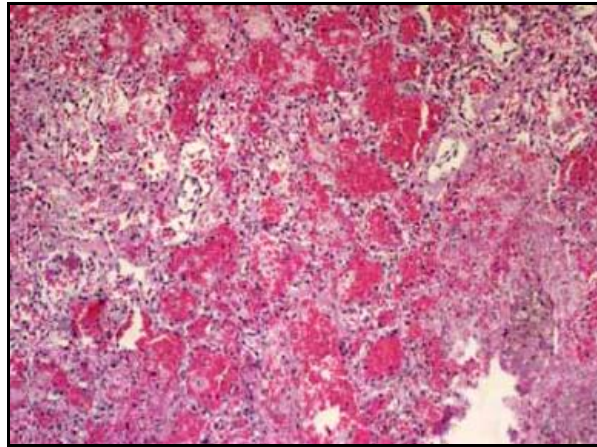


Figura 9: Aspecto histológico do pulmão de uma paciente com LES e hemorragia pulmonar, mostrando hemorragia intra-alveolar e atelectasias no parênquima. Verifica-se também acumulação de material proteináceo e pigmento de hemossiderina nos alvéolos. *Adaptado de Swigris JJ et al. (2008).*²

A terapêutica para HA secundária ao LES não está bem definida⁹, já que faltam ensaios clínicos controlados e prospectivos.¹³ A corticoterapia é a base do tratamento, mas a dose e duração ótimas não foram ainda estabelecidas.¹³

Os regimes terapêuticos anteriores, baseados na utilização de doses altas de glucocorticóides – prednisona oral - como primeira linha, estavam associados a uma elevada taxa de mortalidade^{13,32}, o que levou à introdução de outras terapêuticas.

Pulsos de metilprednisolona (1g por dia durante 3 dias) têm sido eficazes para outras hemorragias imuno-mediadas, sendo assim usados para esta complicação.¹³ Pelo quarto dia, a dose de metilprednisolona é diminuída para 1-2mg/kg/dia, intercalada com prednisona oral (1mg/kg/dia ou equivalente) durante os dias seguintes.^{2,13} Barile *et al.* registaram melhor taxa de sobrevivência quando o pulso de metilprednisolona foi iniciado durante as primeiras 48h após o início de HA.⁶⁰ No entanto, Badsha *et al.* concluíram que a dose *gold standard* de 1g por dia durante 3 dias pode estar associada a infecções graves; estes autores sugerem que uma dose mais baixa de metilprednisolona (500mg diariamente) pode ser tão eficaz como a dose *standard*.⁶¹

O uso de ciclofosfamida é ainda controverso, já que os dados que confirmam a sua eficácia são limitados.¹³ A literatura sugere que o seu uso pode conferir um benefício de sobrevivência nestes pacientes.¹³ De facto, há autores que defendem a adição de ciclofosfamida 500-1000mg/m² IV a cada 4 semanas, sendo preferível iniciá-la fora do ambiente hospitalar, se as circunstâncias o permitirem, para diminuir o risco de infecção.² Num relato de casos em que a maioria dos pacientes tomou este fármaco, a taxa de mortalidade foi superior a 50%.¹³ Ainda assim, nalguns estudos a combinação de metilprednisolona e ciclofosfamida foi associada a um aumento da taxa de sobrevivência.¹³ Um deles registou uma taxa de sobrevivência de 75% em pacientes tratados com esta combinação, mesmo sem o uso de plasmaferese.²⁵ Outros agentes imunossuppressores como a azatioprina, ciclosporina e tacrolimus têm também sido usados no tratamento da HA mas a sua eficácia é incerta.¹³

Alguns estudos registaram melhores resultados nos pacientes tratados com plasmaferese, mesmo quando adicionada aos que não responderam de forma adequada a altas doses de corticosteróides e ciclofosfamida.^{13,32} Para além disso, em estudos em que um número relativamente baixo de pacientes receberam plasmaferese, foi registada uma taxa de mortalidade maior.⁶⁰ Por outro lado, em estudos não controlados verificou-se uma taxa de sobrevivência de 47% quando os pacientes eram tratados com glucocorticóides, e 30% quando tratados com ciclofosfamida e ventilação mecânica⁵⁶, sendo que no caso da ciclofosfamida não se conseguiu determinar se o seu uso tinha influência directa na mortalidade ou se era reflexão da gravidade da doença.¹³ Assim sendo, temos de ter em consideração os riscos associados a esta terapêutica: infecções da linha central, sépsis, distúrbios electrolíticos e um efeito *rebound* de aumento da síntese de auto-Ac, que pode ser prevenido pelo uso de citotóxicos, como ciclofosfamida, antes de iniciar plasmaferese.¹³

Os doentes com LES têm um maior risco de desenvolver infecções oportunistas, particularmente pulmonares, sendo estas uma grande causa de morbimortalidade.¹³ Um estudo revelou uma forte associação entre a HA e processos infecciosos, incluindo infecções raras na população geral, como pneumonia por *Aspergillus* e *Pseudomonas*.¹³ No entanto, não conseguiram elucidar se as infecções eram causadas pela imunossupressão induzida pelos fármacos ou atribuível à disfunção imunológica da própria síndrome. Por outro lado, um estudo em pacientes coreanos demonstrou que a presença de infecções nosocomiais em pacientes com HA estava associada a aumento da taxa de mortalidade.¹³ Santos-Ocampo *et al.* mostraram que houve uma taxa de sobrevivência de 100% nos casos em que antibioterapia profilática foi adicionada à terapêutica da HA.⁶² Assim sendo, deve ser meticulosamente avaliada a coexistência de infecções nestes pacientes e deve ser administrado rapidamente antibiótico de largo espectro, até a hipótese de infecção ser excluída.^{9,13}

As medidas de suporte devem ser estabelecidas precocemente.¹³ Como pode surgir insuficiência respiratória, o uso de ventilação mecânica é essencial para assegurar uma oxigenação adequada e prevenir a morte precoce por hipoxémia.^{2,13,33} Alguns autores apoiam o uso contínuo de antibioterapia pelo período em que o paciente necessitar de ventilação mecânica.¹³ O uso de pressão expiratória positiva pode ser necessária nos casos severos.¹³ Outras medidas importantes incluem monitorização hemodinâmica e transfusões de eritrócitos, quando indicado, para manter um nível de hematócrito aceitável.¹³

Vários estudos mostraram que muitos pacientes que apresentam HA já faziam corticosteróides antes do início dos sintomas tendo, portanto, sido colocada a hipótese destes poderem aumentar o risco de desenvolver HA.¹³ Em estudos animais, os corticosteróides inibem a reparação das paredes dos vasos sanguíneos danificados e induzem fragilidade vascular¹³; no entanto, não é claro que tenham o mesmo efeito na vasculatura pulmonar.

A HA tem mau prognóstico, com uma mortalidade global de cerca de 50%-90%^{9,11,53}, e havendo relatos de ser ainda superior a 92%¹³. Em média, 50% dos pacientes morrem durante a hospitalização.² A taxa de mortalidade deve-se à presença de infecção concomitante, uso de ventilação mecânica e terapia com ciclofosfamida, ou ainda a hemoptise maciça.^{33,53} Alguns estudos relataram uma tendência para a diminuição da taxa de mortalidade, associada a uma gestão mais precoce e agressiva da HA¹³, especialmente quando uma combinação de altas doses de corticosteróides (metilprednisolona IV), ciclofosfamida e plasmaferese é iniciada.^{9,13,33}

A HA pode recorrer várias vezes no mesmo doente, mas os factores preditivos desta recorrência não são conhecidos.^{2,33} A sobrevivência depende do grau de hipoxémia, da presença e gravidade de manifestações extrapulmonares do LES e da presença de infecções pulmonares concomitantes ao seu diagnóstico.²

3.2. Hipertensão arterial pulmonar

A Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida pela Organização Mundial de Saúde como sendo a PAP média ≥ 25 mmHg em repouso ou ≥ 30 mmHg em exercício^{4,33}, medida por cateterismo cardíaco direito. Nestes casos, verifica-se resistência vascular pulmonar que leva a insuficiência cardíaca direita.¹

A HAP sintomática severa é uma complicação rara do LES^{1,11,32}, mas a sua forma leve pode ser mais comum do que o previamente pensado.¹ A prevalência varia de 0,5-43%^{4,9}, tendendo a ser mais elevada nas doenças mistas do tecido conjuntivo (DMTC) (23-53%).^{2,9,32}

Um estudo retrospectivo realizado em Singapura, em 786 pacientes com LES, identificou 22 e 24 indivíduos com HAP primária e secundária, respectivamente, tendo sido utilizada ecocardiografia transtorácica para o seu diagnóstico³³. Um estudo prospectivo clínico e ecocardiográfico feito em 84 pacientes chineses com LES mostrou que esta complicação ocorreu em 11% dos casos³³ mas Prabu *et al.*, numa análise prospectiva de 288 pacientes, apresentaram uma prevalência de 4.2%, sendo que a maioria dos casos (75%) de HAP era leve e assintomática⁴. Bertoli *et al.*, num estudo longitudinal que examinou os factores de risco associados à ocorrência de dano pulmonar, usando um coorte de 626 pacientes com LES, verificaram que 12 pacientes desenvolveram HAP.¹⁴ Já Paran *et al.*, num estudo prospectivo, encontraram um aumento da PAP em 4 de 61 pacientes com LES (6,5%).⁵ Esta grande discrepância de valores de prevalência da HAP nos doentes com LES reflecte a variedade de definições de HAP usadas, diferenças nos métodos de diagnóstico, grupos de estudo e número de pacientes envolvidos.⁴ Por outro lado, tem vindo a ser sugerido que os estudos com coortes constituídos por pessoas mais velhas e/ou pacientes com LES grave podem sobrestimar a verdadeira prevalência de HAP.⁴ Winslow *et al.* notaram que após 5 anos de seguimento de 28 pacientes com LES, a prevalência de HAP determinada pela ecocardiografia transtorácica tinha subido de 14% para 43%.⁶³ A HAP sintomática surge 2-3 anos após o início da doença.⁹ O envolvimento vascular pode ocorrer concomitantemente a doença pulmonar parenquimatosa, no entanto, a vasculite não é a lesão fundamental da maioria das doenças pulmonares parenquimatosas, e podem estar presentes alterações extensas da vasculatura pulmonar, mesmo na ausência de doença pulmonar parenquimatosa significativa.¹¹

Múltiplos factores genéticos e ambientais têm sido implicados na patogénese da HAP no LES e DMTC, levando a inflamação local e a um desequilíbrio entre as citocinas, favorecendo as que promovem vasoconstrição e proliferação endotelial.⁹ Estudos têm focado

o desequilíbrio dos mediadores derivados do endotélio. Vasoconstritores potentes como a endotelina 1, serotonina, e tromboxano A2 estão sobre-reguladas em todas as formas de HAP, em oposição a prostaciclina, óxido nítrico, relaxantes do músculo liso e vasodilatadores, que estão diminuídos.^{1,9} Estas alterações levam a um aumento da resistência vascular pulmonar que provoca mais dano endotelial e trombose *in situ* secundária¹. Ac anti-células endoteliais, presentes nos doentes com LES, iniciam também o dano vascular activando o complemento na superfície endotelial, rompendo a camada endotelial e causando a adesão das plaquetas.¹ Também o vasospasmo arterial pulmonar tem sido proposto como factor patogénico, com base numa alta incidência de Fenómeno de Raynaud (FR) na HAP.^{1,9} De facto, este ocorre em 75% dos indivíduos com LES com HAP comparando com os cerca de 20-35% sem evidência clínica de HAP.² No entanto, há estudos nos quais o FR não constituiu factor de risco para desenvolver HAP.⁴ Shen *et al.* mostraram que os pacientes com HAP secundária a LES tinham níveis de endotelina sérica mais elevados, maior actividade da doença e FR.⁶⁴

Há autores que defendem que a presença de Ac AF está associada a HAP crónica tromboembólica.¹ Paran *et al.*, num estudo em que foi avaliada a prevalência de aumento da PAP em pacientes com LES e/ou SAF sem sintomas cardio-respiratórios, encontraram aumento da PAP em 18,1% dos pacientes com LES, com tendência a ser mais alta nos que tinham LES e SAF, sugerindo a possibilidade de os Ac AF terem um papel na patogénese da HAP.¹ No entanto, num estudo prospectivo mais recente, não conseguiram avaliar este possível papel.⁵ Prabu *et al.* descreveram o anticoagulante lúpico como sendo um factor de risco significativo para esta complicação do LES.⁴ Também Asherson *et al.* relataram uma prevalência de 68% de Ac-anticardiolipina em pacientes com LES e HAP, sugerindo que a trombose pulmonar *in situ* pode ser um factor contribuinte para a sua patogénese.⁹

Têm sido sugeridas outras associações entre a HAP induzida por LES e outros elementos serológicos, como título elevado do factor reumatóide e Ac anti-RNP.³² No

entanto, nenhum destes assim como os acima referidos (Ac anti-células endoteliais, diminuição óxido nítrico e Ac AF) é útil no diagnóstico de HAP ou na selecção de pacientes com alto risco que deveriam ser rastreados.³²

A apresentação clínica, patologia e tratamento são semelhantes na HAP idiopática e na HAP relacionada com doenças do tecido conjuntivo.⁹

O diagnóstico é difícil nos casos leves¹, já que as manifestações clínicas podem ser inicialmente subtis, sendo constituídas por início gradual de dispneia, fadiga, dor torácica, tosse crónica não-produtiva, edema, palpitações e síncope.^{4,9,32,33}

Os doentes sintomáticos podem ter achados no exame físico de hipertensão pulmonar ou *cor pulmonale*.^{32,33} Assim, podemos encontrar uma elevação do ventrículo direito (paraesternal direita), pulsações venosas com ondas A e V proeminentes, desdobramento do S2, S3 ventricular direito, sopro paraesternal sistólico de regurgitação tricúspide ou insuficiência pulmonar.^{9,32} Encontramos também sinais de insuficiência cardíaca direita: hepatomegália, distensão venosa jugular, ascite e edema periférico, que pode ser resultado de obstrução crónica do fluxo venoso das extremidades inferiores ou insuficiência do ventrículo direito.^{9,11,32}

Uma hipertensão pulmonar que surge num paciente com diagnóstico de LES bem estabelecido é provavelmente devido a este, no entanto, é apropriado considerar e, se necessário, testar outras causas de hipertensão pulmonar secundária.³² Os distúrbios respiratórios do sono cursam com sintomas característicos de apneia do sono, como roncopatia e sonolência diurna, sendo necessária uma polissonografia para comprovar esta potencial causa de HAP. Também uma infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) deve ser considerada: existe uma alta prevalência de auto-Ac, incluindo os ANA, nos pacientes infectados com VIH; havendo também uma associação incomum mas bem

reconhecida, entre a infecção VIH e a HAP. Se houver factores de risco de infecção por este vírus, a procura de anticorpos VIH ajuda a excluir uma infecção concomitante ou um diagnóstico errado de LES.³² A tromboembolia recorrente pode causar HAP e o risco desta complicação em pacientes com LES está aumentado nos que têm Ac AF. Os mais usados clinicamente são os Ac anticardiolipina e anticoagulantes lúpicos.³²

Assim sendo, a natureza inespecífica dos sintomas encontrados sugere a necessidade de métodos diagnósticos apropriados, apesar de não ser claro se diagnosticar a HAP na fase pré-sintomática melhora os resultados.⁴

Podem ser encontradas certas alterações laboratoriais, como hipoxémia leve.³² O electrocardiograma revela sinais de hipertrofia ventricular direita.^{9,32} Na fase inicial da doença os achados radiográficos podem ser normais.¹¹ A radiografia ao tórax e a TCAR de pacientes com LES e HAP mostram campos pulmonares limpos e sinais de dilatação das artérias pulmonares.^{32,33} A radiografia pode mostrar também cardiomegália devida a alargamento ventricular direito e hipovascularização dos campos pulmonares à periferia, reflectindo obliteração dos vasos mais distais^{9,11} (figura 10). Podem ser encontradas derrames pleurais em casos avançados.³³

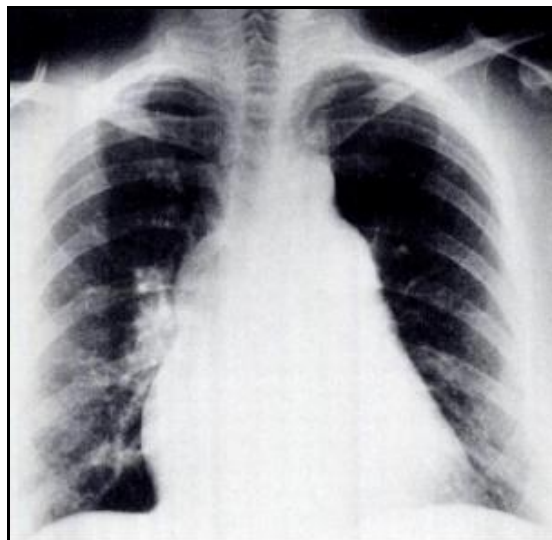


Figura 10: Radiografia do tórax mostrando cardiomegália com alargamento das artérias pulmonares principais e oligoémia na periferia dos pulmões. *Adaptado de Pines A et al. (1985).*⁶⁵

A cintigrafia de ventilação/perfusão pode ser útil em alguns pacientes, particularmente nos que têm radiografias de tórax normais³²; pode estar normal ou mostrar pequenos defeitos periféricos não segmentares na perfusão. É também muito útil para o diagnóstico de hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico e para excluir embolia pulmonar.^{11,33} A TC helicoidal com aumento do contraste é indicada nos pacientes em que a cintigrafia de ventilação/perfusão mostra tromboembolia segmentar ou pulmonar.³³

As PFV são úteis para excluir atingimento do parênquima pulmonar ou vias aéreas³³; não são, no entanto, bons testes de triagem quando estão envolvidos pacientes com HAP ligeira.⁴ Encontra-se um padrão restritivo^{9,32} ou uma redução isolada da D_LCO ⁹, esta última sendo um achado geralmente precoce³³. A pressão parcial de oxigênio é normal ou ligeiramente baixa e a do dióxido de carbono é reduzida devido à hiperventilação alveolar. A prova da marcha dos 6 minutos é uma avaliação funcional preditiva de mortalidade nos pacientes com HAP.⁹ Os pacientes que conseguem andar menos de 332m em 6min têm 20% de sobrevivência aos 3 anos, comparando com 92% aos 3 anos nos que toleram melhor o exercício.⁹

O cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar o diagnóstico^{1,2,4}, saber o grau de gravidade^{2,4,9}, avaliar o prognóstico⁹ e estudar o grau de vasorreatividade da circulação pulmonar^{2,4,9}, identificando os pacientes que podem beneficiar de terapia vasodilatadora⁹. Para além disso, mede a pressão dos capilares pulmonares e a pressão telediastólica do ventrículo esquerdo, excluindo doença cardíaca esquerda como causa potencial de HAP.⁹ É o *gold standard* para diagnosticar a HAP, mas como é um exame invasivo não é usado na triagem, preferindo-se para este efeito a ecocardiografia transtorácica com doppler.^{4,9} Esta estima a PAP sistólica e é um excelente método não invasivo para o

diagnóstico de HAP³³, sendo segura, sensível e específica⁴ e mostrando também a morfologia e função cardíacas^{1,4,11}. É reservada a quase todos os pacientes com suspeita de HAP: os que têm sintomas sugestivos ou achados físicos, imagiológicos, electrocardiográficos ou da função pulmonar que aumentem a suspeita de PAP elevada ou insuficiência cardíaca direita.^{9,32} Na HAP precoce, a ecocardiografia com doppler em stress pode ser mais sensível do que em repouso⁹, revelando elevações na pressão e resistência da artéria pulmonar e insuficiência da válvula tricúspide.³² Por vezes, uma hipertensão pulmonar clinicamente relevante pode não ser identificada apenas pela ecocardiografia.³² Desta forma, se o diagnóstico permanecer incerto, ou se ainda não foram excluídas outras causas de hipertensão pulmonar secundária (principalmente tromboembolia crónica), recorre-se ao cateterismo cardíaco direito e angiografia pulmonar, por vezes em stress.³² Os achados nestes procedimentos são semelhantes aos encontrados na HAP idiopática ou HAP devida a outras condições reumáticas.³²

Histopatologicamente são encontradas lesões agudas como necrose fibrinóide e vasculite.^{2,11,15} No entanto, têm sido descritas lesões crónicas como espessamento fibrocolagenoso da íntima^{2,9,11,15}, proliferação da adventícia⁹, trombose *in situ*⁹, espessamento da parede muscular da camada média das artérias pulmonares^{2,11,32}, alterações na lâmina elástica^{2,11,33}, estreitamento luminal², fibrose periadventicial³³ e lesões plexiformes angiomatosas^{9,32} afectando principalmente as pequenas artérias e arteríolas da vasculatura pulmonar. Tipicamente, as alterações vasculares afectam apenas os pequenos vasos, e de forma mais severa e frequente as artérias musculares.¹¹ Num estudo que analisou as autópsias de 90 doentes com LES, 4,4% tinham lesões da artéria pulmonar, correspondentes a arteriopatia plexogénica, que foi descrita como sendo uma causa de hipertensão pulmonar em 1992.¹⁵ As lesões plexiformes têm como base patogénica uma proliferação endotelial anormal, sendo compostas por células endoteliais fenotipicamente alteradas, com diferentes

origens patogénicas na hipertensão pulmonar primária e secundária.¹⁵ Depósitos granulares de IgG e da proteína complemento C1q (e menos notoriamente IgM e C3), têm sido encontrados nas paredes vasculares, dando a sugestão que os depósitos imunes podem ter um papel importante na patogénese da HAP lúpica.^{2,33}

As decisões terapêuticas são baseadas nos dados colhidos nos exames realizados.² Novas modalidades de tratamento têm sido desenvolvidas com o objectivo de melhorar a sintomatologia, a qualidade de vida e o prognóstico.^{4,9} O tratamento dos pacientes com HAP secundária a LES que não é devida a doença embólica pulmonar, é semelhante ao da HAP idiopática, dadas as características semelhantes que apresentam.³²

A abordagem mais encorajadora é baseada no uso de terapêutica imunossupressora, cuja eficácia tem sido relatada.^{2,33} A administração intermitente de ciclofosfamida pode baixar a PAP, sendo possivelmente eficaz nos pacientes com vasculite pulmonar subjacente ou se há DID concomitante.³² Um estudo randomizado distribuiu aleatoriamente 34 pacientes com LES e HAP moderada para receber ciclofosfamida intravenosa (0.5g/m² por mês) ou enalapril oral (10 mg por dia), durante 6 meses. As pressões sistólicas pulmonares baixaram em ambos os grupos (de 41mmHg para 28mmHg e de 35mmHg para 27mmHg, respectivamente); a ciclofosfamida mostrou ser ligeiramente melhor nos pacientes com pressões mais elevadas.³² Noutro estudo com 9 pacientes com LES, 4 deles responderam ao tratamento com ciclofosfamida, sendo que estes tinham valores de comprometimento hemodinâmico menos severos.³²

Os glucocorticóides orais (geralmente em combinação com um agente imunomodulador) também mostraram diminuir a PAP, aumentar a tolerância ao exercício e possivelmente prolongar a sobrevivência aos 5 anos.²

O tratamento tradicional consiste, no entanto, em anticoagulação oral, diuréticos e digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca direita. A terapêutica anticoagulante oral mostrou ser benéfica na HAP se não houver risco de hemorragia.⁹ De facto, observou-se uma redução da mortalidade, sugerindo que a inibição da trombose altera favoravelmente a progressão da HAP.¹

Prabu *et al.*, num estudo prospectivo que estudou a prevalência e factores de risco de HAP em pacientes com LES, mostraram a possibilidade de medicamentos como a varfarina e bloqueadores dos canais de cálcio terem um papel na diminuição da PAP sistólica ou na prevenção do seu aumento para níveis que indicassem HAP, suportando também, deste modo, a hipótese de mecanismos trombóticos estarem envolvidos na patogénese da HAP nos doentes com LES.⁴ De facto, estão recomendadas altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com resposta vasorreactiva aguda positiva (os que têm uma boa resposta à terapia vasodilatadora durante o cateterismo).^{9,33} Se esta for negativa, há estudos que sugerem a eficácia de vasodilatadores como o epoprostenol, bosentan, sitaxsentan e sildenafil.^{2,32,33} O sildenafil é um inibidor da fosfodiesterase tipo5.⁹ Os pacientes com doença de classe funcional IV têm o pior prognóstico e beneficiam principalmente de epoprostenol intravenoso, que actua no menor período de tempo.⁹ Com efeito, a administração de vasodilatadores associa-se a benefícios hemodinâmicos mensuráveis nos pacientes com LES e HAP secundária. Um pequeno estudo, com 8 pacientes, examinou os efeitos hemodinâmicos agudos e crónicos da terapia vasodilatadora. A prostaciclina (PGI2) melhorou significativamente o índice cardíaco e reduziu a resistência vascular pulmonar em todos os pacientes. A fentolamina e o diltiazem provocaram melhoria hemodinâmica aguda e a longo termo em 2 e 4 pacientes, respectivamente. O isoproterenol, a nitroglicerina e a hidralazina foram menos eficazes.³²

Um estudo que incluiu pacientes com HAP primária ou secundária e avaliou a eficácia do antagonista não-selectivo da endotelina 1, bosentan, verificou que houve uma melhoria na função avaliada pela distância percorrida em 6 minutos, relacionada com a dose, no grupo que tinha sido tratado com bosentan comparativamente ao placebo; no entanto, não houve um subgrupo de análise de resultados de pacientes com LES.³²

Num outro estudo, duplamente cego, examinando o efeito do sildenafil em 84 pacientes com doenças do tecido conjuntivo e HAP (19 com LES), os pacientes tratados com sildenafil tiveram um aumento médio de 42 metros percorridos em 6 minutos, comparando com os 13 m no grupo placebo, após 12 semanas de tratamento.³² Este resultado foi reconhecido por um outro estudo controlado que analisou a HAP idiopática e a secundária a doenças do tecido conjuntivo no qual, para além do aumento a capacidade de exercício, houve melhoria da classe funcional e medidas hemodinâmicas.⁹

Um estudo provou que os pacientes com doença menos severa podem beneficiar da terapêutica unicamente imunossupressora, e os que têm doença mais grave devem ser tratados com vasodilatadores pulmonares em combinação com imunossupressores.³³

Hennigan *et al.* relatam um caso de sucesso terapêutico com a utilização de rituximab numa mulher com HAP e LES.⁶⁶ Têm sido publicados estudos sobre a utilização deste fármaco noutras manifestações do LES, como na glomerulonefrite, vasculite e artrite; no entanto, são necessários mais dados no que diz respeito à utilização deste fármaco na HAP associada a LES.³²

A transplantação pulmonar é o último recurso para os pacientes em que o tratamento farmacológico falhou.⁹

A HAP está associada a deterioração rápida e mau prognóstico no LES^{4,32}, especialmente durante a gravidez e no período pós-parto precoce⁴, sendo as principais causas de morte a insuficiência cardíaca e arritmias. A HAP secundária a LES pode ser associada a morbidade significativa e mortalidade precoce^{9,32}; no entanto, estes dados precedem na sua maioria as estratégias de tratamento agora disponíveis.³² Ainda assim, um estudo com duração de 5 anos mostrou que 13 de 24 pacientes morreram de insuficiência circulatória ou morte súbita apesar do tratamento com vários vasodilatadores, anticoagulantes e azatioprina.³² Um estudo retrospectivo coreano mostrou que os pacientes com HAP secundária a LES tinham pior prognóstico do que os pacientes com HAP idiopática, com uma taxa de mortalidade de 60% e 32%, respectivamente.⁶⁷

É recomendada a pesquisa de HAP através de ecocardiografia nos doentes com LES apenas se sintomáticos e/ou em grupos de alto risco, como grávidas.⁴ Está descrito que a mortalidade materna devida a HAP secundária é de 56% e a devida a HAP primária 30%. Todas estas mortes ocorreram nas 5 semanas pós-parto, tendo sido o período mais crítico as primeiras 72h, quando há um aumento do *output* cardíaco devido a auto-transfusão e aumento do retorno venoso ao coração direito.⁴ Ora, na HAP há aumento da resistência vascular pulmonar, logo este aumento do *output* leva a insuficiência cardíaca direita, que pode causar morte. O prognóstico materno depende, assim, de um diagnóstico e admissão hospitalar precoces e da adaptação individual do tratamento durante a gravidez e no período pós-parto.⁴ Uma rápida deterioração ocorre quando a HAP é complicada por doença tromboembólica, sendo o risco mais elevado nas mulheres que têm tendência pró-trombótica, como SAF, durante a gravidez.⁴

3.3. Hipoxémia aguda reversível

A hipoxémia aguda reversível é uma manifestação do LES extremamente rara², consistindo numa hipoxémia com dificuldades de difusão associadas, com estudos imagiológicos pulmonares normais.² Foi descrita em 6 de 22 pacientes hospitalizados em fase aguda de LES⁶⁸; estes tinham radiografias e cintigrafia ventilação/perfusão normais, excluindo a hipótese de embolismo pulmonar.⁹

A patogénese desta síndrome não está ainda esclarecida, mas os produtos de divisão do complemento (C3a e C5a) estão geralmente elevados no plasma, indicando que a hipoxémia é devida a leucoagregação pulmonar e activação do complemento nos capilares pulmonares.^{9,32} Para além disso, nota-se uma sobre-regulação das moléculas de adesão E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1³², sugerindo que a activação excessiva de complemento, que activa neutrófilos, com células endoteliais condicionadas induz adesão leucócito-célula endotelial e vasculopatia leuco-oclusiva nos capilares pulmonares.^{2,9,32,33} O mesmo mecanismo de dano pulmonar mediado por leucócitos activados pelo complemento foi reconhecido noutras síndromes pulmonares, incluindo hemodiálise, SDRA e *bypass* cardiopulmonar.⁹

A administração de altas doses de corticosteróides com ou sem associação de aspirina pode ser eficaz em pacientes com esta patologia^{2,32}, sendo que na maioria dos casos verifica-se melhoria das trocas gasosas após 72h de tratamento.^{9,32,33}

3.4. Doença tromboembólica

A trombose venosa profunda é o evento venoso trombótico mais comum na SAF, acompanhado por embolia pulmonar em 30% dos pacientes.¹ Foram identificadas trombooses venosas profundas com ou sem embolismo pulmonar em cerca de 9% dos pacientes com LES, estando geralmente associadas com a actividade da doença.³³

A inflamação sistémica tem um papel importante na patogénese da doença tromboembólica no LES, um fenómeno aumentado na presença de Ac AF.⁹ Esta presença aumenta o risco de eventos tromboembólicos para 35-42%.^{1,33} A associação entre a SAF e o LES é cada vez mais reconhecida na prática clínica, sendo esta doença reumatológica a principal causa de SAF secundária na população geral.⁵³ Ac AF, que estão associados a trombose vascular e morbidade na gravidez, podem estar presentes em mais de 2/3 dos pacientes com LES.² Os dois mais importantes e conhecidos, são o anticoagulante lúpico e o Ac anticardiolipina², sendo o primeiro o melhor preditor de risco.¹ Estes Ac ligam-se a proteínas como a protrombina, vários complexos proteína/fosfolípido e glicoproteína I β .² Uma metanálise revelou que indivíduos com LES e Ac AF tinham seis vezes mais probabilidade de desenvolver um tromboembolia venosa do que os pacientes com LES sem Ac AF; os pacientes com anticoagulante lúpico tinham cerca de três vezes mais risco do que os pacientes com Ac anticardiolipina.² Num outro estudo, os pacientes com anticoagulante lúpico tinham cinco vezes mais risco e os que tinham Ac anticardiolipina tinham mais do dobro do risco de desenvolver trombose venosa do que os que não tinham nenhum destes Ac.² Também Cervera *et al.* relataram uma alta prevalência de trombose na presença de Ac anticardiolipina.⁶⁹ Por outro lado, Abu-Shakra *et al.* descobriram que 47% de 390 pacientes com LES tinham níveis aumentados de Ac anticardiolipina, mas não havia correlação com

trombose arterial ou venosa, sugerindo que apenas um subconjunto destes Ac são patogênicos.⁷⁰

A embolia pulmonar apresenta-se geralmente com uma dor pleurítica e dispneia súbitas^{1,33}, razão pela qual pode ser difícil distingui-la de pleurite ou pneumonite.¹ Deve suspeitar-se desta complicação nos pacientes com LES que apresentem estas manifestações, especialmente na presença de Ac AF.¹ Ocasionalmente é diagnosticada em pacientes com poucos sintomas mas que apresentam hipoxemia e que foram investigados com cintigrafia ventilação/perfusão.³³ Alguns pacientes com LES podem ter sintomas de HAP secundária a doença tromboembólica crônica.³³

O exame para o diagnóstico de embolia pulmonar é a angiografia pulmonar. No entanto, na maioria dos casos a embolia é estudada com recurso a cintigrafia ventilação/perfusão ou TC espiral.³³

Os pacientes com LES que desenvolvem doença tromboembólica, com ou sem SAF associada, podem necessitar de altas doses de corticosteróides, terapia imunossupressora e plasmaferese, juntamente com o uso sensato de anticoagulação.^{1,9} Os pacientes com Ac AF e LES mas sem história de trombose devem ser vigiados, e podem beneficiar da prevenção primária através da toma diária de baixas doses de aspirina (75 a 100mg/d) ou até altas doses (325 mg/d), porque a primeira manifestação clínica da SAF pode ser a trombose.^{2,9} Segundo alguns autores, os doentes com LES e Ac AF que tiverem um episódio de trombose venosa profunda e embolia pulmonar devem ser tratados com varfarina, de modo a atingir um *international normalized ratio* (INR) de 2-3.³³ Há, no entanto, dados conflituosos relativamente à opção mais eficaz para prevenção secundária: anticoagulação de alta intensidade ou de intensidade mais baixa.²

A prevenção de fenômenos tromboembólicos é, assim, muito importante pois a taxa de mortalidade para o episódio agudo ronda os 50%.²

4. Envolvimento diafragmático

4.1. *Shrinking Lung Syndrome*

O *shrinking lung syndrome* (SLS) foi descrito pela primeira vez em 1965 por Hoffbrand e Beck, referindo-se a doentes com LES que têm uma dispneia inexplicável, pequenos volumes pulmonares na radiografia, disfunção e elevação do diafragma e um padrão restritivo nas PFV, sem envolvimento parenquimatoso.^{1,9,33} Trata-se de uma manifestação rara do LES.¹ Num estudo longitudinal que examinou os factores de risco associados à ocorrência de dano pulmonar, usando um coorte de 626 pacientes com LES, a prevalência de SLS foi de 0,6%¹⁴; no entanto, tem-se verificado que nos pacientes com LES refractário que necessitaram de transplante de células estaminais hematopoiéticas a prevalência do SLS é superior (6%).³³

Permanece a controvérsia relativamente à etiologia do SLS, particularmente no que diz respeito a disfunção primária do diafragma vs disfunção da parede torácica^{9,53}, não estando, portanto, ligada a lesão pulmonar propriamente dita.⁵³ Ao medir a pressão transdiafragmática nestes doentes, verificou-se incapacidade do diafragma gerar pressão normal^{2,9,33}, tendo sido esta fraqueza proposta como sendo a causa da perda de volume pulmonar¹, especialmente nos que têm restrição de volume mais severa.¹¹ Em autópsias, o diafragma de doentes com SLS tem sido descrito como difusamente fibrótico e consideravelmente atrofiado.² No entanto, outros autores encontraram força diafragmática normal em pacientes com SLS^{1,9,32,33}, o que

pode querer dizer que uma alteração primária deste músculo é uma explicação improvável.³³ A fraqueza dos músculos inspiratórios e expiratórios (miosite ou miopatia), resultando na elevação do diafragma e perda de função, pode assim contribuir para causar esta síndrome.^{32,33} Neuropatia frénica, inflamação de pleura, aderências e dor podem também ter a sua função na patogénese do SLS.³³

Clinicamente, os pacientes apresentam dispneia de esforço que persiste no descanso. Cerca de 2/3 dos pacientes têm dor pleurítica durante ou pouco antes das manifestações clínicas da síndrome.³³ Tosse seca e febre surgem raramente.

Ao exame físico, a auscultação pulmonar pode ser normal ou revelar diminuição do murmúrio vesicular em ambas as bases pulmonares e ocasionalmente crepitações. As PFV revelam um padrão restritivo^{9,33,53} com diminuição dos volumes pulmonares. A D_LCO corrigida de acordo com o volume é normal ou ligeiramente diminuída.³³

A radiografia e a TC do tórax mostram diminuição do volume pulmonar, elevação das cúpulas hemidiafragmáticas e atelectasias basais lineares, sem evidência de atingimento do parênquima.^{9,11,32,33} Raramente encontra-se derrame ou espessamento pleurais.¹¹ Ocasionalmente podem ser encontradas na radiografia opacidades mal definidas acima do diafragma.¹¹ A cintigrafia de ventilação/perfusão é normal, sem sinais de doença tromboembólica.³³

A patogénese do SLS é incerta⁹ e não há ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento do SLS, razão pela qual a terapêutica é empírica.² Está no entanto descrita a eficácia de corticosteróides em doses moderadas (20mg/dia a 1mg/kg/dia de prednisona via oral), por vezes precedido de metilprednisolona intravenosa.^{1,9,33} Em alguns casos adiciona-se altas doses de β -agonistas e teofilina para aumentar a força diafragmática.^{1,2,9,33} A terapêutica imunossupressora pode ser útil em caso de falha do tratamento esteróide. Estas opções

terapêuticas podem melhorar os sintomas e a função pulmonar.³² O movimento diafragmático pode não normalizar, e quando normaliza geralmente isso ocorre apenas após algumas semanas de tratamento.² Muitos pacientes mostram melhora da febre e pleurisia com terapêutica corticosteróide¹¹; no entanto, a dispneia não é aliviada, especialmente nos pacientes com significativa elevação do diafragma.¹¹

O SLS tem bom prognóstico, com estabilização ou melhora do defeito restritivo e resposta ao tratamento^{2,33}, sendo geralmente uma condição auto-limitada. Após um período de seguimento de alguns anos, muitos pacientes apresentaram agravamento da capacidade vital.¹¹ As recaídas ou mortes devidas a insuficiência respiratória ou complicações associadas são raras.

5. Envolvimento das vias aéreas

O envolvimento das vias aéreas, embora seja raro, é bem reconhecido no LES, podendo afectar o trato respiratório superior e inferior, com uma variação da apresentação clínica que varia de doença assintomática a compromisso das vias aéreas com necessidade de tratamento para toda a vida.⁹

O atingimento da laringe tem uma prevalência de 0.3-30%⁹, e pode variar de inflamação da mucosa (28%) a cricoartrite e paralisia bilateral das cordas vocais (11%).^{9,33} A apresentação clínica é inespecífica e depende da localização e grau de obstrução, podendo incluir rouquidão, irritação da garganta, tosse seca, dispneia e estridor.⁹ Contrariamente ao que acontece na artrite reumatóide, a cricoartrite secundária a LES é um processo agudo, frequentemente acompanhado por outras manifestações lúpicas e tem

uma boa resposta a corticoterapia.^{9,33} Embora ainda esteja pouco compreendida, a fisiopatologia do envolvimento laríngeo no LES pode ser explicado não apenas por deposição de complexos imunes e ativação do complemento, mas também por um processo crônico de inflamação pericapsular levando eventualmente a fibrose, semelhante a artropatia de Jaccoud.⁹ Por outro lado, a tosse é muitas vezes a única manifestação do envolvimento pulmonar no LES; esta é muitas vezes devida a infecções do trato respiratório superior, normalmente de etiologia viral.³² O angioedema envolvendo as vias aéreas superiores é incomum mas pode causar obstrução, necessitando de ventilação mecânica.³³

O envolvimento das vias aéreas inferiores no LES é também raro.⁹ Vários estudos mostraram que a TCAR revela espessamento das paredes brônquicas e bronquiectasias em aproximadamente 20% dos pacientes com LES, mas estas alterações raramente são clinicamente relevantes.^{2,33} Foram descritas alterações nas PFV em mais de dois terços dos doentes com LES; no entanto, a obstrução severa das vias aéreas é rara.³³

Foram também descritos alguns casos de bronquiolite obliterante associada ao LES.^{9,33} Esta é caracterizada por limitação do fluxo devido a inflamação e fibrose submucosa e peribrônquica¹¹ e pela formação de rolhões de tecido fibroso nos bronquíolos e ductos alveolares.³² Outros achados são hiperplasia do músculo liso e bronquiolectasia com secreções espessas.¹¹ Estes pacientes geralmente apresentam tosse seca e múltiplos infiltrados na radiografia do tórax. Ainda assim, muitas vezes a radiografia é normal e nalguns pacientes há hiperinsuflação leve ou oligoémia subtil.¹¹ A TC mostra consolidação densa³², podendo estar presente oligoémia e bronquiectasias, centrais e periféricas¹¹. Opacidades ramificadas ou mal definidas centrilobulares podem também ser encontradas¹¹, raramente, sendo o diagnóstico confirmado por biópsia pulmonar.³² O tratamento com prednisona oral (1mg/kg/dia) é geralmente eficaz. No entanto, a adição de ciclofosfamida pode ser necessária nos casos de deterioração progressiva.^{2,32}

6. Outros distúrbios

6.1. Infecções

Os pacientes com LES são mais susceptíveis a infecções bacterianas e oportunistas^{9,11} por várias razões: 1) alterações imunológicas associadas ao LES. Os macrófagos alveolares de pacientes com LES mostram actividade antibacteriana deprimida^{1,9,11}; 2) a susceptibilidade a infecção está aumentada pela terapêutica por corticosteróides ou outros agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida^{9,11}; 3) o desenvolvimento de infecções do trato respiratório é favorecido por factores como edema pulmonar e fraqueza dos músculos respiratórios¹¹. De facto, a infecção é uma causa frequente de manifestações pulmonares do LES⁹, sendo uma causa *major* de morbidade e mortalidade¹¹, razão pela qual deve ser procurada e tratada empiricamente até que uma hipótese alternativa seja identificada.⁹ A infecção é a primeira hipótese a considerar em todos os doentes com LES que recebam corticosteróides ou agentes imunomoduladores e que apresentem novos sintomas respiratórios ou agravamento dos prévios ou alterações radiológicas.^{2,11}

As infecções oportunistas em pacientes com LES incluem aspergilose, criptococose e pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovírus (CMV) e *Nocardia*.¹¹ A infecção por CMV é uma complicação comum num paciente imunocomprometido, sendo que um estudo retrospectivo que analisou predominantemente crianças caucasianas com LES sugeriu a possibilidade desta infecção ter um papel etiológico no desencadeamento de pneumonite no LES juvenil¹² (figura 12). Foi sugerida uma incidência relativamente alta de infecção pulmonar por *Nocardia asteróides* em pacientes com LES; se não for tratada, esta

pode progredir rapidamente e ser fatal¹¹ (figura 11). A radiografia do tórax pode mostrar opacidades múltiplas ou massas nodulares, algumas das quais podem ser cavitadas.¹¹

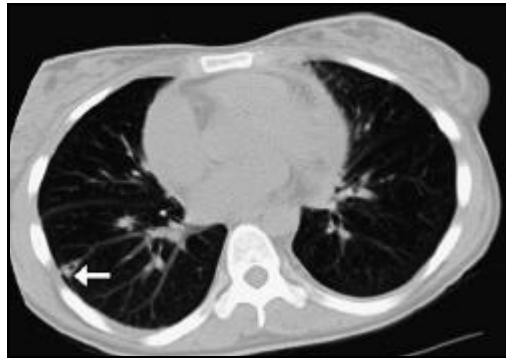


Figura 11: TC do tórax mostrando uma pequena lesão cavitária no lobo inferior direito (seta) numa paciente com LES complicado por pericardite e nefrite, e que estava a fazer imunossupressão com ciclofosfamida e corticosteróides. A biópsia revelou infecção por *Nocardia*. Adaptado de Kamen DL and Strange C (2010).⁷¹

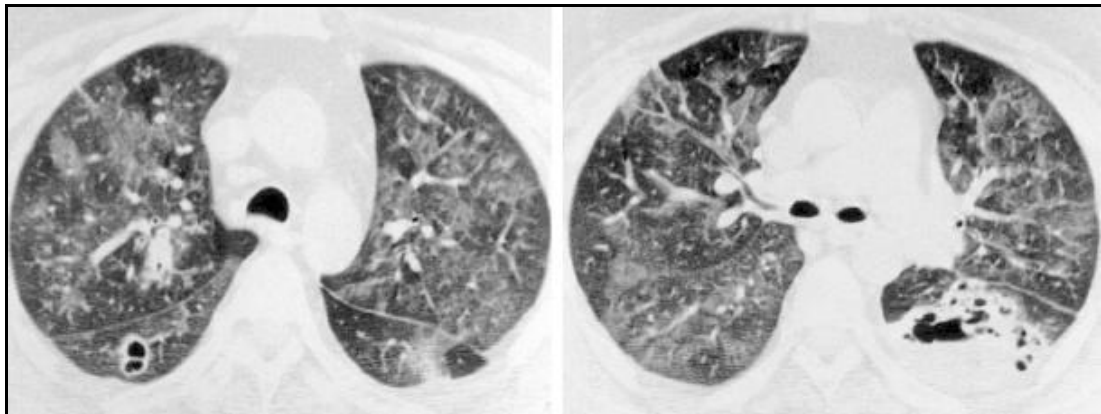


Figura 12: LES com infecção oportunista. TCAR mostra opacidades em vidro fosco bilateralmente e um nódulo cavitário no segmento superior do lobo inferior direito (a) e consolidação focal no lobo inferior esquerdo com múltiplas áreas de cavitação (b). Os resultados do LBA e biópsia foram positivos para CMV e aspergilose. Adaptado de Mayberry JP et al. (2000)⁵⁴

Feng e Tan reviram uma série de 311 pacientes com LES e relataram que 16 (5%) tinha tuberculose (TB). Havia uma incidência relativamente alta da forma miliar e extrapulmonar, o que contribuiu para um atraso no diagnóstico pois a perda de peso e febre

devida a TB pode ser atribuída inicialmente ao LES. Assim sendo, e devido a esse atraso, a TB pulmonar estava tão avançada que apenas 9 dos 16 pacientes (56%) afectados se curaram com terapia antituberculosa.⁷² Desta forma, a TB pode ser uma causa directa de morte, e o atraso no seu diagnóstico pode contribuir para a alta mortalidade.¹¹

6.2. Reacção a fármacos

Tem sido descrita a ocorrência de pneumonia intersticial celular com azatioprina ou micofenolato mofetil.² Também os AINEs são uma causa conhecida de pneumonia eosinofílica crónica.²

No que diz respeito à ciclofosfamida têm sido descritos dois tipos de dano pulmonar: 1) pneumonia de início precoce, que se desenvolve nos primeiros 6 meses de exposição ao medicamento e responde à suspensão do fármaco e glucocorticóides; 2) fibrose de início tardio, que ocorre mais de 13 anos após a exposição à ciclofosfamida, predominantemente nos lobos superiores, e havendo também espessamento pleural bilateral, que não responde bem a terapia glucocorticóide.²

Uma lesão pulmonar induzida por metotrexato ocorre em 2-12% dos casos e não está relacionada com a dose, duração da terapêutica ou doença subjacente.² Os achados histológicos são inespecíficos, com vários graus de inflamação e fibrose. Podem ser visíveis granulomas pequenos e mal definidos. Eosinofilia periférica ocorre em mais de 40% dos pacientes e tem sido descrito um aumento dos eosinófilos tecidulares.² O prognóstico é favorável com a suspensão de metotrexato e glucocorticóides.²

6.3. SDRA:

O SDRA pode ocorrer em 5-15% dos pacientes com LES.² É uma síndrome inespecífica que tem sido bem descrito nos pacientes imunodeprimidos e com doença severa, tendo frequentemente um resultado fatal.⁹ Os factores predisponentes incluem infecção, SAF e terapêutica com altas doses de corticosteróides.^{2,9} Num estudo retrospectivo de 544 pacientes coreanos com LES, encontrou-se SDRA em 19 (3,5%), com uma taxa de mortalidade global de 34%. Quase metade das mortes tiveram origem numa sépsis por gram negativos, tendo as outras sido devidas a tuberculose miliar, aspergilose pulmonar invasiva, hemorragia pulmonar, pneumonite de aspiração e vasculite sistémica.⁹

Conclusões

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença auto-imune caracterizada pela produção de auto-anticorpos, que pode atingir vários sistemas, entre os quais o respiratório. O envolvimento pulmonar é comum, ocorrendo em mais de metade dos pacientes. A manifestação mais frequente é a pleurite, tendo as restantes mais incomuns (tabela 3).

Tabela 3: Prevalência das manifestações pulmonares do Lúpus Eritematoso Sistémico.

Manifestações pulmonares	Prevalência
Manifestações pleurais	30-60%
Pneumonite aguda	0-14%
Pneumonite intersticial crónica	3-13% (33-38% na forma subclínica)
Hemorragia alveolar	0,5-5,7%
Hipertensão arterial pulmonar	0,5-43%
Shrinking Lung Syndrome	0,6%

As manifestações clínicas variam consoante a patologia, mas com a melhoria e surgimento de novas modalidades diagnósticas tornou-se possível detectar doenças precocemente, que anteriormente eram mais difíceis de diagnosticar.

A patogénese das manifestações pulmonares do Lúpus Eritematoso Sistémico é geralmente incerta, sendo que um melhor entendimento desta pode levar ao aperfeiçoamento e surgimento de novas modalidades terapêuticas. O tratamento preconizado depende da

patologia subjacente, sendo que a pleurite, a pneumonite aguda e a doença intersticial crónica respondem geralmente a terapêutica corticosteróide e imunossupressora. A hemorragia alveolar nem sempre responde a estes tratamentos, apresentando mau prognóstico. Já o embolismo pulmonar deve ser tratado com anticoagulação. Frequentemente ocorrem infecções oportunistas nestes pacientes, especialmente nos imunodeprimidos, sendo essencial o tratamento empírico com antibiótico de largo espectro nos casos em que não se exclui esta hipótese.

O envolvimento pulmonar é um indicador do prognóstico global, sendo que apesar das limitações terapêuticas, com uma detecção e tratamento precoces, o curso clínico de um paciente com Lúpus Eritematoso Sistémico com manifestações respiratórias pode muitas vezes ser melhorado. De facto, nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento da taxa de sobrevivência dos pacientes, razão pela qual o objectivo que emerge é tentar evitar danos pulmonares.

Referências Bibliográficas

- 1- Paran D, Fireman E, Elkayam O (2004) Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 3(1):70-75.

- 2- Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Meehan RT, Brown KK (2008) Pulmonary and Thrombotic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Chest* 133(1):271-280.

- 3- Kakati S, Doley B, Pal S, Deka UJ (2007) Pulmonary Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with Special Reference to HR TC. *J Assoc Physicians India* 55:839-841.

- 4- Prabu A, Patel K, Yee CS, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, Townend JN, Gordon C (2009) Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology* 48(12):1506-1511.

- 5- Paran D, Fireman E, Levartovsky D, Elkayam O, Kaufman I, Litinsky I, Caspi D, Koifman B, Keren G, Schwarz Y (2007) Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome patients. *Scand J Rheumatol* 36(4):285-290.

- 6- Silva JA (2004) Síndromas Sistémicas. In: *Reumatologia Práticas*, pp25.1-25.38. Coimbra: Diagnóstico.

- 7- Lam GK, Petri M (2005) Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 23(5 Suppl 39):S120-132.
- 8- Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C (2003) Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 42(2):276-279.
- 9- Memet B, Ginzler EM (2007) Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 28(4):441-450.
- 10- Cheema GS, Quismorio FP (2000) Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 6: 424-429.
- 11- Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J (2000) Thoracic Involvement of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical, Pathologic, and Radiologic Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography* 24(1): 9-18.
- 12- Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, Couriel J, Davidson JE (2005) Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 14(2):152-158.
- 13- Casas YS, Vilá LM (2009) Pulmonary Hemorrhage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Current Respiratory Medicine Reviews* 5:49-54.
- 14- Bertoli AM, Vilá LM, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, Alarcón GS (2007) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus* 16(6):410-417.

- 15-** Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, Manni J (2009) Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 18(12):1053-1060.
- 16-** Kao AH, Manzi S (2002) How to manage patients with cardiopulmonary disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16:211-227.
- 17-** Lilleby V, Aalokken TM, Johansen B, Forre O (2006) Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 24: 203-208.
- 18-** Rolla G, Brussino L, Bertero MT, Bucca C, Converso M, Calisgaris-Cappio F (1996) Respiratory function in systemic lupus erythematosus: relation with activity and severity. *Lupus* 5:38-43.
- 19-** Webb WR, Muller NL (1989) High resolution CT of the lung: Current clinical uses. *Perspect Radiol* 2:61-69.
- 20-** Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Drosos AA, Acritidis NC, Moutsopoulos HM (1988) Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lúpus erythematosus. *Chest* 94(2):312-315.
- 21-** Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, Suzuki E, Gejyo F (2002) Pulmonary disffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* 7(1):45-59.

22- Huang C-T, Hennigar GR, Lyons HA (1965) Pulmonary dysfunction in with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 272:288-293.

23- Groen H, ter Borg EJ, Postma DS, Wouda AA, van der Mark TW, Kallenberg CG (1992) Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 93(6):619-627.

24- Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Valind S, Jonson B (1989) Lung function in patients with systemic lupus erythematosus and persistent chest symptoms. *Br J Rheumatol* 28(6):492-499.

25- Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH (2004) Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 33:414-421.

26- Gladman DD (2000) The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 27: 373-376.

27- Stoll T, Seifert B, Isenberg DA (1996) SLICC/ACR Damage Index is valid and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 35: 248-254.

28- Gilboe IM, Kvien TK, Husby G (2001) Disease course in systemic lupus erythematosus: changes in health status, disease activity, and organ damage after 2 years. *J Rheumatol* 28: 266-274.

29- McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al (2004) The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 50: 1226-1232.

30- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Ugalde J, Aguirre C (2004) Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:900-905.

31- Laskin CA, Clarck CA, Spitzer KA (2005) Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: is the whole greater than the sum of its parts? *Rheum Dis Clin North Am* 2:255-272.

32- Schur PH, Dellaripa PF (2009) Pulmonary manifestations of systemic lúpus erythematosus in adults. Reprint from UpToDate, Last Review: 17.3.

33- Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA (2009) Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.23(4):469-480.

34- Boulware DW, Hedgpeth MT (1989) Lupus pneumonitis and anti-SSA (Ro) antibodies. *J Rheumatol* 16(4):479-481.

35- Kawasaki A, Ohtatsu R, Kashii T, Hayase M, Mizushima Y, Kobayashi M, Kitagawa M (1996) Acute lupus pneumonitis presenting as multiple nodular shadows. *Japanese Journal of Thoracic Diseases* 34:126-131.

- 36-** Keane MP, Lynch JP 3rd (2000) Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 55(2):159-166.
- 37-** Susanto I, Peters JI (1997) Acute lupus pneumonitis with normal chest radiograph. *Chest* 111(6):1781-3.
- 38-** Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, Steigerwald JC. (1975) Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 54(5):397-409.
- 39-** Ooi GC, Ngan H, Peh WC, Mok MY, Ip M. (1997) Systemic lupus erythematosus patients with respiratory symptoms: the value of HRCT. *Clin Radiol.* 52(10):775-781.
- 40-** Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J (2002) Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *Radiographics* 22 Spec No:S151-65.
- 41-** Pertschuk LP, Moccia LF, Rosen Y, Lyons H, Marino CM, Rashford AA, Wollschlager CM (1977) Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus: Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 68(5):553-557.
- 42-** Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T (1999) Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 93(2):95-101.

- 43-** Tamura N, Sekigawa I, Hashimoto H, Yamamoto N, Kira S (1997) Syncytial cell formation in vivo by type C retroviral particles in the systemic lúpus erythematosus (SLE) lung. *Clin Exp Immunol* 107: 474-479.
- 44-** Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP, Balchum OJ (1973) Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 79:37-45.
- 45-** Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Pødenphant J, Halberg P (1998) A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):468-77.
- 46-** Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Pødenphant J, Halberg P (1998) A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. II. Disease mortality and clinical factors of prognostic value. *Clin Rheumatol* 17(6):478-84.
- 47-** Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr (1990) A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 20(1):48-56.
- 48-** Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach É (1996) High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 166(2):301-7.

- 49-** Sant SM, Doran M, Fenelon HM, Breatnach ES (1997) Pleuropulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: assessment with high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Clin Exp Rheumatol* 15(5):507-13.
- 50-** Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, Graninger W, Hübsch P (1995) Discrete lung involvement in SLE: CT assessment. *Radiology* 196(3):835-840.
- 51-** Chhajed PN, Doshi KP, Athavale AU, Bichile LS, Shah AC (1998) Bronchoalveolar lavage (BAL) in newly diagnosed patients with collagen vascular diseases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 40(4):243-50.
- 52-** Schnabel A, Reuter M, Gross WL (1998) Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 41(7):1215-20.
- 53-** Bragaia CA (2007) Manifestações pulmonares de doenças reumáticas. *Temas de Reumatologia Clínica* 8(4): 105-109.
- 54-** Mayberry JP, Primack SL, Müller NL (2000) Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 20(6):1623-1635.

55- Cardoso MF, Franco DS, Melo ACS, Paulino E, Shiavon JLN, Shiavon LL, Latorre LC, Buzzoleti FC (2008) Diarréia como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol* 48(3): 184-187.

56- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI.(1997) Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 76(3):192-202.

57- Nguyen VA, Gotwald T, Prior C, Obernoser G, Sepp N.(2005) Acute pulmonary edema, capillaritis and alveolar hemorrhage: pulmonary manifestations coexistent in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus? *Lupus* 14(7):557-60.

58- Silva CI, Müller NL (2008) Intrathoracic manifestations of collagen vascular diseases on high-resolution chest computed tomography. *Radiol Bras* 41(3):189-197.

59- Myers JL, Katzenstein AL (1986) Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 85:552-6.

60- Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez F, García-Figueroa JL, Miranda-Limón JM. (1997) Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 6(5):445-8.

61- Badsha H, Edwards CJ.(2003) Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 32(6):370-7.

62- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ.(2000) Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 118(4):1083-90.

63- Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB (1995) Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 129(3):510-5.

64- Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, Wang Q (1999) Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 18(4):147-51

65- Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O (1985) Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Chest* 88(1):129-35.

66- Hennigan S, Channick RN, Silverman GJ (2008) Rituximab treatment of pulmonaryarterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a casereport. *Lupus* 17(8):754-6.

67- Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB (2006) Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 25(6):866-72

68- Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, Benton M, Reibman J, Epstein H, Rapoport DM, Belmont HM, Goldring RM. (1991) Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 114(11):941-7

69- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, et al (1993) Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 72(2):113-24.

70- Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V.(1995) Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 99(6):624-8.

71- Kamen DL, Strange C.(2010) Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 31(3):479-88.

72- Feng PH, Tan TH (1982) Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 41(1):11-4.