

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS –  
PPGCM

Milene Caroline Koch

**ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS PULMONARES NA  
ARTRITE REUMATOIDE: CEA (ANTÍGENO CARCINO-  
EMBRIONÁRIO) COMO MARCADOR DE DOENÇA DE VIAS  
AÉREAS**

Florianópolis  
2015



Milene Caroline Koch

**ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS PULMONARES NA  
ARTRITE REUMATOIDE: CEA (ANTÍGENO CARCINO-  
EMBRIONÁRIO) COMO MARCADOR DE DOENÇA DE VIAS  
AÉREAS**

Dissertação submetida ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção de grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Souza Neves

Coorientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Nobre

Florianópolis  
2015

K176aKoch, Milene.

Alterações tomográficas pulmonares na artrite reumatoide: CEA (Antígeno Carcino-Embrionário) como marcador de doença de vias aéreas [Dissertação] / Fabricio de Souza Neves (Orientador). - Florianópolis : Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.

34 p.

Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal de Santa Catarina.

Inclui referências

1. Artrite reumatoide. 2. Alterações tomográficas pulmonares. 3. Marcadores tumorais. I. Neves, Fabricio de Souza. II. Universidade Federal de Santa Catarina. III. Título.

Milene Caroline Koch

**ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS PULMONARES NA  
ARTRITE REUMATOIDE: CEA (ANTÍGENO CARCINO-  
EMBRIONÁRIO) COMO MARCADOR DE DOENÇA DE VIAS  
AÉREAS**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, \_\_\_\_ de novembro de 2015.

---

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Fabrício de Souza Neves, Dr.  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Ivânio Alves Pereira, Dr.  
Coorientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Kátia Lin, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina



## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Dr. Fabrício de Souza Neves, pela orientação exemplar, dedicada e disponível em todas as etapas da elaboração deste trabalho.

Ao professor Dr. Ivânio Alves Pereira e seus pacientes que aceitaram gentilmente participar da pesquisa.

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas e do serviço de radiologia do hospital universitário que permitiram a concretização do projeto.

À minha família, a motivação de tudo.





## RESUMO

**Introdução:** a Artrite Reumatoide (AR) classicamente afeta as articulações, porém pode apresentar manifestações extra-articulares, incluindo pulmonares. Neste estudo, busca-se identificar possíveis fatores de risco ou marcadores laboratoriais para o comprometimento pulmonar na AR, especialmente a presença de Fator Reumatoide (FR), anticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA) e marcadores tumorais, relacionando-os às alterações observadas em tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR) do tórax. **Método:** estudo transversal com portadores de AR questionados e examinados por médico especialista e depois submetidos à TCAR do tórax e a coletas sanguíneas de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), fator reumatoide (FR), ACPA (anti-vimentina e/ou anti-CCP3) e os marcadores tumorais antígeno carcinoembrionário (CEA), CA 125, CA 15-3 e CA 19-9. **Resultados:** 96 pacientes realizaram a TCAR do tórax sendo os achados mais frequentes o espessamento brônquico (27/28.1%) e as bronquiectasias (25/26%). O FR esteve presente em 63,2% (55/87) e os ACPA (anti-vimentina ou anti-CCP3) em 72,71% (88/64) dos indivíduos. O CEA apresentou-se elevado em 14 (37,8%) dos indivíduos não fumantes e em 23 (62,2%) de fumantes. O CA 19-9 apresentou-se elevado em 6 (7,0%) de 86 pacientes, o CA 15-3 em 3 (3,5%) de 85 pacientes e o CA 125 em 4 (5,3%) de 75 pacientes. Na análise multivariada, foi identificada uma associação estatisticamente significativa apenas entre a elevação do CEA e a presença de alteração em vias aéreas nos pacientes com AR ( $p=0,014$ ). **Conclusões:** O CEA pode servir como um preditor de doença pulmonar na AR, selecionando os indivíduos que merecem uma maior investigação respiratória.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide. Alterações tomográficas pulmonares. ACPA. Marcadores tumorais.



## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) classically affects the joints but can present extra-articular manifestations, including pulmonary manifestations. The present study aimed to identify possible risk factors and/or laboratory markers for lung involvement in RA, particularly the presence of rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA), and tumor markers, and to correlate them with changes observed on chest high-resolution computerized tomography (HRCT). **Method:** This cross-sectional study involved RA patients who were examined and questioned by a specialist physician and later subjected to chest HRCT and blood collection for measurement of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), ACPA (anti-vimentin and/or anti-CCP3), and the tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), CA 125, CA 15-3, and CA 19-9. **Results:** A total of 96 patients underwent chest HRCT. The most frequent findings were bronchial thickening (27/28.1%) and bronchiectasis (25/26%). RF was present in 63.2% (55/87) of patients, and ACPA (anti-vimentin or anti-CCP3) was present in 72.71% of (88/64) patients. CEA levels were high in 14 non-smokers (37.8%) and 23 smokers (62.2%). CA-19-9 levels were high in 6 of 86 patients (7.0%), CA 15-3 levels were high in 3 of 85 patients (3.5%), and CA 125 levels were high in 4 of 75 patients (5.3%). Multivariate analysis indicated a statistically significant association between high CEA levels and the presence of airway changes in patients with RA ( $p=0.014$ ). **Conclusions:** CEA can serve as a predictor of lung disease in RA and can help identify individuals who require more detailed examination for the presence of respiratory disorders.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis. Lung CT findings. Tumor markers.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Lesão 1 - intersticial caracterizada por vidro fosco e reticulado com predomínio periférico, Lesão 2 - espaço aéreo caracterizada por bronquiectasias nos lobos inferiores.....	21
---	----



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise bivariada dos possíveis fatores associados ao tabagismo .....	18
Tabela 2 - Análise bivariada entre o CEA e espessamento brônquico estratificada para o tabagismo .....	22
Tabela 3 - Análise bivariada dos possíveis fatores associados aos principais achados de TCAR nos pacientes com AR .....	23
Tabela 4 - Análise multivariada dos possíveis fatores preditores de doença pulmonar em vias aéreas na artrite reumatoide.....	26
Tabela 5 - Análise multivariada dos possíveis fatores preditores de doença pulmonar intersticial na artrite reumatoide.....	26





## LISTA DE SIGLAS

AR	Artrite Reumatoide
ACPA	Anticorpos Contra Proteínas Citrulinadas
FR	Fator Reumatoide
Anti-CCP	Anticorpo Anti-peptídeocitrulinadoCítrico
DPI	doenças pulmonares intersticiais
HU	Hospital Universitário
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
CEA	Marcadores Tumorais Antígeno Carcinoembrionário
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PINE	Pneumonia Intersticial não Específica
PO	Pneumonia em Organização
BR	Bronquiolite
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2</b>	<b>MÉTODO</b> .....	13
2.1	DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO .....	13
2.2	DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS .....	13
2.3	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA .....	14
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	15
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	17
3.1	ANÁLISE DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	17
3.2	ANÁLISE DOS DADOS LABORATORIAIS .....	20
3.3	ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX .....	20
3.4	ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS E AS ALTERAÇÕES NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX.....	22
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	27
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	30



## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é a doença auto-imune mais comum do tecido conjuntivo, afetando cerca de 0,5 a 1% da população, preferencialmente mulheres, numa relação de 2 a 3 mulheres para cada homem afetado. Manifesta-se classicamente na forma de poliartrite simétrica crônica destrutiva. A maioria dos pacientes apresenta auto-anticorpos circulantes, como o fator reumatoide (FR) e anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA), dentre eles o anticorpo anti-peptídeocitrulinado cítrico (anti-CCP) e a anti-vimentina (GABRIEL; CROWSON; O'FALLON, 1999).

Além das manifestações articulares, cerca de 30 a 40 % dos pacientes apresentam manifestações extra-articulares inflamatórias sistêmicas durante o curso da doença, sendo comum o acometimento pulmonar (TURESSON et al, 2003).

A AR pode afetar todos os compartimentos anatômicos do pulmão (vias aéreas, interstício, vasculatura e pleura). Segundo alguns autores, o acometimento das vias aéreas é o mais prevalente, enquanto outros referem uma maior prevalência das doenças pulmonares intersticiais (DPI) (TERASAKI et al, 2004). O comprometimento pulmonar na AR associa-se à maior morbidade e mortalidade (OLSON et al, 2004; SWINSON et al, 1997).

A frequência do comprometimento pulmonar na AR é variável e depende do método utilizado para a sua identificação. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) se provou útil na detecção e caracterização das alterações morfológicas pulmonares na AR, refletindo os achados patológicos (TANAKA et al, 2004). Bilgici et al (2005) avaliaram 52 pacientes através de TCAR, encontrando alterações pulmonares em 67,3%. Skare et al (2011) observaram estas alterações em 55% dos pacientes, sendo as mais comuns o vidro-fosco, as bandas parenquimatosas, as bronquiectasias de tração e o faveolamento (SKARE et al, 2011). Outros estudos tomográficos em AR demonstraram uma prevalência de DPI entre 19% e 67% (BILGICI et al, 2005; BROWN; ROGER, 2007; ZROUR et al, 2005) e de dilatação brônquica de até 41,3%, conforme observado por Mori et al (2008).

Vários fatores de risco para a doença pulmonar na AR tem sido relatados, incluindo os genéticos, tabagismo, tempo e grau de atividade da doença e a presença e concentração de auto-anticorpos, como o FR e os ACPA. Muitos destes fatores apresentam resultados discordantes na literatura, de forma que permanece o interesse e a busca de possíveis

preditores clínicos ou laboratoriais para o comprometimento pulmonar na AR.

Na fibrose pulmonar idiopática e na pneumopatia secundária a diferentes doenças do tecido conjuntivo já se demonstrou a elevação de marcadores tumorais tradicionais (CA 19-9 e CA 15-3) (RUSANOV et al, 2012; YAMAMOTO, 1996). Também já foi observado um aumento na concentração destes marcadores tumorais na AR, sem relação com neoplasias (No entanto, a análise da concentração destes marcadores nos pacientes com AR e sua possível relação com alterações tomográficas pulmonares ainda não foi realizada).

O presente estudo tem por objetivo principal identificar possíveis fatores de risco ou marcadores laboratoriais para o comprometimento pulmonar na AR relacionando diferentes dados clínicos e laboratoriais (especialmente a presença de FR, ACPA e marcadores tumorais) e as alterações observadas nas TCAR. Secundariamente, propõe-se descrever os principais achados clínicos, laboratoriais e tomográficos de portadores de AR com acometimento pulmonar, comparando-os aos resultados da literatura atual.

## 2 MÉTODO

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo transversal de setembro de 2012 a janeiro de 2014 com pacientes portadores de AR segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 2010 (ALETAHA et al, 2010). Foram avaliados os pacientes atendidos de forma consecutiva em ambulatório especializado do Hospital Universitário (HU) – UFSC, os quais foram posteriormente submetidos a exames laboratoriais e à TCAR. Foram excluídos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pneumoconiose, história anterior de tuberculose, neoplasias e cirurgia ou irradiação torácicas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (protocolo 118891), obtendo-se o consentimento livre e esclarecido dos participantes.

### 2.2 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Os pacientes foram questionados e examinados por médico especialista (IAP ou FSN) quanto à idade, duração da AR, atividade da doença (escore DAS 28)( ALETAHA; SMOLEN, 2005), tabagismo, sintomas pulmonares, manifestações extra-articulares (presença de nódulos reumatoides, vasculite, síndrome de Sjögren secundária) e uso de medicamentos prévios e atuais.

Pelo escore DAS 28, os pacientes com índice menor ou igual a 2,6 foram considerados em remissão; maior que 2,6 e menor ou igual a 3,2 em atividade baixa; maior que 3,2 e menor ou igual a 5,1 em atividade moderada e maior que 5,1 em atividade alta (ALETAHA; SMOLEN, 2005).

Para os exames laboratoriais, foram coletadas amostras sanguíneas através de punção venosa, sendo analisadas a proteína C reativa (PCR - método de nefelometria, Behring 100; Behring, Marburg, Alemanha, valor de referência 5 mg/L), velocidade de hemossedimentação (VHS - método Westergren, corrigido para sexo e idade( MILLER; GREEN; ROBINSON, 1983), fator reumatoide (FR - método ELISA kit QUANTA Lite®, San Diego, Califórnia, EUA, com uma sensibilidade de 91,6% e especificidade de 91,3 % e valor de referência positivo acima de 15 UI/ml e fortemente positivo acima de 113 UI/ml), ACPA (anti-vimentina – método ELISA kit Orgentec® sensibilidade de 81,2% e especificidade de 98% e/ou anti-CCP3IgG método ELISA kit QUANTA Lite®

sensibilidade de 74%, especificidade de 96%, valor de referência positivo acima de 20U e fortemente positivo acima de 60 U para ambos) e os marcadores tumorais antígeno carcinoembrionário (CEA), CA 125, CA 15-3 e CA 19-9 (método de quimioluminescência em equipamento IMMULITE 2000® da Siemens, Berlin, Alemanha). O valor de referência para o CEA foi de 2,5 ng/ml, também sendo analisado o CEA corrigido para o sexo e tabagismo, com limites normais de até 6,2 ng/ml em homens fumantes, 3,4 ng/ml em homens não fumantes, 4,9 ng/ml em mulheres fumantes e 2,5 ng/ml em mulheres não fumantes). O valor de referência para o CA 19-9 foi de 33 U/ml, para o CA 15-3 foi de 58 U/ml e para o CA 125 foi de 21 U/ml.

### 2.3 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TCAR foi realizada em tomógrafo da marca *Philips6canais*, obtendo-se cortes axiais de inspiração máxima em decúbito dorsal e ventral e em expiração em decúbito dorsal, do ápice pulmonar ao diafragma. Foram realizados cortes de espessura de 0,6 mm, incremento de 10 mm, reconstrução da imagem com matriz de alta resolução (512 x 512), nível médio da janela de -500 HU para avaliação do parênquima pulmonar, com largura de janela de 1.500 HU. Para a avaliação do mediastino, foi utilizada uma janela em torno de 60 HU, com largura de janela de 400 HU, com 120 Kvp e amperagem modulada automaticamente (120 a 250 mA). Não foi administrado meio de contraste endovenoso iodado em nenhum exame.

As TCAR foram analisadas por dois radiologistas do serviço do HU – UFSC (MCK e LFN) de forma isolada ou em consenso nos casos discordantes.

As alterações pulmonares foram definidas de acordo com o Consenso Brasileiro de TCAR do tórax (SILVA; MARCHIORI; SOUZA JÚNIOR, 2010) e segundo os critérios de Mori et al (2008) que classificaram os achados em dois grupos: doença pulmonar intersticial (vidro-fosco, alterações reticulares, faveolamento) ou doença das vias aéreas (bronquiectasia, espessamento brônquico, aprisionamento aéreo).

Para a avaliação da extensão da doença nas vias aéreas (bronquiectasias e espessamento brônquico), foi utilizada a classificação de Ooi et al (2002) de acordo com a porcentagem de acometimento do lobo (grau 0: nenhum, grau 1: <25%, grau 2: 25 a 50%, grau 3: >50%), sendo após realizada a soma dos escores lobares individuais para o cálculo do escore global.



O acometimento pulmonar na AR foi ainda classificado de acordo com o trabalho de Tanaka et al (2004) em pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia em organização (PO) e bronquiolite (BR). Para a avaliação da extensão da doença, foi utilizada a classificação de Goh et al(2008), que considera extensa a doença intersticial que afeta mais de 20% do pulmão.

## 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, US), aplicando-se o teste bicaudal do Qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas. As variáveis com possível associação à presença de alterações na tomografia computadorizada de tórax foram posteriormente analisadas em modelo multivariado de regressão logística. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.



### 3 RESULTADOS

#### 3.1 ANÁLISE DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Dos 102 pacientes elegíveis para o estudo, um foi excluído por cirurgia torácica prévia e um por tuberculose. Quatro pacientes não compareceram ao serviço de radiologia do HU-UFSC e, portanto, não realizaram a TCAR.

Foram estudados 96 pacientes, sendo 85 mulheres (88,5%) e 11 homens (11,5%), com idade média de  $57,5 \pm 11,8$  anos, variando entre 29 a 90 anos. O tempo médio de duração da doença foi de  $16,7 \pm 8,8$  anos. Dos 96 pacientes, em 86 a AR foi avaliada através do escore DAS 28, o qual demonstrou 60 (69,8%) pacientes em atividade, sendo 7 (8,1%) com atividade alta e 45 (52,3%) moderada. Sintomas pulmonares de tosse, dispneia ou dor torácica foram relatados por 15 (15,6%) pacientes. No que se refere às manifestações extra-articulares, 7 (7,3%) apresentaram nódulos reumatoides, 7 (7,3%) apresentaram síndrome de Sjögren secundária e nenhum apresentou vasculite. Quanto ao tratamento atual, 87 (90,6%) estavam em uso de metotrexato, 39 (40,6%) em uso de Leflunomida e 37 (38,5%) em uso de anti-TNF. Em relação ao tabagismo, 40 (41,6%) eram tabagistas ou ex-tabagistas, sendo 10 (10,4%) com exposição atual ao fumo. Para todas as análises posteriores, “tabagismo” foi considerado como o conjunto de tabagistas atuais e ex-tabagistas. Na análise bivariada houve associação entre o fumo e sexo masculino, sintomas pulmonares, nódulos subcutâneos, FR e elevação do CEA (tabela 1).

**Tabela 1 - Análise bivariada dos possíveis fatores associados ao tabagismo**  
(Continua)

		Tabagismo					
		n	Não	Sim	OR	95%CI	p
Sexo Masc.	Não	85	53 (62.4)	32 (37.61%)	4.41	1.09-17.86	<b>0.047*</b>
	Sim	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)			
DAS > 3.2	Não	26	13 (50%)	13 (50%)	0.57	0.22-1.46	0.248
	Sim	60	38 (63.3%)	22 (36.7%)			
Sint. Resp.	Não	81	51 (63%)	30 (37.5%)	3.40	1.06-10.89	<b>0.033*</b>
	Sim	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)			
Nódulos	Não	83	51 (61.4%)	32 (38.6%)	0.38	0.29-0.50	<b>0.002*</b>
	Sim	7	0	7 (100%)			
Sd. Sjogren	Não	85	47 (55.3%)	38 (44.7%)	0.49	0.09-2.69	0.695
	Sim	7	5 (71.4%)	2 (28.6%)			
FR+	Não	32	24 (75%)	8 (25%)	3.11	1.19-8.11	<b>0.018*</b>
	Sim	55	27 (49.1%)	28 (50.9%)			
FR +++	Não	64	47 (73.4%)	17 (26.6%)	13.13	3.90-44.15	< <b>0.001*</b>
	Sim	23	4 (17.4%)	19 (82.6%)			
CEA	Não	48	37 (77.1%)	11 (22.9%)	5.52	2.14-14.22	< <b>0.001*</b>
	Sim	37	14 (37.8%)	23 (62.2%)			
CEA Cor.	Não	56	38 (67.9%)	18 (32.1%)	2.59	1.03-6.53	<b>0.040*</b>
	Sim	29	13 (44.8%)	16 (55.2%)			
CA 125	Não	71	42 (59.2%)	29 (40.8%)	0.48	0.04-4.87	0.646
	Sim	4	3 (75%)	1 (25%)			
CA 15-3	Não	82	50 (61%)	32 (39%)	3.12	0.27-35.89	0.561

Continuação

		n	Tabagismo		OR	95%CI	p
			Não	Sim			
	Sim	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)			
CA 19-9	Não	80	48(60%)	32 (40%)	0.75	0.13- 4.33	1.000
	Sim	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)			
CCP3+	Não	14	9 (64.3%)	5 (35.7%)	1.53	0.43- 5.44	0.510
	Sim	37	20 (54.1%)	17 (45.9%)			
CCP3+++	Não	19	12 (63.2%)	7 (36.8%)	1.51	0.47- 4.83	0.484
	Sim	32	17 (53.1%)	15 (46.9%)			
Anti- vim+	Não	19	9 (47.4%)	10 (52.6%)	0.64	0.22- 1.87	0.416
	Sim	48	28 (58.3%)	20 (41.7%)			
Anti- vim+++	Não	34	20 (58.8%)	14 (41.2%)	1.34	0.51- 3.53	0.548
	Sim	33	17 (51.5%)	16 (48.5%)			
VHS	Não	46	27 (58.7%)	19 (41.3%)	0.92	0.38- 2.22	0.865
	Sim	38	23 (60.5%)	15 (39.5%)			
PCR	Não	55	32 (58.2%)	23 (41.8%)	0.76	0.30- 1.90	0.564
	Sim	31	20 (64.5%)	11 (39.5%)			

Masc. (masculino)

Sint. Resp. (sintomas respiratórios),

Sd. Sjogren (síndrome de Sjogren),

FR (fator reumatoide), CEA (antígeno carcinoembrionário), CEA Cor. (corrigido para sexo e tabagismo),

CCP3+ (anticorpo anti-peptídeocitrulinado cítrico positivo),

CCP3+++ (fortemente positivo),

Anti-vim.+ (anti-vimentina positiva),

Anti-vim. +++ (fortemente positiva), VHS (velocidade de hemossedimentação), PCR (proteína C reativa).

\* p estatisticamente significativo

Fonte: Dados da pesquisa (2015)

### 3.2 ANÁLISE DOS DADOS LABORATORIAIS

Dos 87 pacientes com análise do FR, 55 (63,2%) eram positivos. Destes positivos, 23 (26,4%) tinham o FR fortemente positivo. Em 88 pacientes foi pesquisada a presença de ACPA (anti-vimentina ou anti-CCP3), sendo 64 (72,71%) positivos. Destes 88 casos, 67 pacientes foram submetidos à pesquisa da anti-vimentina, sendo 48 (71,6%) positivos, dos quais 33 (49,3%) eram fortemente positivos; 51 pacientes foram testados para o anti-CCP3, sendo 37 (72,5%) positivos, dos quais 32 (62,7%) eram fortemente positivos.

Em relação aos marcadores tumorais, o CEA elevado (acima de 2,5 ng/ml) foi encontrado em 37 (43,5%) de 85 pacientes. Com este valor de referência, o CEA apresentou-se elevado em 14 (37,8%) de indivíduos não fumantes e em 23 (62,2%) de fumantes. Quando utilizados valores de referência corrigidos para sexo e tabagismo, o CEA foi considerado elevado em 29 (34,1%) dos casos testados. O CA 19-9 apresentou-se elevado em 6 (7,0%) de 86 pacientes, o CA 15-3 em 3 (3,5%) de 85 pacientes e o CA 125 em 4 (5,3%) de 75 pacientes. Um aumento da PCR foi encontrado em 34 de 90 pacientes (37,8%) e da VHS em 41 de 88 pacientes (46,6%).

### 3.3 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Foram encontradas alterações pulmonares em 52 dos 96 pacientes (54,2%), excluindo-se os exames que só apresentaram raros micronódulos esparsos. Os principais achados tomográficos da população em estudo foram o espessamento brônquico (27 - 28,1%), bronquiectasias (25 - 26,0%), nódulos (16 - 16,7%), aprisionamento aéreo (14 - 14,6%), espessamento de septo (12 - 12,5%), vidro-fosco (11 - 11,5%), cistos (11 - 11,5%), enfisema (7 - 7,3%), nódulos centrolobulares em vidro-fosco (5 - 5,3%), consolidação (2 - 2,1%), faveolamento (2 - 2,1%), derrame pleural (2 - 2,1%), aumento da artéria pulmonar (2 - 2,1%) e nódulo em vidro-fosco (1 - 1,0%).

Observou-se que 37 pacientes (38,5%) apresentaram doença pulmonar comprometendo as vias aéreas, com bronquiectasias de grau maior ou igual a 3 em 11 destes 37 pacientes (29,7%). Em 16 (16,7%) pacientes houve comprometimento do interstício, sendo 4 (4,2%) de forma extensa, com padrão de PINE. A figura 1 ilustra exemplos de acometimento intersticial e das vias aéreas.

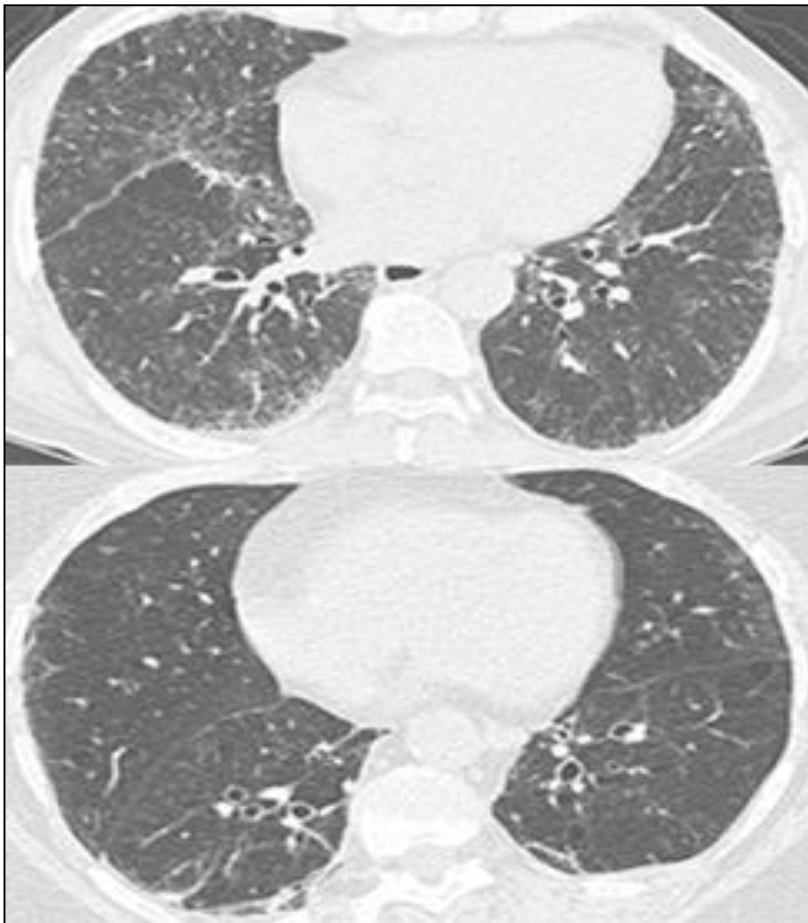


Figura 1: Lesão 1 - intersticial caracterizada por vidro fosco e reticulado com predomínio periférico

Lesão 2 - espaço aéreo caracterizada por bronquiectasias nos lobos inferiores

Fonte: Dados da pesquisa (2015)

A relação entre o tabagismo, CEA e o espessamento brônquico, a alteração de vias aéreas mais comum, é demonstrada na tabela 2, a qual estratifica os achados entre os pacientes fumantes e não fumantes.

**Tabela 2 - Análise bivariada entre o CEA e espessamento brônquico estratificada para o tabagismo**

	Não fumantes					Fumantes				
	Sem espessamento brônquico	Com espessamento Brônquico	O R	95 % CI	P	Sem espessamento brônquico	Com espessamento brônquico	O R	95 % CI	p
CEA negativo	30 (81.1%)	7 (18.9%)	1.71	0.4-7.1	0.467	10 (90.9%)	1 (9.1%)	10.90	1.1-99.68	<b>0.024*</b>
CEA positivo	10 (71.4%)	4 (28.6%)				11 (47.8%)	12 (52.2%)			

\* p estatisticamente significativo.

Fonte: Dados da pesquisa (2015)

### 3.4 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS E AS ALTERAÇÕES NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Na análise bivariada com o teste do Qui-quadrado, foram observadas associações potencialmente significativas entre o tabagismo e alterações de vias aéreas ( $p=0,018$ ), tempo de doença e alterações de vias aéreas ( $p=0,003$ ) e CEA elevado e alterações de vias aéreas ( $p=0,011$ ) (tabela 3).



**Tabela 3 - Análise bivariada dos possíveis fatores associados aos principais achados de TCAR nos pacientes com AR**

(Continua)

Fatores	n	Alteração intersticial: 16 casos					Alteração de vias aéreas: 37 casos				
		Não	Sim	O R	95% CI	p	Não	Sim	O R	95% CI	p
Sexo masc.	Si	1	9	1.1	0.22-	1.0	5	6	2.0	0.58-	0.32
	m	1	(81.8%)	2	(18.2 %)	2	5.78	00	(45.5 %)	9	7.41
	Nã	8	71				54	31			
	o	5	(83.5%)	14	(16.5 %)		(63.5 %)	(36.5 %)			
Tabagismo	Si	4	34	0.8	0.26-	0.7	19	21	2.7	1.18-	<b>0.01</b>
	m	0	(85%)	6	(15%)	1	2.45	11	6	6.46	<b>8*</b>
	Nã	5	46				40	16			
	o	6	(82.1%)	10	(17.9 %)		(71.4 %)	(28.6 %)			
Tempo doença*	Si	1	15	1.4	0.40-	0.5	6	13	4.7	1.62-	<b>0.00</b>
	m	9	(78.9%)	4	(21.1 %)	4	5.10	14	8	14.10	<b>3*</b>
	Nã	7	65				53	24			
	o	7	(84.4%)	12	(15.6 %)		(68.8 %)	(31.2 %)			
DAS 28**	Si	6	47	2.1	0.54-	0.3	36	24	1.2	0.48-	0.63
	m	0	(78.3%)	13	(21.7 %)	2	8.18	71	5	3.28	7
	Nã	2	23				17	9			
	o	6	(88.5%)	3	(11.5 %)		(65.4 %)	(34.6 %)			
Nódulos	Si	7	7	0.8	0.72-	0.3	2	5	4.4	0.80-	0.10
	m		(100%)	0	(0%)	0	0.89	45	1	24.17	5
	Nã	8	67				53	30			
	o	3	(80.7%)	16	(19.3 %)		(63.9 %)	(36.1 %)			
Sjögren	Si	7	7	0.8	0.73-	0.3	3	4	2.2	0.46-	0.42
	m		(100%)	0	(0%)	1	0.89	48	0	10.50	6
	Nã	8	69				53	32			
	o	5	(81.2%)	16	(18.8 %)		(62.4 %)	(37.6 %)			
PCR	Si	3	25	1.0	0.35-	0.8	17	14	1.4	0.58-	0.42
	m	1	(80.6%)	6	(19.6 %)	8	3.32	93	4	3.52	3
	Nã	5	45				35	20			
	o	5	(81.8%)	10	(18.2 %)		(63.6 %)	(36.4 %)			
VHS	Si	3	29(76.3 %)	2.5	0.77-	0.1	22	16	1.2	0.51-	0.63
	m	8		9	(23.7 %)	4	8.38	17	4	2.98	1
	Nã	4	41				29	17			
	o	6	(89.1%)	5	(10.9 %)		(63%)	(37%)			
FR +	Si	5	44	1.7	0.50-	0.3	31	24	1.7	0.68-	0.25
	m	5	(80%)	11	(20%)	5	6.03	72	0	4.26	4
	Nã	3	28				22	10			
	o	2	(87.5%)	4	(12.5 %)		(68.8 %)	(31.2 %)			

(Continua)

Fatores	n	Alteração intersticial: 16 casos					Alteração de vias aéreas: 37 casos					
		Não	Sim	OR	95% CI	p	Não	Sim	OR	95% CI	p	
FR+++	Sim	2 3	18 (78.3%)	5 (21.7%)	1.5 0	0.45- 4.97	0.52 9	12 (52.2%)	11 (47.8%)	1.63	0.62- 4.28	0.31 6
	Não	6 4	54 (84.4%)	10 (15.6%)				41 (64.1%)	23 (35.9%)			
Anti-vim.+	Sim	4 8	39 (81.2%)	9 (18.8%)	0.6 4	0.18- 2.26	0.51 7	30 (62.5%)	18 (37.5%)	1.30	0.42- 4.02	0.64 9
	Não	1 9	14 (73.7%)	5 (26.3%)				13 (68.4%)	6 (31.6%)			
Anti-vim.++	Sim	3 3	26 (78.8%)	7 (21.2%)	1.0 3	0.32- 3.37	0.95 0	19 (57.6%)	14 (42.4%)	1.76	0.64- 4.85	0.26 7
	Não	3 4	27 (79.4%)	7 (20.6%)				24 (70.6%)	10 (29.4%)			
Anti-CCP3+	Sim	3 7	33 (89.2%)	4 (10.8%)	0.3 0	0.06- 1.43	0.19 2	23 (62.2%)	14 (37.8%)	1.096	0.30- 3.93	0.88 9
	Não	1 4	10 (71.4%)	4 (28.6%)				9 (64.3%)	5 (35.7%)			
Anti-CCP3+++	Sim	3 2	30 (93.8%)	2 (6.2%)	0.1 4	0.02- 0.81	<b>0.04</b> <b>0*</b>	21 (65.6%)	11 (34.4%)	0.72	0.22- 2.31	0.58 1
	Não	1 9	13 (68.4%)	6 (31.6%)				11 (57.9%)	8 (42.1%)			
CEA	Sim	3 7	27 (73%)	10 (27%)	2.5 9	0.84- 7.95	0.08 9	17 (45.9%)	20 (54.1%)	3.16	1.27- 7.84	<b>0.01</b> <b>1*</b>
	Não	4 8	42 (87.5%)	6 (12.5%)				35 (72.9%)	13 (27.1%)			
CEA cor.	Sim	2 9	23 (79.3%)	6 (20.7%)	1.2 0	0.38- 3.71	0.75 1	16 (55.2%)	13 (44.8%)	1.46	0.58- 3.64	0.41 4
	Não	5 6	46 (82.1%)	10 (17.9%)				36 (64.3%)	20 (35.7%)			
CA 19-9	Sim	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	2.3 5	0.39- 14.15	0.30 9	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.75	0.13- 4.33	1.00 0
	Não	8 0	66 (82.5%)	14 (17.5%)				48 (60%)	32 (40%)			
CA 125	Sim	4	2 (50%)	2 (50%)	4.4 6	0.57- 34.66	0.17 6	2 (50%)	2 (50%)	1.63	0.21- 12.25	0.63 8
	Não	7 1	58 (81.7%)	13 (18.3%)				44 (62%)	27 (38%)			
CA 15-3	Sim	3	1 (33.3%)	2 (66.6%)	10. 61	0.89- 125.81	0.07 9	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3.29	0.28- 37.8	0.55 7
	Não	8 2	69 (84.1%)	13 (15.9%)				5 (62.2%)	31 (37.8%)			

(Continuação)

Fatores	n	Alteração intersticial: 16 casos					Alteração de vias aéreas: 37 casos					
		Não	Sim	O R	95% CI	p	Não	Sim	O R	95% CI	p	
MTX	Si m	8 7	72 (82.8 %)	15 (17.2 %)	1.6 6	0.19- 14.33	1.00 0	55 (63.2 %)	32 (36.8 %)	0.4 6	0.11- 1.86	0.3 00
	Nã o	9	8 (88.9 %)	1 (11.1 %)				4 (44.4 %)	5 (55.6 %)			
Anti- TNF	Si m	3 7	30 (81.1 %)	7 (18.9 %)	1.2 4	0.41- 3.69	0.69 3	19 (51.4 %)	18 (48.6 %)	1.8 9	0.81- 4.42	0.1 38
	Nã o	5 7	48 (84.2 %)	9 (15.8 %)				38 (66.7 %)	19 (33.3 %)			
Leflunom ida	Si m	3 9	36 (92.3 %)	3 (7.7% )	0.2 6	0.07- 1.02	<b>0.04</b> <b>3*</b>	27 (69.2 %)	12 (30.8 %)	0.5 3	0.22- 1.26	0.1 51
	Nã o	5 5	42 (76.4 %)	13 (23.6 %)				30 (54.5 %)	25 (45.5 %)			

Masc. (masculino), Sint. Resp. (sintomas respiratórios), Sd. Sjogren (síndrome de Sjogren), FR (fator reumatoide), CEA (antígeno carcinoembrionário), CEA Cor. (corrigido para sexo e tabagismo), CCP3+ (anticorpo anti-peptídeocitrulinado cítrico positivo), CCP3+++ (fortemente positivo), Anti-vim.+ (anti-vimentina positiva), Anti-vim. +++ (fortemente positiva), VHS (velocidade de hemossedimentação), PCR (proteína C reativa), MTX (metotrexato), Anti-TNF (anti-fator de necrose tumoral), \* tempo de doença maior que 22 anos, \*\*DAS 28 > 3.2

Fonte: Dados da pesquisa (2015)

Nas análises multivariadas foram incluídos em bloco único todos os fatores cuja associação com os desfechos alteração de vias aéreas ou alteração intersticial à TCAR tivesse obtido p menor ou igual a 0,2 na análise bivariada. Restou significativa apenas a associação entre o CEA elevado e as alterações de vias aéreas, com p=0,014 (tabelas 4 e 5).

**Tabela 4 - Análise multivariada dos possíveis fatores preditores de doença pulmonar em vias aéreas na artrite reumatoide.**

Fatores	OR	95% IC	P
Tabagismo	2.12	0.54-8.27	0.278
Tempo	1.50	0.28-8.07	0.640
Nódulos	2.20	0.26-18.94	0.474
FR	0.84	0.20-3.51	0.815
Anti-vimentina alta	2.55	0.69-9.37	0.160
CEA	4.84	1.38-16.91	<b>0.014*</b>
Anti-TNF	1.25	0.27-5.82	0.779
Leflunomida	0.79	0.19-3.58	0.794
R2 = 0.22 (Cox and Snell), 0.30 (Nagelkerke), X2 = 15.24, p = 0.05			

Fonte: \* p estatisticamente significativo

Dados da pesquisa (2015)

**Tabela 5 - Análise multivariada dos possíveis fatores preditores de doença pulmonar intersticial na artrite reumatoide.**

Fatores	OR	95% IC	P
Tempo	3.68	0.16-85.67	0.418
Leflunomida	0.46	0.03-6.90	0.578
Alto anti-CCP	0.20	0.02-2.07	0.197
VHS	13.32	0.79-225.23	0.073
CEA	1.10	0.11-10.72	0.933
R2 = 0.10 (Cox and Snell), 0.16 (Nagelkerke), X2 = 8.15, p = 0.086.			

Fonte: Dados da pesquisa (2015)

## 4 DISCUSSÃO

A proposta deste artigo foi a de buscar possíveis fatores preditores de doença pulmonar na AR. Dentre estes fatores, foram investigados os ACPA pelos resultados conflitantes na literatura e os marcadores tumorais, os quais já se demonstraram elevados na ausência de neoplasias em várias doenças reumatológicas, inclusive na AR (BERGAMASCHI et al, 2012).

O CEA é um marcador tumoral constituído por uma glicoproteína envolvida na adesão celular cuja produção inicia-se no feto e termina logo após o nascimento, com apenas uma pequena quantidade permanecendo detectável no soro de pessoas saudáveis. Clinicamente, o aumento sérico do CEA é utilizado como um marcador tumoral devido a sua produção por células carcinomatosas, principalmente do cólon, estômago, pâncreas, pulmão e mamas. No entanto, níveis elevados de CEA tem sido relatados em condições não neoplásicas, como colite ulcerativa, pancreatite, cirrose, ascite e doenças pulmonares (GOLDSTEIN; MITCHELL, 2005).

Além das doenças neoplásicas e não neoplásicas, o aumento na concentração sérica do CEA pode ainda estar relacionado ao tabagismo, que promove displasia ou metaplasia do epitélio respiratório. Fahim et al (2012) demonstraram em biópsiapulmonar com imuno-histoquímica que o epitélio metaplásico que reveste as áreas de faveolamento na fibrose pulmonar idiopática (FPI) pode ser a fonte do CEA liberado para as secreções respiratórias e para o sangue, provavelmente a partir dos pneumócitos cuboidais, que são a fonte da renovação epitelial.

A prevalência do CEA elevado em fumantes saudáveis é de 13,6% enquanto em não fumantes é de 1,8% (ALEXANDER; SILVERMAN; CHRETIEN, 1976). No presente estudo, o CEA apresentou-se elevado em uma proporção maior dos indivíduos com AR, em 14 (37,8%) destes indivíduos não fumantes e em 23 (62,2%) dos fumantes. Esta maior expressão do CEA provavelmente reflete a população estudada, com AR.

Na análise bivariada, ao se estratificar os pacientes com AR de acordo com a exposição ao fumo, no grupo de fumantes a associação entre CEA e alteração de vias aéreas (espessamento brônquico) é significativa. Na análise multivariada, foi identificada uma associação estatisticamente significativa apenas entre a elevação do CEA (mas não do tabagismo, em geral) com a presença de alteração em vias aéreas nos pacientes com AR. Assim, os resultados nos mostram que as alterações de vias aéreas de pacientes fumantes com AR estão associadas com níveis elevados de CEA no sangue periférico.

Vários outros estudos já relataram um aumento do CEA em doenças pulmonares, como na doença pulmonar obstrutiva crônica (WESSELIUS; DARK; PAPASIAN, 1990), proteinosealveolar (LI et al, 2014), asma brônquica (MAEDA et al, 2004), aspergilose broncopulmonar alérgica (NOGUCHI et al, 2013) e PIU idiopática (FAHIM et al, 2012; NAKAMURA et al, 2012). Porém, não foram identificados estudos na literatura atual relacionando a alteração de via aérea na AR e o aumento do CEA.

No que se refere aos ACPA, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com e sem alterações pulmonares, sendo este resultado variável na literatura. A citrulina não é um aminoácido padrão e sua presença em proteínas deve-se a uma modificação pós-translacional, com a substituição da arginina pela citrulina, catalisada pela enzima peptidilargininadeiminase (PADI) (SZEKANECZ et al, 2008). Esses ACPA podem ser detectados em aproximadamente 70 a 80% dos soros de pacientes com AR, sendo estes os testes diagnósticos mais específicos (especificidade de 98%) (CHANG et al, 2015). Além disso, os ACPA aparecem precocemente ou até mesmo antes da evolução da doença, tornando-se bastante úteis em seu diagnóstico inicial (GIZINSKI et al, 2009). Neste estudo, 71.6% dos pacientes foram positivos para os anticorpos anti-vimentina e 72.5% positivos para os anticorpos anti-CCP3.

Os anticorpos anti-CCP também tem sido relacionados às alterações pulmonares nos pacientes com AR, com resultados diversos. Aubart et al (2011) em um estudo publicado em 2011 com 252 pacientes portadores de AR demonstraram que níveis elevados de anticorpos anti-CCP e indivíduos do sexo masculino eram fatores de risco independentes para o desenvolvimento da doença pulmonar na AR. De modo semelhante, um artigo britânico multicêntrico de longa duração demonstrou associação entre a DPI e anticorpos anti-CCP (KELLY et al, 2014). Uma meta-análise publicada em 2014 com 243 pacientes com AR e doença pulmonar e 1442 controles demonstrou relação entre a doença pulmonar, especialmente intersticial e os anticorpos anti-CCP, com OR de 2,62 (ZHU et al, 2014). Porém, outros estudos não demonstraram esta associação, como os de Skareet al (2011) no Brasil e o estudo coreano de La He Jearn de 2012 (JEARN; KIM, 2012).

Outro marcador sorológico clássico para a AR é o FR, sendo encontrado em torno de 67 a 90% dos pacientes (CHANG et al, 2015; KIM et al, 2008). Neste estudo, o FR esteve presente em 63.2% dos casos.

As alterações pulmonares tomográficas mais comuns observadas neste trabalho foram os micronódulos (42,7%), o espessamento

brônquico (28,1%), as bronquiectasias (26%) e os nódulos (16,7%). Os micronódulos, embora tenham sido o achado mais prevalente, são inespecíficos, podem estar relacionados a nódulos reumatóides ou, mais provavelmente, granulomasse secundários à tuberculose, doença endêmica no país. Em outros estudos, a prevalência da dilatação brônquica em TCAR na AR foi de 41,3% conforme Mori et al (2008), 30 % em estudo francês de Remy-Jardim et al (1994) e 35% segundo Wilsher et al (2012) os quais também identificaram um espessamento brônquico em 50 % dos pacientes.

A importância das alterações de vias aéreas pulmonares na AR reside também no fato de muitos artigos discutirem a possibilidade do pulmão ser o sítio inicial na desregulação imune e geração de autoanticorpos, como os ACPA (GIZINSKI, 2009).

A prevalência da DPI na AR em exames de TCAR varia desde 19% até 67% (BILGICI et al, 2005; BROWN, ROGER; 2007; ZROUR, 2005). Estudos retrospectivos têm demonstrado uma prevalência de DPI clinicamente significativa de 7 a 10% (OLSON et al, 2005; BROWN, ROGER; 2007). Por outro lado, séries de autópsias relataram uma prevalência de 35% (SUZUK et al, 1994). A DPI mais comum na AR parece ser a pneumonia intersticial usual (PIU) (BROWN, ROGER; 2007, LEE et al, 2005). No entanto, no presente estudo, o padrão predominante de DPI foi o de PINE (4 pacientes/4,2%). Este resultado discordante da literatura pode estar relacionado ao pequeno número de pacientes com DPI avançada na população estudada.

Em resumo, este trabalho demonstrou que as principais alterações pulmonares nas TCAR do tórax na população estudada de pacientes com AR comprometem as vias aéreas e foram o espessamento brônquico (28,1%) e as bronquiectasias (26%). Nenhuma alteração pulmonar apresentou relação estatisticamente significativa com o FR e os anticorpos anti-CCP. Uma associação estatisticamente significativa entre o aumento nos níveis séricos do CEA e alteração em vias aéreas foi demonstrada ( $p=0,014$ ). Os pacientes com AR que possuem aumento do CEA, o que é mais frequente em tabagistas, apresentaram um risco mais elevado para doença pulmonar, de forma que o aumento do CEA pode servir como um preditor de doença pulmonar nestes indivíduos, selecionando os que merecem uma maior investigação respiratória.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALETAHA, D. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and rheumatism**, London, v. 2, n. 9, p. 2569-2581, 2010.

ALETAHA, D.; SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clinical and experimental rheumatology**, Pisa, v. 23, n 39, p. 100-108, 2005.

AUBART, F. et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 38, n. 6, p. 979-82, 2011.

ALEXANDER, J. C.; SILVERMAN, N. A.; CHRETIEN, P. B. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels, **JAMA**, Chicago, v. 235, n. 18, p. 1975-1979, 1976.

BERGAMASCHI, S. et al. Tumor markers are elevated in patients with rheumatoid arthritis and do not indicate presence of cancer. **International journal of rheumatic diseases**, Oxford, v. 15, n. 2, p. 179-82, 2012.

BILGICI, A. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. **Rheumatology international**, v. 25, n. 6, p. 429-435, 2005.

BROWN, K. K.; ROGER, S. Rheumatoid Lung Disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, 2007, v. 4, n. 5, p. 443-448, 2007.

CHANG, P. Y. et al Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. **International journal of rheumatic diseases**, Oxford, 2015.



FAHIM, A. et al. Serum carcinoembryonic antigen correlates with severity of idiopathic pulmonary fibrosis. **Respirology**, Austrália, v. 17, n. 8, p. 1247-1252, 2012.

GABRIEL, S. E.; CROWSON, C. S.; O'FALLON, W. M. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. **Arthritis and rheumatism**, Atlanta, v. 42, n. 3, p. 415-420, 1999.

GOH, N. S. L. et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, Amsterdã, v. 177, n. 11, p. 1248-1254, 2008.

GIZINSKI, A. M. et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. **Clinical rheumatology**, Germany, v. 28, n. 5, p. 611-613, 2009.

GOLDSTEIN, M. J.; MITCHELL, E. P. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. **Cancer Investigation**, New York, v. 23, n. 4, p. 338-351, 2005.

JEARN, L. H.; KIM, T. Y. Level of anticitrullinated peptide/protein antibody is not associated with lung diseases in rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 39, n. 7, p. 1493-1494, 2012.

KIM, S. K. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 35, n. 6, p. 995-1001, 2008.

KELLY, C. A. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. **Rheumatology**, Oxford, v. 53, n. 9, p. 1676-1682, 2014.

LEE, H. K. et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **Chest**, Chicago, v. 127, n. 6, p. 2019-2027, 2005.

LI, Y. et al. Serum markers in patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. **Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi**, Beijing, 2014, v. 37, n. 7, p. 497-501, 1014.

MAEDA, Y. et al. Concentrations of carcinoembryonic antigen in serum and bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic patients with mucoid impaction. **Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi**, Tokyo, v. 42, n. 12, p. 988-993, 2004.

MORI, S. et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 35, n. 8, p. 1513-1521, 2008.

MILLER, A.; GREEN, M.; ROBINSON, D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. **British medical journal**, London, v. 286, n. 6361, p. 266, 1983.

MORI, S.; KOGA, Y.; SUGIMOTO, M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. **Respiratory medicine**, London, v. 106, n. 11, p. 1591-1591, 2012.

NOGUCHI, T. et al. Evaluation of serum levels of carcinoembryonic antigen in allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Journal of Nippon Medical School**, Tokyo, v. 80, n. 6, p. 404-409, 2013.

NAKAMURA, Y. et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. **Respiratory medicine**, London, v. 106, n. 8, p. 1164-1169, 2012.

OLSON, A. L. et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 183, n. 3, p. 372-378, 2011.

OOI, G. C. et al. High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation. **Radiology**, v. 225, n. 3, p. 663-672, 2002.

REMY-JARDIN, M. et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings, **Radiology**, v. 193, n. 2, p. 375-382, 1994.

RUSANOV, V. et al. The significance of elevated tumor markers among patients with idiopathic pulmonary fibrosis before and after lung transplantation. **Chest**, Chicago, v. 141, n. 4, n. 1047-1054, 2012.

SKARE, T. L. et al. Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. **Revista brasileira de reumatologia**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 325-330, 2011.

SZEKANECZ, Z. et al. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 34, n. 1, p. 26-31, 2008.

SWINSON, D. R. et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. **British journal of rheumatology**, London, v. 36, n. 6, p. 689-691, 1997.

SUZUKI, A. et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 21, n. 1, p. 33-36, 1994.

TURESSON, C. et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. **Annals of the rheumatic diseases**, London, v. 62, n. 8, p. 722-727, 2003.

TERASAKI, H. et al. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation between high resolution CT findings and functional impairment. **Radiat Medicine**, Tokyo, v. 22, n. 3, p. 179-185, 2004.

TANAKA, N. et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. **Radiology**, v. 232, n. 1, p. 81-91, 2004.

WESSELIUS, L. J. et al. Airway carcinoembryonic antigen concentrations in patients with central lung cancer or chronic bronchitis, **Chest**, Chicago, v. 98, n. 2, p. 393-397, 1990.

WESSELIUS, L. J. et al. Airway carcinoembryonic antigen concentrations in patients with central lung cancer or chronic bronchitis, **Chest**, Chicago, v. 98, n. 2, p. 393-397, 1990.

WILSHER, M. et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. **Respiratory medicine**, London, v. 106, n. 10, p. 1441-1446, 2012.

YAMAMOTO, S. et al. Serum CA 19-9 levels in rheumatic diseases with interstitial pneumonia. **Japanese journal of clinical immunology**, Tokyo, v. 19, n. 2, p. 128-135, 1996.

ZROUR, S. H. et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. **Joint, bone, spine : revue du rhumatisme**, Paris, v. 72, n. 1, p. 41-47, 2005.

ZHU, J. et al. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 41, n. 7, p. 1282-1289, 2014.