

AVALIAÇÃO FUNCIONAL VENTILATÓRIA E DOS MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE E SEM COMPROMISSO CLÍNICO PULMONAR

António Manuel Bensabat-Rendas*, Jaime Cunha Branco**, Miguel Mota Carmo***,
A. Alves de Matos*, Viviana Tavares**, M. Viana Queiroz***

Resumo: São escassos os estudos relativos às alterações funcionais pulmonares encontradas em doentes com artrite reumatóide (AR) e sem envolvimento clínico do aparelho respiratório. Com o objectivo de investigar esta questão, medimos em vinte e uma mulheres com AR, não fumadoras, os volumes e as capacidades pulmonares pelo método do hélio em circuito fechado, os débitos expiratórios forçados por pneumotacografia e as pressões respiratórias máximas por meio de um transdutor. Em dez doentes repetimos a avaliação dos volumes, capacidades e débitos cerca de 15 meses depois. A única alteração funcional encontrada foi uma redução do volume residual (VR), com um valor médio e respectivo desvio padrão de $68,6 \pm 15\%$, em relação ao valor de referência, sendo $\leq 65\%$ em nove doentes. Este padrão manteve-se no segundo estudo. Consideramos que a redução isolada do VR possa reflectir o aumento da tracção elástica pulmonar resultante de uma alveolite que pode acompanhar formas subclínicas de envolvimento pulmonar na AR ou então, que a alveolite seja devida à acção lesiva sobre o pulmão dos medicamentos utilizados no tratamento da grande maioria destes doentes.

Palavras-chave: Artrite reumatóide; ventilação; espirometria; volume residual; músculos respiratórios; pressões respiratórias máximas.

Summary: Few lung function studies have been reported in patients with rheumatoid arthritis (RA) without respiratory symptoms or history of previous respiratory illness. In order to evaluate such group of patients we have studied twenty one women with RA, nonsmokers, using the following methods: pulmonary volumes and capacities by multibreath helium dilution; forced expiratory flows by pneumotachography; mouth pressures using a pressure transducer. The only abnormal finding was a reduction in the residual volume (RV), with a mean and standard deviation of $68,6 \pm 15\%$ of the predicted; in nine patients the VR was $\leq 65\%$ of the predicted. A similar pattern was found in ten of these patients, for volumes, capacities and flows after a 15 month follow-up period. We interpret this isolated reduction in RV has being possibly due to an increase in pulmonary elastic recoil from a subclinical alveolitis which can be associated with RA or to the effects on the lungs of the drugs used in treating most these patients.

Key-words: Rheumatoid arthritis; ventilation; spirometry; residual volume; respiratory muscles; maximal respiratory pressures.

INTRODUÇÃO

Na artrite reumatóide (AR) descrevem-se as seguintes alterações funcionais respiratórias: síndrome restritivo associado a quadros de alveolite e de fibrose (1), que é a forma mais frequente; síndrome obstrutivo com ou sem bronquiolite obliterante (2,3); obstrução das vias aéreas superiores por compromisso laríngeo (4); hipertensão pulmonar por vasculite (5).

Para além disso, quando doentes com AR surgem com manifestações do foro respiratório deve sempre ser considerada a possibilidade dos efeitos adversos sobre o pulmão dos fármacos utilizados no tratamento da doença (6,7).

Numa revisão recente sobre as manifestações pleuro-pulmonares da AR (8) os autores comentaram que a utilização de novos métodos de diagnóstico tais como a exploração funcional respiratória, nomeadamente por meio da medição do factor de transferência para o monóxido de carbono, e a realização de lavados bronco-alveolares, permitiu a detecção de anomalias pulmonares subclínicas em cerca de 50% dos doentes.

O objectivo deste trabalho foi verificar em que medida a avaliação funcional respiratória de rotina, que não incluísse a medição do factor de transferência, de difícil acesso em muitos locais, poderia contribuir para a detecção de alterações subclínicas em doentes sem queixas significativas do foro respiratório e com um exame radiográfico do tórax considerado normal. Para evitar as repercussões do fumo do tabaco na análise dos resultados das alterações funcionais respiratórias estudámos um grupo de não fumadores.

MÉTODOS

Neste estudo foram incluídas aleatoriamente vinte e uma mulheres ambulatoriais com AR diagnosticada segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (9). Para cada doente foram registados, em anos, a idade, a idade de início da doença e a duração da doença, a altura (cm) e o peso (kg). Em todas as doentes foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: história documentada de Síndrome de Sjögren (SS), de nódulos subcutâneos e/ou de fenómenos de vasculite, história de uso de corticóides e/ou de fármacos modificadores da doença e a sua identificação, evidência de factores reumatóides IgM no soro (FR), velocidade de sedimentação (VS), observação de erosões ósseas no radiograma das mãos, classe funcional de Steinbrocker (10) e existência de remissão clínica (11).

Nenhuma destas doentes apresentava queixas persistentes do aparelho respiratório, tais como tosse ou expectoração; no entanto foram incluídos casos com queixas respiratórias esporádicas tais como pieira ou dispneia associada com a marcha. Nenhuma era actualmente fumadora embora as ex-fumadoras tenham sido incluídas. Foram excluídas as doentes com antecedentes respiratórios (tais como tuberculose pulmonar ou bronquiectasias), bem como as doentes que apresentavam um padrão espirométrico obstrutivo, mesmo que não referissem queixas respiratórias. Os critérios de avaliação das queixas respiratórias foram definidos de acordo com os questionários do *Medical Research Council* (1986) e da Comunidade Económica do Carvão e do Aço (1987) tendo sido aplicado um questionário baseado nos anteriores, que já foi utilizado noutros estudos da função

* - Director do Serviço de Fisiopatologia. Faculdade de Ciências Médicas (FCM).

** - Assistente Graduado de Reumatologia. Hosp. de Egas Moniz.

*** - Professor Auxiliar. FCM.

• - Assistente Graduado de Reumatologia. Hosp. de Egas Moniz.

•• - Assistente de Reumatologia. Hosp. Garcia da Orta.

••• - Chefe de Serviço de Reumatologia. Hospital Santa Maria.

Correspondência:

Prof. Doutor António Manuel Bensabat Rendas
Serviço de Fisiopatologia
Faculdade de Ciências Médicas
Campo de Santana, 130
1200 Lisboa

ventilatória (12). O exame radiográfico do tórax não revelou quaisquer alterações.

Todos os exames funcionais foram realizados na posição sentada e com mola nasal. Após explicação e treino cada doente executou pelo menos 3 manobras de expiração forçada a partir da capacidade pulmonar total; para a análise das curvas de volume/tempo e de débito/volume foi seleccionada a prova com o valor mais elevado da soma da capacidade vital forçada e do volume expiratório máximo no 1º segundo, sendo a diferença entre as duas melhores provas sempre inferior a 5%; nestas provas foi utilizado um pneumotacógrafo modelo Compact (Vitalograph). Os volumes pulmonares estáticos foram medidos pelo método das inalações múltiplas com hélio tendo sido efectuadas 3 provas para a determinação da capacidade vital e dos respectivos volumes a que se seguiu a única manobra para determinação do volume residual e da capacidade pulmonar total; nestas provas foi utilizado um espirómetro de campânula modelo Volugraph 2 000 (Mijnhardt), na versão computadorizada. A análise dos resultados dos parâmetros ventilatórios foi realizada a partir das equações da referência europeias (13) tomando em consideração os valores da idade e da altura de cada doente.

Em dez doentes repetimos o questionário respiratório e avaliação espirométrica, forçada e com hélio, cerca de 15 meses depois.

As pressões máximas respiratórias, inspiratória e expiratória, foram medidas com o doente de pé, com mola nasal, a respirar por meio de uma válvula de 3 vias modelo 2 100 (Hans Rudolph) que permite a oclusão manual da via respiratória e com uma "fuga" de 1 mm para evitar o encerramento da glote. A pressão foi medida por meio de um transdutor diferencial (Valydine) e registada num sistema analógico (Narco-Biosystems). A medição da pressão expiratória máxima foi efectuada ao nível da CPT, ou seja, a doente colocava as mãos nas bochechas e fazia uma inspiração máxima, seguidamente, expirava com a máxima força, contra a válvula ocluída, sendo o esforço mantido durante 1 segundo. A medição da pressão inspiratória máxima foi efectuada ao nível do VR, ou seja a doente efectuava uma expiração máxima e seguidamente inspirava com a máxima força, contra a válvula ocluída, sendo o esforço mantido durante 1 segundo. Após período de explicação e treino, considerou-se o valor mais elevado de 3 medições, sendo o resultado expresso em cm H₂O.

Usámos as seguintes abreviaturas dos parâmetros funcionais respiratórios: CV (capacidade vital), CPT (capacidade pulmonar total), CRF (capacidade residual funcional), VR (volume residual), CVF (capacidade vital forçada), VEMS (volume expiratório máximo no 1º segundo), DEMM (débito expiratório máximo médio), PIMax (pressão inspiratória máxima), PEMax (pressão expiratória máxima).

Representámos cada parâmetro pelo seu valor médio seguido do respectivo desvio padrão.

Efectuámos a análise estatística por meio do teste *t* de Student com o programa Microstat e considerámos como significativas as diferenças com um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O grupo inicialmente estudado era constituído por trinta doentes das quais excluímos cinco por terem antecedentes respiratórios e uma por obesidade. Do grupo restante foram excluídas três por apresentarem reduções patológicas do índice VEMS/CVF e/ou do VEMS, que eram no entanto ligeiras ou moderadas, situando-se entre 52 e 69%; nessas doentes os valores da CPT encontravam-se entre 77 e 101% e os dos VR entre 55 e 118% (em relação aos valores de referência).

Foram assim estudadas vinte e uma mulheres com AR. O valor médio da idade foi de $52,4 \pm 8,6$ anos e os seus limites entre os 37 e os 65 anos, a duração média da doença foi de $8,6 \pm 6,1$ anos e a idade média à data do início da doença foi de $45,9 \pm 9,1$ anos. Os valores médios da altura e do peso foram respectivamente $156,8 \pm 5,9$ cm e de $64,5 \pm 9,9$ kg (Quadro I).

Quadro I - Características demográficas e clínicas das doentes (n=21)

Idade média (dp)	52,4 ± 8,6 anos
Duração média da doença (dp)	8,6 ± 6,1 anos
Idade média de início da doença (dp)	45,9 ± 9,1 anos
Altura (dp)	156,8 ± 5,9 cm
Peso (dp)	64,5 ± 9,9 kg
Velocidade de sedimentação (dp)	38,0 ± 28,0 mm 1ª hora
Classe funcional de Steinbrocker (dp)	1,8 ± 0,4
Manifestações extra-articulares n (%)	10 (47,6)
Síndrome de Sjogren n (%)	8 (18,1)
Nódulos subcutâneos n (%)	4 (19)
Fenómenos de vasculite n (%)	1 (4,8)
Factores reumatóides n (%)	20 (95,2)
Erosões ósseas n (%)	19 (90,5)
Corticoterapia n (%)	18 (85,7)
Fármacos modificadores da doença n (%)	16 (76,2)
Sais de ouro injectáveis n (%)	12 (57,1)
Metotrexato n (%)	5 (23,8)
D-penicilamina n (%)	4 (19)
Antipalúdicos de síntese n (%)	2 (9,5)

dp: desvio padrão

Quadro II - Parâmetros espirométricos - estudo inicial (n=21)

	média ± dp
CVF	114,0 ± 13
VEMS	103,4 ± 12
VEMS/CVF	76,4 ± 4,7
DEMM	71,6 ± 22,2
CV	109,1 ± 13,2
CPT	91,6 ± 11,2
VR	68,6 ± 15
VR/CPT	27,5 ± 5,4

dp: desvio padrão (resultados expressos em % dos valores de referência, excepto para os índices VEMS/CVF e VR/CPT)

Dez doentes tiveram história documentada de manifestações extra-articulares: oito com SS, quatro com nódulos subcutâneos e uma com vasculite cutânea (algumas doentes apresentavam algumas destas manifestações em simultâneo).

Em vinte doentes os FR eram positivos e dezanove tinham erosões ósseas nas mãos. O valor médio da VS foi de 38 ± 28 mm na 1ª hora, o grau funcional de Steinbrocker médio foi de $1,8 \pm 0,4$ e três doentes apresentavam remissão da doença (Quadro I).

Em relação à terapêutica efectuada durante a evolução da AR, dezoito doentes realizaram corticoterapia e dezasseis tinham sido submetidos a terapêuticas com fármacos modificadores da doença: doze com sais de ouro injectáveis (SO), cinco com metotrexato (MTX), quatro com D-penicilamina (DPN) e dois com antipalúdicos de síntese (APS). Algumas doentes foram tratadas com mais do que um destes fármacos.

Em relação às queixas respiratórias catorze doentes eram assintomáticas, cinco referiam dispneia ligeira ou moderada que num caso estava associada com pieira e duas referiam pieira isolada. Duas doentes eram ex-fumadoras. Este padrão não sofreu alterações entre as duas observações.

A espirometria forçada não revelou alterações significativas sendo o valor médio do índice VEMS/CVF de 76,4% e o do DEMM de 71,6%, em relação aos valores de referência (Quadro II).

A medição dos volumes e das capacidades pela espirometria com hélio revelou apenas uma redução do VR que tinha um valor médio de

68,6 ± 15% (em relação ao valor de referência) no conjunto dos vinte e um casos (Quadro II), nove dos quais apresentavam um VR ≤ 65% em relação ao valor de referência. Este limiar foi considerado por alguns autores (14) como o limite inferior da normalidade para este parâmetro.

Não encontramos diferenças em relação ao VR entre o grupo assintomático, média 68,8 ± 14,4%, em relação aos valores de referência, e o grupo com as queixas respiratórias esporádicas, média de 68,3 ± 17,4%, em relação aos valores de referência.

Das nove doentes com VR ≤ 65%, seis tinham sido tratadas com SO, isoladamente ou em combinação com outros fármacos, duas com MTX e apenas a uma não se tinha administrado qualquer desses fármacos.

O valor médio do índice VR/CPT foi de 27,5% situando-se portanto dentro dos limites considerados normais, que oscilam entre 20 e 35% (15).

O valor médio da PIMax foi de 79,2 ± 25,2 cm H2O e da PEMax foi de 80,1 ± 22 cm H2O; considerámos ambos dentro dos limites normais, de acordo com trabalhos efectuados na população portuguesa onde se encontraram os seguintes valores médios, num grupo semelhante quanto à idade e altura: PIMax 70,2 ± 15,9 cm H2O e PEMax 92,3 ± 31,4 cm H2O (16).

Nas dez doentes estudadas cerca de um ano depois, o valor médio do intervalo foi de 15 meses, não encontramos diferenças significativas entre os parâmetros espirométricos sendo neste grupo o valor médio do VR na primeira avaliação de 71,5% e na segunda de 70,6%, em relação aos valores de referência (Quadro III).

DISCUSSÃO

Neste estudo verificámos que doentes com artrite reumatóide, não fumadoras, sem queixas respiratórias e com um exame radiográfico do tórax considerado sem alterações, apresentavam como única anomalia nas provas funcionais respiratórias de rotina uma redução do VR cuja média no grupo era de cerca de 70% em relação aos valores de referência. A medição das pressões respiratórias máximas, inspiratórias e expiratórias, não revelou qualquer anormalidade. Em dez doentes esta alteração ventilatória persistiu cerca de 15 meses depois do estudo inicial.

Apenas num estudo efectuado em 1966 (17) encontramos referência a provas funcionais respiratórias em oito doentes com artrite reumatóide e sem queixas ou antecedentes respiratórios. Nesse trabalho encontrou-se um valor médio do VR de 156%, em relação aos valores de referência, o que nos parece difícil de explicar porque apenas dois doentes tinham uma alteração obstrutiva e os valores da CPT estavam dentro dos limites da normalidade.

Nos restantes estudos, efectuados em doentes com artrite reumatóide mas já com queixas, antecedentes respiratórios ou hábitos tabágicos, os valores médios do VR mais reduzidos encontrados foram respectivamente 87% (1) e 87,6% (18), em relação aos valores de referência.

Nesses grupos de doentes foi também demonstrado que essa maior redução dos volumes pulmonares estava associada aos casos com mais manifestações extra-articulares, com imunocomplexos circulantes e com uma velocidade de sedimentação mais elevada, enquanto a duração da doença não era um factor preponderante (1).

No grupo que estudámos cerca de 50% apresentava manifestações extra-articulares, encontrou-se factor reumatóide em 95% e o valor médio da VS foi de 38 mm. A escassez das alterações respiratórias associadas sugere que o aparecimento das mesmas em doentes com AR possa ser devida, para além da doença primitiva, a múltiplos factores tais como o ambiente, a profissão e os hábitos tabágicos.

Um outro factor muito importante a considerar são as doenças pulmonares induzidas pelos fármacos administrados aos doentes com AR. Os quadros resultantes dependem do agente utilizado, para os SO

Quadro III - Parâmetros espirométricos: comparação entre o estudo inicial (A) e o que foi efectuado 15 meses depois (B) (n=10)

	A	B
	média ± dp	média ± dp
CVF	117,2 ± 13,3	114,7 ± 17,3
VEMS	104,1 ± 11,6	103,1 ± 20,8
VEMS/CVF	76,5 ± 3,6	76,7 ± 6,2
DEMM	72,3 ± 13,0	78,2 ± 32,0
CV	113,1 ± 15,9	114,6 ± 16,0
CPT	95,1 ± 12,4	95,0 ± 12,8
VR	71,5 ± 16,0	70,6 ± 12,3

dp: desvio padrão (resultados expressos em % dos valores de referência, excepto para o índice VEMS/CVF)

os casos mais frequentemente descritos foram de pneumonite/alveolite (19) e de bronquiolite obliterante (20), para o MTX descreveram-se casos de pneumonite (21) e de fibrose (22), finalmente para a DPN descreveram-se casos de pneumonite (23) e de bronquiolite obliterante (24). Os dados da literatura apontam para prevalências baixas destas complicações que se apresentam muitas vezes como quadros agudos na fase inicial da utilização dos fármacos e reversíveis com a sua interrupção. Também as revisões recentes da literatura incluindo números elevados de doentes apontam para a ausência de complicações significativas para os SO (25), para o MTX (26) e para a DPN (27). Por todas estas razões, consideramos como remota a possibilidade das alterações funcionais observadas nas nossas doentes serem devidas aos fármacos administrados, não conseguimos no entanto excluir a presença de uma alveolite subclínica associada.

O significado clínico de uma redução isolada do VR foi objecto de um trabalho retrospectivo recente (14) no qual se efectuou uma revisão de 69 doentes que apresentavam um VR ≤ 65%, em relação aos valores de referência, mantendo-se os restantes parâmetros, incluindo o factor de transferência, dentro dos limites da normalidade. Os doentes foram separados em dois grupos consoante apresentavam alterações do parênquima pulmonar ou da parede torácica. A patologia mais frequente no primeiro grupo foi a insuficiência cardíaca congestiva sendo no entanto de referir a inclusão de um caso de artrite reumatóide.

No nosso estudo encontramos, na totalidade dos doentes, um valor médio do VR próximo de 70%, em relação ao valor de referência, apresentando nove doentes um valor ≤ 65%. Apesar de termos efectuado apenas uma medição do VR em cada doente, considerámos tal procedimento suficiente por ser o recomendado internacionalmente (13) e também pelas características do equipamento utilizado, que permite a visualização em tempo real da curva de diluição do hélio. Finalmente obtivemos resultados semelhantes em dez doentes, estudadas cerca de 15 meses depois.

Um outro dado a considerar é a manutenção do índice VR/CPT dentro dos limites normais o que significa que em valores absolutos a relação entre os dois parâmetros não se alterou, sendo no entanto a redução percentual do VR, calculada a partir dos valores de referência, maior do que a redução da CPT. Para termos maior segurança nos nossos resultados deveríamos ter efectuado estas comparações utilizando um grupo testemunha, no entanto, na maior parte dos trabalhos consultados recorreu-se igualmente às equações de referência europeias (13).

Em condições fisiológicas os valores do VR dependem da força dos músculos expiratórios e da distensibilidade da parede torácica e do parênquima pulmonar. Uma redução do VR na AR poderá ser devida ou a um aumento da tracção elástica do parênquima pulmonar ou a uma maior força dos músculos expiratórios, uma vez que parece pouco provável que a tracção elástica da parede torácica esteja alterada nesta patologia. No nosso estudo encontramos valores das pressões respira-

tórias dentro da normalidade o que aponta para o aumento da tracção pulmonar como o mecanismo mais provável para explicar a redução isolada do VR no nosso grupo de doentes.

Assinale-se ainda, que na revisão retrospectiva dos 69 doentes acima referida (14), não foram medidas as pressões respiratórias e, não obstante, os autores sugeriram a mesma explicação.

A razão do provável aumento da tracção pulmonar nestes doentes com AR fica por esclarecer, mas trabalhos recentes apontam para a presença de um alveolite subclínica em cerca de 50 dos doentes com colagenoses incluindo casos de AR, alteração essa documentada apenas por meio de lavados bronco-alveolares (28,29). Se tal for o caso, poderá admitir-se que o processo inflamatório alveolar reduza a compliance do parênquima pulmonar, e que o VR seja, neste contexto, um indicador simples e não invasivo para avaliar esta alteração em estudos longitudinais.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Hyland RH, Gordon DA, Broder I et al: Systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 10: 395-405, 1983.
- 2 - Collins RL, Turner RA, Johnson AM et al: Obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 19: 623-8, 1976.
- 3 - Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA et al: Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 184: 427-44, 1977.
- 4 - Baker OA, Bywaters EGL: Laryngeal stridor in rheumatoid arthritis due to crico-arytenoid joint involvement. *Br Med J* 2: 140, 1957.
- 5 - Jordan JD, Snyder CH: Rheumatoid disease and cor pulmonale. *Am J Dis Child* 108: 174-80, 1964.
- 6 - Allen J, Cooper DJr, White DA et al: Drug-induced pulmonary disease. 1 Cytotoxic drugs. *Am Rev Resp Dis* 133: 321-40, 1986.
- 7 - Allen J, Cooper DJr, White DA et al: Drug-induced pulmonary disease. 2 Noncytotoxic drugs. *Am Rev Resp Dis* 133: 488-505, 1986.
- 8 - Perez T, Dansin E, Wallaret B et al: Manifestations pleuro-pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mal Resp* 8: 169-89, 1991.
- 9 - Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-24, 1988.
- 10 - Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140: 659-62, 1949.
- 11 - Pinal RS, Masi AT, Larson RA: Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24: 1308-15, 1981.
- 12 - Rendas AB, Botelho MAB, Gamboa T: Função ventilatória em idosos portugueses: métodos de estudo e primeiros resultados. *Geriatrics* 3: 5-15, 1990.
- 13 - Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and coal: Standardized lung function testing. *Eur Resp J* 6(Suppl 16), 1993.
- 14 - Owens MW, Kinasewitz GT, Anderson WM: Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am Rev Resp Dis* 136: 1377-80, 1987.
- 15 - Ruppel G: Manual of pulmonary function testing. St Louis, The CV Mosby Company, 16, 1986.
- 16 - Mota Carmo M: Dispno-génese na estase pulmonar e na limitação crónica do débito aéreo: vias comuns ou mecanismos fisiopatológicos diferentes? Dissertação de Doutoramento. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa, 69, 1993.
- 17 - Huang CT, Lyons HA: Comparison of pulmonary function in patients with systemic lupus erythematosus, scleroderma, and rheumatoid arthritis. *Am Rev Resp Dis* 93: 865-75, 1966.
- 18 - Davidson C, Brooks AGF, Bacon PA: Lung function in rheumatoid arthritis. A clinic survey. *Ann Rheum Dis* 33: 293-7, 1974.
- 19 - Franzen P, Pettersson T: Alveolitis during chrysotherapy for rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 214: 249-51, 1983.
- 20 - Holness L, Tenenbaum J, Cooter NBE et al: Fatal bronchiolitis obliterans associated with chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 42: 593-6, 1983.
- 21 - Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, et al: Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine* 55: 371-88, 1976.
- 22 - Bredrossian CW, Miller WC, Luna MA: Methotrexate-induced diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *South Med J* 72: 313-8, 1979.
- 23 - Camus P, Degat R, Justrabo E et al: D-penicillamine-induced severe pneumonitis. *Chest* 81: 376-8, 1982.
- 24 - Epler GR, Snider GL, Gaensler EA et al: Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *JAMA* 242: 528-32, 1979.
- 25 - Lockie LM, Smith DM: Forty-seven years experience with gold therapy in 1019 rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 14: 238-46, 1985.
- 26 - Hoffmeister RT: Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 12: S69-S73, 1983.
- 27 - Stein HB, Patterson AC, Offer RC et al: Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 92: 24-9, 1980.
- 28 - Wallaert B, Hatron P-Y, Grosbois J-M, et al: Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Resp Dis* 133: 574-80, 1986.
- 29 - Popp W, Rauscher H, Ritschka L, et al: Prediction of interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. The value of clinical data, chest roentgenogram, lung function and serologic parameters. *Chest* 102: 391-4, 1992.