



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

SILVANA MAGALHÃES PASSOS DE SOUZA

**ESTUDO DO ENVOLVIMENTO PULMONAR EM AMOSTRA DE PACIENTES COM
ARTRITE REUMATOIDE**

Salvador

2023

SILVANA MAGALHÃES PASSOS DE SOUZA

**ESTUDO DO ENVOLVIMENTO PULMONAR EM AMOSTRA DE PACIENTES COM
ARTRITE REUMATOIDE**

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto
Santiago

Salvador
2023

SILVANA MAGALHÃES PASSOS DE SOUZA

**“ESTUDO DO ENVOLVIMENTO PULMONAR EM AMOSTRA DE PACIENTES
COM ARTRITE REUMATOIDE”**

Tese apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como
requisito parcial para a obtenção do
Título de Doutora em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, 12 de julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Octávio Henrique Coelho Messeder
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dr. Gustavo Luiz Behrens Pinto
Doutor em Ciências do Sistema Musculoesquelético
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dra. Maria Amélia Bulhões Hatem
Doutora em Cardiologia
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dra. Isabella Vargas de Souza Lima
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof.^a Dra. Tatiana Senna Galvão Nonato Alves
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Essa tese é dedicada à minha família, de um modo especial à minha mãe e meus filhos que foram capazes de compreender a minha ausência.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP);

Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) – Serviços de Reumatologia, Pneumologia e Radiologia.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a minha gratidão é referenciada ao Criador do Universo, o Deus Uno e Trino, Aquele que me inspirou e me capacitou desde o início do curso da pós-graduação até sua conclusão, finalizando conforme sua permissão.

Agradeço à minha família, a todos que souberam compreender a minha ausência, principalmente minha mãe e meus filhos, que sempre torceram por mim e aproveitaram com muita alegria os momentos que sobravam, os quais me dedicava a eles. À minha prima Mariene, fiel escudeira, amiga e psicóloga de todas as horas, que soube me incentivar nos dias mais difíceis e me descontraír com seu jeito louco de ser.

Ao orientador, Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago, chefe do serviço de Reumatologia do HUPES, pelos ensinamentos e correções, por toda confiança e respeito.

Agradeço ao Serviço de Pneumologia do HUPES, em especial à Prof. Dra. Tatiana Senna Galvão Alves, que me acolheu desde o início da pesquisa e acompanhou os pacientes participantes do estudo com muita dedicação e competência.

Ao Serviço de Radiologia do HUPES, que acolheu a pesquisa e atendeu os pacientes do estudo com muito zelo.

Ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, principalmente na pessoa de Dra. Isabela Silva de Oliveira, pelo atendimento realizado aos pacientes, com cordialidade e esmero.

Ao meu ilustríssimo chefe de serviço, Dr. Samuel Artur Cardoso de Souza, Diretor de Saúde da Polícia Militar da Bahia, por toda confiança e respeito.

A todos do Serviço de Reumatologia do HUPES, preceptores e residentes, estendendo aos estudantes de Medicina que passaram pelo serviço, que de algum modo colaboraram com o estudo.

Enfim, à EBMSp, aos servidores e professores, por todo apoio nessa caminhada que concluo com muita satisfação.

“Tudo posso Naquele que me fortalece”
(Filipenses 4: 13)

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por dor e edema em várias articulações. Apesar do predomínio do envolvimento articular, a AR pode acometer vários órgãos e sistemas como o coração, o sistema nervoso, os olhos, os pulmões, entre outros. O comprometimento pulmonar é uma causa importante de morbidade e mortalidade, e suas manifestações podem ser variadas com diferentes acometimentos desde infiltrados intersticiais, bronquiectasias e bronquiolites, envolvimento pleural, presença de nódulos reumatóides nos pulmões, doenças do leito vascular, toxicidade pulmonar por efeito medicamentoso de drogas usadas no tratamento da doença e até processos infecciosos secundários. A doença pulmonar intersticial (DPI) é a manifestação de maior prevalência, podendo progredir para fibrose pulmonar e conseqüentemente insuficiência respiratória, repercutindo no prognóstico da doença. Os objetivos deste estudo foram estudar o envolvimento pulmonar em AR por meio da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR), e avaliar as associações entre DPI e medicações utilizadas em AR, DPI e atividade de doença em AR, assim como entre as manifestações pulmonares em AR com o hábito de fumar e com os anticorpos, fator reumatoide (FR) e antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP). Trata-se de um estudo de corte transversal analítico e descritivo em que foram incluídos pacientes com AR diagnosticados de acordo com os critérios de classificação de 2010 do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) / EULAR (Aliança Europeia de Associações para Reumatologia), assistidos no ambulatório de Reumatologia do HUPES, em Salvador, Bahia, no período de setembro de 2019 a setembro de 2022. Todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista estruturada durante uma avaliação clínica, incluindo dados de referência como idade, sexo, duração da doença, uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), uso de corticoide e exposição ao fumo. Foram realizados exames laboratoriais, TCAR e provas de função pulmonar. A avaliação da atividade de doença foi realizada através das ferramentas DAS 28 (*disease activity score*) e SDAI (*simple disease activity index*). Um total de 203 pacientes foram incluídos na análise. Cento e setenta e nove (88%, IC95%, 83 – 91,9) eram mulheres, a maioria parda (64%; IC95%, 57,2 – 70,3) e não fumantes (74,9%; IC95% 68,4 – 80,3) com uma média de idade de 57,14 (\pm 11,65). A atividade de doença foi classificada mais frequentemente como moderada, cerca de 35% dos pacientes pelo DAS-28 e 41,1% pelo SDAI. Quase metade da amostra tinha anticorpos positivos, 47,5% com FR e 48,5% com anti-CCP. Alterações na TCAR foram vistas em 89,6% dos pacientes. DPI estava presente em 17% dos pacientes estudados e fibrose pulmonar em 6,5%. FR elevado foi associado a presença de DPI e envolvimento de pequenas vias aéreas. Sexo masculino foi associado a enfisema e envolvimento de pequenas vias aéreas. Sexo masculino e idade avançada foram associadas ao hábito de fumar. O envolvimento pulmonar, quando avaliado por TCAR, na amostra estudada teve uma prevalência elevada e sugere-se que os pacientes portadores de AR devem ter esse tipo de avaliação precocemente no curso da doença, mesmo sendo assintomáticos.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Envolvimento pulmonar. Doença pulmonar intersticial. Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, characterized by pain and swelling in several joints. Despite the predominance of joint involvement, RA can affect various organs and systems such as the heart, the nervous system, the eyes, and the lungs, among others. Pulmonary involvement is an important cause of morbidity and mortality, and its manifestations may be varied, with different involvement ranging from interstitial infiltrates, bronchiectasis and bronchiolitis, pleural involvement, the presence of rheumatoid nodules in the lungs, vascular bed diseases, pulmonary toxicity due to the medication effect of drugs used in the treatment of the disease, and even secondary infectious processes. Interstitial lung disease (ILD) is the most prevalent manifestation, which may progress to pulmonary fibrosis and consequent respiratory failure, affecting the prognosis of the disease. The aims of this study were to study the pulmonary involvement in RA through high-resolution computed tomography (HRCT), and to evaluate the associations between ILD and medications used in RA, ILD and disease activity in RA, as well as between pulmonary manifestations in RA with smoking and with the antibodies, rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP). This is a prospective, analytical and descriptive cross-sectional study in which patients with RA diagnosed according to the classification criteria by 2010 of the American College of Rheumatology (ACR) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), assisted at the Rheumatology outpatient clinic of HUPES, in Salvador, Bahia, were included in the period from September 2019 to September 2022. All patients were submitted to a structured interview during a clinical evaluation, including baseline data such as age, gender, disease duration, use of disease course modifying medications (DCMM), corticosteroid use, and smoking exposure. Laboratory tests, HRCT and pulmonary function tests were performed. Disease activity was assessed using DAS 28 (disease activity score) and SDAI (simple disease activity index). A total of 203 patients were included in the analysis. One hundred seventy-nine (88%, 95%CI, 83 – 91.9) were female, mostly brown (64%; 95%CI, 57.2 – 70.3) and non-smokers (74.9%; 95%CI 68.4 – 80.3) with a mean age of 57.14 (\pm 11.65). Disease activity was most often classified as moderate, about 35% of patients by DAS-28 and 41.1% by SDAI. Almost half of the sample had positive antibodies, 47.5% with FR and 48.5% with anti-CCP. HRCT changes were seen in 89.6% of patients. ILD was present in 17% of the patients studied and pulmonary fibrosis in 6.5%. RF was associated with the presence of ILD and small airway involvement. Male gender was associated with emphysema and small airway involvement. Male gender and older age were associated with smoking. Pulmonary involvement, when evaluated by HRCT, in the sample studied had a high prevalence and it is suggested that patients with RA should have this type of evaluation early in the course of the disease, even being asymptomatic.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Pulmonary involvement. Interstitial lung disease. Pulmonary fibrosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABT	Abatacepte
ACPA	Anticorpos contra proteínas citrulinadas
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
Anti-CCP	Antipeptídeo cíclico citrulinado
Anti-CEP1	Anticorpo relacionado ao peptídeo 1 da alfa enolase citrulinada
Anti-TNF	Inibidores de fator de necrose tumoral
AR	Artrite reumatoide
AZA	Azatioprina
BALT	Tecido linfoide associado aos brônquios
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BORGM1	Escala de BORG modificada
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CVF	Capacidade vital forçada
DAS-28	<i>Disease activity score</i>
DDTC	Doença difusa do tecido conjuntivo
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPA	D-penicilamina
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPI-AR	Doença pulmonar intersticial associada a artrite reumatoide
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ECO	Ecocardiograma transtorácico
ECR	Ensaio clínico randomizado
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FAN	Fator antinuclear
FBI	Fibrose pulmonar idiopática
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Fator reumatoide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HLA	Antígeno leucocitário humano
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgar Santos
IL-6	Interleucina 6

ILTB	Infecção latente pelo bacilo da tuberculose
INH	Isoniazida
JAKi	Inibidor de Janus Quinase
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LDH	Lactato desidrogenase
LES	Lupus eritematoso sistêmico
LFN	Leflunomida
MMCD	Medicamentos modificadores do curso de doença
MMF	Micofenolato de mofetila
MMPs	Metaloproteinases
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MTX	Metotrexato
MUC5B	Promotor de ganho de função na mucina 5B
O ₂	Oxigênio
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PCR	Proteína C reativa
PDGF-β	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PIL	Pneumonia intersticial linfocítica
PINE	Pneumonia intersticial não específica
PIU	Pneumonia intersticial usual
PO	Pneumonia em organização
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
RFP	Rifampicina
RTX	Rituximabe
SDAI	<i>Simple disease activity index</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SS	Síndrome de Sjogrën
SSZ	Sulfassalazina
TB	Tuberculose ativa
TCAR	Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução
TCZ	Tocilizumabe
TGF-β	Fator de crescimento transformador
TNF	Fator de necrose tumoral
UFBA	Universidade Federal da Bahia

VEGF	Fator de crescimento endotélio vascular
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VR	Valor de referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivos específicos	17
3	REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1	Características do envolvimento pulmonar na artrite reumatoide	21
3.1.1	Doença pulmonar intersticial	21
3.1.1.1	<i>Padrões tomográficos da DPI</i>	24
3.1.1.1.1	<i>Pneumonia intersticial usual (PIU)</i>	24
3.1.1.1.2	<i>Pneumonia intersticial não específica (PINE)</i>	25
3.1.1.1.3	<i>Pneumonia em organização (PO)</i>	25
3.1.1.1.4	<i>Dano alveolar difuso</i>	26
3.1.1.1.5	<i>Pneumonia intersticial linfocítica (PIL)</i>	26
3.1.1.1.6	<i>Pneumonia intersticial descamativa</i>	26
3.1.1.1.7	<i>Fibroelastose pleuroparenquimal idiopática</i>	26
3.1.1.2	<i>Abordagem diagnóstica da DPI</i>	27
3.1.1.3	<i>Abordagem terapêutica na DPI</i>	28
3.1.2	Doença Pleural	34
3.1.3	Doenças das Vias Aéreas	35
3.1.3.1	<i>Envolvimento de vias aéreas superiores</i>	35
3.1.3.2	<i>Envolvimento de vias aéreas inferiores</i>	36
3.1.3.2.1	<i>Bronquiolite folicular</i>	36

3.1.3.2.2	<i>Bronquiolite obliterativa (bronquiolite constrictiva)</i>	37
3.1.3.2.3	<i>Bronquiectasias</i>	37
3.1.4	Nódulos Reumatoides Pulmonares	38
3.1.5	Doença do Leito Vascular	38
3.1.6	Toxicidade Por Drogas	39
3.1.6.1	<i>MMCD sintéticos</i>	39
3.1.6.1.1	<i>Metotrexato</i>	39
3.1.6.1.2	<i>Leflunomida</i>	40
3.1.6.1.3	<i>Sulfassalazina</i>	40
3.1.6.1.4	<i>D Penicilamina</i>	41
3.1.6.1.5	<i>Sais de ouro</i>	41
3.1.6.2	<i>Imunossupressores</i>	41
3.1.6.2.1	<i>Azatioprina</i>	41
3.1.6.2.2	<i>Tacrolimus</i>	41
3.1.6.3	<i>MMCD biológicos</i>	41
3.1.6.3.1	<i>Anti-TNF</i>	41
3.1.6.3.2	<i>Abatacepte</i>	42
3.1.6.3.3	<i>Tocilizumabe</i>	42
3.1.6.3.4	<i>Rituximabe</i>	42
3.1.6.4	<i>Inibidores de JAK</i>	42
4	METODOLOGIA	44
4.1	Desenho do estudo	44
4.2	Seleção da população	45
4.3	Análise estatística	47

4.4	Aspectos éticos	47
5	RESULTADOS	49
6	DISCUSSÃO	66
7	CONCLUSÃO	74
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXO 1	85
	ANEXO 2	89
	ANEXO 3	94

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por dor e edema em várias articulações. Apesar do predomínio do envolvimento articular, a AR é uma doença multissistêmica, de fundo autoimune, que pode acometer vários órgãos e sistemas como o coração, o sistema nervoso, os olhos, os pulmões, entre outros.

O comprometimento pulmonar é uma causa importante de morbidade e mortalidade. As manifestações podem ser variadas e algumas vezes não resultam em sintomas significantes. Entretanto podem representar diferentes acometimentos desde infiltrados intersticiais, bronquiectasias e bronquiolites, envolvimento pleural, presença de nódulos reumatoides nos pulmões, doenças do leito vascular, toxicidade pulmonar por efeito medicamentoso de drogas usadas no tratamento da doença e até processos infecciosos secundários.

A Doença pulmonar intersticial (DPI) é a manifestação de maior prevalência e alguns casos podem progredir para fibrose pulmonar e, conseqüentemente, insuficiência respiratória, repercutindo no prognóstico da doença. Infelizmente, a DPI é subestimada principalmente nos estágios iniciais, de doença subclínica. De fato, a epidemiologia da DPI na AR ainda é desconhecida, e faltam biomarcadores para fins diagnósticos e prognósticos. Os resultados dos trabalhos científicos existentes não são homogêneos, sendo insuficientes para apoiar decisões terapêuticas. Há uma maior necessidade de publicação de dados que esclareçam essas dúvidas no manejo do envolvimento pulmonar em AR, sobretudo na DPI.

Diante da carência de estudos sobre o tema em nosso meio, tendo a vantagem de existir um centro de referência em doenças difusas do tecido conjuntivo, principalmente de AR, no serviço de Reumatologia do HUPES, propõe-se o desenvolvimento do presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o envolvimento pulmonar em pacientes com artrite reumatoide.

2.2 Objetivos específicos

- Por meio de exame de imagem, tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR), estudar as diversas formas de acometimento pulmonar nos pacientes com artrite reumatoide;
- Avaliar a associação de doença pulmonar intersticial com o uso de medicações para a artrite reumatoide;
- Analisar a associação entre doença pulmonar intersticial e atividade de doença em artrite reumatoide;
- Analisar a associação de manifestações pulmonares em artrite reumatoide e o hábito de fumar;
- Investigar a associação de anticorpos como o fator reumatoide e o anti-CCP com as manifestações pulmonares na artrite reumatoide.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A artrite reumatoide, assim como as outras doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC), representa um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas e, como todas desse grupo, é uma doença crônica, multissistêmica que envolve vários órgãos ou sistemas do corpo humano. Em especial, a AR é altamente prevalente, afetando aproximadamente 1% da população em geral (Fragoulis¹, 2019). Tem um predomínio de envolvimento articular, acometendo grandes e pequenas articulações com dor e edema e tendendo a causar deformidades e incapacidades.

Pode-se dizer que a AR é uma das mais prevalentes doenças inflamatórias crônicas que envolvem as articulações. Entretanto, inclui manifestações extra-articulares e o diagnóstico precoce é a chave para o sucesso terapêutico, principalmente em pacientes com fatores de risco bem caracterizados, como alto índice de atividade de doença, presença de autoanticorpos como FR e/ou anti-CCP além da destruição articular precoce (Smolen², 2016). O diagnóstico é realizado por meio do quadro clínico, exames laboratoriais e radiológicos. Erosões ósseas subcondrais se desenvolvem nos primeiros anos da doença (Anaya³, 1995). Portanto, o diagnóstico precoce da doença é de extrema importância para promover com brevidade o tratamento específico com o intuito de evitar as complicações.

A patologia central da AR se desenvolve dentro da sinóvia das articulações diartrodiais, porém, manifestações em órgãos e tecidos não articulares também podem ocorrer devido à característica inflamatória imunomediada multissistêmica da doença, particularmente em pacientes com doença articular grave. O envolvimento de sistemas extra-articulares ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com AR (Guellec⁴, 2020).

Os fatores de risco para doença sistêmica extra-articular incluem idade, presença de FR e/ou anti-CCP, alelos de "epítipo compartilhado" DRB1 do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), duração da doença, destruição articular precoce, índice de atividade da doença, incapacidade precoce e tabagismo (Turesson⁵, 2003). O envolvimento extra-articular na AR é um importante marcador de gravidade da doença e está associado ao aumento da morbidade geral e da mortalidade prematura (Gonzalez⁶,

2007). Não raramente podem ocorrer como manifestações extra-articulares, esclerites, nódulos subcutâneos, serosites, vasculite e doença pulmonar.

Por conta do estado inflamatório crônico, além de características genéticas de alguns pacientes, envolvimento extra-articular e comorbidades podem se desenvolver. A doença cardiovascular é uma comorbidade de marcante exemplo. Os pacientes com AR chegam a ter o dobro do risco de infarto agudo do miocárdio e até 50% do aumento de risco de mortalidade cardiovascular (Figus⁷, 2020). A doença pulmonar é uma causa importante de mortalidade, ressaltando que a susceptibilidade dos pacientes à infecção por conta do tratamento com drogas imunossupressoras também pode elevar a taxa de mortalidade.

Em relação ao comprometimento pulmonar, pode existir em até 60 a 80% dos pacientes, muitos dos quais assintomáticos (Esposito⁸, 2019). Ocorre tipicamente em torno de 5 anos após o diagnóstico da AR, sendo que, em 10 a 20% dos casos, os sintomas respiratórios podem preceder o início dos sintomas articulares (Kadura⁹, 2021). Está entre as principais causas de morte em AR, com mortalidade entre 10 e 20% (Esposito⁸, 2019; Cassone¹⁰, 2020), tendo a AR duas outras importantes causas de morte: a doença cardiovascular e infecção.

Os sintomas referentes ao acometimento do sistema respiratório podem ser mascarados pelo mau estado de funcionamento dos pacientes devido à inflamação articular crônica e à doença sistêmica, o que pode levar ao atraso no diagnóstico. São eles: tosse, dispneia, desconforto torácico, mal-estar, perda ponderal e febre. Todos os compartimentos do tórax podem ser acometidos pela AR, incluindo o parênquima pulmonar, grandes e pequenas vias aéreas, a pleura e, menos frequentemente, a vasculatura. De acréscimo, também podem ocorrer infecção pulmonar e toxicidade por drogas utilizadas no tratamento da AR. A avaliação clínica criteriosa e periódica torna-se imperativa, sempre lembrando das DDTc, em especial a AR, diante de um paciente com doença pulmonar de etiologia desconhecida (Esposito⁸, 2019).

A DPI é a manifestação do envolvimento pulmonar mais frequente, com descrição de até 80% de prevalência em estudos com biópsia pulmonar (Tanaka¹¹, 2004; Antin-Ozerkis¹², 2010). Há quem diga que a DPI é a manifestação extra-articular mais comum em AR (Kadura⁹, 2021). Entre outras manifestações pulmonares, relata-se,

por ordem de frequência, o envolvimento de vias aéreas, o envolvimento pleural e os nódulos pulmonares reumatoides.

Embora menos frequentes, as doenças do leito vascular são manifestações que podem ser vistas no contexto do comprometimento pulmonar em AR como, em algumas vezes, uma extensão do comprometimento intersticial gerando hipertensão pulmonar (Esposito⁸, 2019).

Muito relevante é a toxicidade pulmonar por drogas utilizadas para o próprio tratamento da AR, entre as quais estão os Medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD), sejam sintéticos, imunomoduladores biológicos e as chamadas pequenas moléculas. Os sintéticos são principalmente o metotrexato (MTX), a sulfassalazina (SSZ) e a leflunomida (LFN) que foram implicados no surgimento de manifestações respiratórias. A utilização de terapia imunobiológica, como os inibidores de fatores de necrose tumoral (anti-TNF), tem sido também associada ao desenvolvimento ou exacerbação de DPI em pacientes com AR (Jani¹³, 2014).

Outro possível potencial agente de dano para os pulmões é o tabagismo, que pode ser considerado um fator agravante para a AR tanto no contexto de doença articular quanto extra-articular. Sabemos que o tabagismo promove imunomodulação de células Th1 em células Th2, aumenta a frequência de infecção respiratória provavelmente por reatividade cruzada, aumenta stress oxidativo e a citrulinização de proteínas, sendo considerado fator de risco fortemente associado à produção de anticorpos anti-CCP (Kadura⁹, 2021).

Com o advento de técnicas radiológicas mais sofisticadas, como a Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR) obtida em aparelhos de técnicas avançadas, o diagnóstico do comprometimento pulmonar em AR foi realizado em um número bem maior de pacientes, com o predomínio dos achados tomográficos em torno de 55% (Martinez¹⁴, 2011). Antes da TCAR, por meio da radiografia simples, o derrame pleural era o achado mais comum. Com a TCAR, anormalidades pulmonares intersticiais e o envolvimento de pequenas vias aéreas foram identificados, na maioria das vezes, em um contexto de doença subclínica. De uma forma geral, os achados tomográficos mais visualizados são a presença de infiltrados pulmonares com

predomínio de alterações tipo vidro fosco e espessamentos septais e subpleurais, geralmente de pequena extensão.

A TCAR apresenta alta correlação com o padrão histológico, sendo considerada uma excelente ferramenta para o diagnóstico da DPI. Dessa maneira, a biópsia pulmonar é realizada apenas em casos duvidosos ou para o diagnóstico diferencial com outras doenças como câncer de pulmão, sarcoidose e infecções tipo tuberculose e micoses pulmonares. Especificando, as alterações tomográficas mais comuns de serem vistas são: padrão reticular, espessamento de septo interlobular, opacidades em vidro fosco, bronquiectasias de tração, faveolamento, distorção arquitetural, perfusão em mosaico, aprisionamento aéreo, nódulos, cistos, enfisema e árvore em brotamento Cassone¹⁰, 2020).

3.1 Características do envolvimento pulmonar na artrite reumatoide

3.1.1 Doença pulmonar intersticial

O primeiro relato na literatura de envolvimento pulmonar na AR foi em 1948 (Ellman, Ball^a, 1948 apud Tim¹⁵, 2010). Interessante que os autores descreveram três casos com manifestações clássicas de AR e doença pulmonar extensa nos quais dois foram submetidos a autópsia, mostrando pneumonite crônica fibrosante, ou seja, comprometimento intersticial extenso com fibrose pulmonar.

Embora a AR seja mais comum em mulheres, a DPI associada a AR (DPI-AR) ocorre mais frequentemente em homens, principalmente na quinta a sexta décadas de vida. Alguns fatores de risco para desenvolver a DPI-AR são o sexo masculino, a idade avançada, o tabagismo, nódulos reumatóides subcutâneos e altos títulos de anticorpos seja FR e/ou anti-CCP (Fazeli¹⁶, 2021). Os portadores de AR têm probabilidade de desenvolver DPI nove vezes mais que a população geral (Esposito⁸, 2019).

Existe uma heterogeneidade na literatura na descrição da prevalência da DPI-AR com valores estimados de 1,8 a 60%. Pode-se dizer que a DPI-AR é detectada em até 60% dos pacientes por anormalidades vistas na TCAR, entretanto doença clinicamente

^a Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. Brit Med J. 1948 nov. 6;2(4583):816–20.

significante é diagnosticada em aproximadamente 10% dos pacientes (Kadura⁹, 2021; Solomon¹⁷, 2016). Alguns autores comentam que pacientes com DPI-AR podem ter sobrevida mediana em torno de 3 anos (Tim¹⁵, 2010) e mortalidade de 7% (Solomon¹⁷, 2016).

Em grande parte dos casos, são visualizadas na TCAR anormalidades pulmonares intersticiais definidas como alterações que afetam mais de 5% de qualquer zona pulmonar. Podem ser compatíveis com DPI clinicamente instalada ou podem estar presentes na TCAR sem DPI conhecida ou suspeita. Essas anormalidades intersticiais sem DPI clinicamente significativa seriam achados incidentais, presentes em torno de 20 a 60% dos pacientes com AR que podem progredir radiologicamente em mais de 50% dos casos, em menos de dois anos (Dourado¹⁸, 2020). Detectá-las precocemente oportuniza um melhor seguimento, com uma indicação de tratamento mais rápida, reduzindo a morbidade e mortalidade (Dourado¹⁸, 2020; Tomasseti¹⁹, 2022). Por outro lado, a presença de anormalidades tipo bronquiectasias de tração associadas a faveolamento pode indicar um curso de doença com maior progressão radiológica (Dourado¹⁸, 2020).

Um aspecto importante a se abordar é a citrulinização de proteínas que ocorre fisiologicamente e que, em condições normais, não desencadeia resposta imune. Por predisposição genética e fatores ambientais, a quebra de tolerância às auto proteínas produz anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) como anti-CCP que são mais específicos que o FR (91 a 98%), com uma boa sensibilidade (51 a 83%), e identificam indivíduos com AR mais grave, com destruição articular e envolvimento extra articular. Anticorpos direcionados ao peptídeo 1 da alfa enolase citrulinada (anti-CEP1) são ACPA encontrados em mais de 40% dos portadores de AR e associados a doença erosiva e DPI (Alunno²⁰, 2018). Alfa enolase é uma enzima glicolítica nuclear que em condições normais inibe a transcrição de oncogenes, causando regulação negativa de glicólise, porém, na AR, a glicólise é potencializada, positivando a regulação e promovendo a citrulinização da alfa enolase.

Algumas outras proteínas citrulinadas que funcionam como antígenos para os ACPA são vimentina, fibrinogênio, colágeno tipo II e peptídeos citrulinados virais (derivados do vírus Epstein Barr). Assim, fatores genéticos e tabagismo estão associados ao aumento da citrulinização de proteínas no pulmão, expondo novos epítomos a uma

resposta autoimune. A citrulinização de proteínas aumenta a ligação de peptídeos a epítomos compartilhados de HLA-DRB1, aumentando a imunogenicidade. Outros antígenos de histocompatibilidade demonstram predisposição genética como maior risco para DPI, sendo eles o HLA-DR4, HLA-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40, HLA-DR4, HLADRB1*15, HLADRB1*16, DQB1*06 e HLA-A*31:01 alelos. O HLA-DRB1SE foi associado a papel protetor (Shaw²¹, 2015; Florescu²², 2022).

Fazendo parte da etiopatogenia do processo da fibrose, a resposta inflamatória promove ativação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento tais como fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF- β), fator de crescimento transformador (TGF- β) e interleucinas. Todos contribuem para a diferenciação e proliferação de fibroblastos, aumento da síntese e deposição de matriz extracelular além do aumento da ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs). O PDGF- β é uma molécula pró-fibrótica e pró-inflamatória com importante participação na patogênese da DPI. O TGF- β também tem efeito pró-fibrótico, diferenciando fibroblastos em miofibroblastos que são envolvidos primariamente na matriz extracelular no processo de fibrose dos pulmões. As MMPs são produzidas por epitélios danificados que aumentam o recrutamento de células B e T, macrófagos e neutrófilos, produzindo mediadores pró-fibróticos. As citocinas também promovem inflamação e alterações fibróticas (Florescu²², 2022).

Como fatores de risco para progressão em DPI-AR citamos a idade avançada, o sexo masculino, elevação de lactato desidrogenase (LDH), altos títulos de FR e anti-CCP, padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual, extensão de fibrose na TCAR e redução da capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). Entretanto a presença do enfisema centrolobular ou parasseptal com fibrose de lobo inferior aumenta o risco para hipertensão pulmonar (Shaw²¹, 2015). Em uma coorte realizada na China, idade avançada à época do diagnóstico da AR e doença extensa na TCAR foram associadas a pior sobrevida, predizendo maior mortalidade (Li²³, 2020).

Alguns autores têm publicado a associação de biomarcadores séricos com doença, como, por exemplo, uma coorte com 252 pacientes relatou uma associação entre anti-CCP2 como fator de risco independente para doença pulmonar (Aubart²⁴, 2011). Mais

recentemente, um estudo piloto com 100 pacientes com AR descreveu uma associação entre o anti-CEP-1 como um biomarcador de risco para a DPI e erosões ósseas (Alunno²⁵, 2018). Títulos elevados de FR-IgA maiores que 200 UI/ml e TCAR inicial com doença progressiva são marcadores potenciais para o prognóstico de DPI-AR (Chen²⁶, 2022).

Outro biomarcador, descrito para DPI associada ou não às DDTTC, é o antígeno Krebs von den Lungen-6 (KL-6), todavia seu papel na AR ainda é desconhecido (Zheng²⁷, 2018; Kim²⁸, 2020). O KL-6 é uma glicoproteína de alto peso molecular, localizada nas células epiteliais alveolares, altamente expresso em células epiteliais lesionadas ou em regeneração, motivo pelo qual pode ser usado como biomarcador de lesão pulmonar (Ishizaka²⁹, 2004). Já foi visto em estudos anteriores que o KL-6 pode ser um biomarcador útil na avaliação de gravidade e prognóstico em fibrose pulmonar idiopática (FPI) (Hamai³⁰, 2016), na extensão de doença em DPI-AR (Kinoshita³¹, 2004) e preditor de mortalidade em DPI-AR (Lee³², 2016).

A DPI é composta por um espectro de tipos histológicos com diferentes padrões clínicos e radiológicos. Existe um espectro muito grande da histopatologia pulmonar na DPI em pacientes com AR, em que tipos são categorizados de acordo com o sistema de classificação da American Thoracic Society/European Respiratory Society para pneumonia intersticial idiopática (Travis³³, 2013). Os tipos histopatológicos mais comuns são a pneumonia intersticial usual (PIU), a pneumonia intersticial não específica (PINE) e a pneumonia organizacional (PO), nessa ordem. Outros padrões de envolvimento pulmonar em AR são a pneumonia intersticial macrofágica (descamativa), o dano alveolar difuso e a pneumonia intersticial linfocitária.

3.1.1.1 Padrões tomográficos da DPI

Descrevemos a seguir os padrões tomográficos da DPI, enfatizando que a histopatologia e os achados tomográficos estão muito correlacionados:

3.1.1.1.1 *Pneumonia intersticial usual (PIU)*

É o padrão tomográfico mais visualizado na AR e o de pior prognóstico. É visto em aproximadamente 60% dos pacientes com DPI-AR (Kadura⁹, 2021; Cassone¹⁰, 2020). Em sua maioria, surgem opacidades reticulares subpleurais, predominantemente

basais, áreas de faveolamento, espessamentos septais irregulares e bronquiectasias de tração, predominando nas regiões posteriores dos lobos inferiores, principalmente nas regiões corticais. Há uma relativa ausência de opacidades em vidro fosco e aprisionamento de vias aéreas. Os achados são habitualmente indistinguíveis daqueles encontrados em outras doenças, mas têm sido descritos como de maior prevalência em PIU decorrente da AR, o exuberante faveolamento, o comprometimento das margens anteriores dos lobos superiores e posteriores dos lobos inferiores com margens bem nítidas entre as regiões de fibrose e de parênquima pulmonar normal. Faveolamento é um forte parâmetro preditivo de mortalidade (Salaffi³⁴, 2019). Pacientes com esse padrão têm uma sobrevida mediana de 8 anos, semelhante a FPI (Salaffi³⁴, 2019), e pior resposta ao tratamento.

O aumento na frequência de mutações em vários genes de proteínas surfactantes associados à manutenção de telômeros e a presença da variante do promotor de ganho de função na mucina 5B (MUC5B) são descritos como variações genéticas encontradas nos pacientes com DPI-AR, e a variante MCU5B foi particularmente associada ao padrão PIU (Esposito⁸, 2019). Alterações dessa variante MCU5B indicam regeneração do epitélio danificado e função mucociliar prejudicada. Todas essas mutações genéticas estão associadas à fibrose de órgãos, especialmente fibrose pulmonar. A variante MCU5B, que está envolvida na desobstrução das vias aéreas e na defesa do hospedeiro, também está associada à FPI e à pneumonite de hipersensibilidade fibrótica, sendo o fator de risco genético mais forte para FPI, observada em pelo menos 50% dos pacientes com FPI (Kadura⁹, 2021; Liang³⁵, 2022).

3.1.1.1.2 *Pneumonia intersticial não específica (PINE)*

O padrão PINE se caracteriza por opacidades em vidro fosco bilaterais, periféricas e irregulares, predominantemente basilares, geralmente poupando regiões subpleurais, associadas a espessamentos septais, opacidades reticulares e opacidades lineares, espessamento de feixes broncovasculares, algumas bronquiectasias ou bronquiolectasias de tração e ausência de faveolamento. Tem padrão inflamatório e melhor resposta terapêutica (Solomon¹⁷, 2016; Shaw²¹, 2015).

3.1.1.1.3 *Pneumonia em organização (PO)*

Tomograficamente, a PO é vista como opacidades em vidro fosco circundantes, consolidações parenquimatosas e sinal do halo invertido, mais frequentemente subpleurais ou peribrônquicas, muitas vezes bilaterais e confluentes, com distribuição irregular ou lobar. Broncograma aéreo sem exteriorizar secreção se faz presente (Kadura⁹, 2021).

3.1.1.1.4 *Dano alveolar difuso*

O dano alveolar difuso ocorre raramente na AR e se apresenta como consolidações difusas ou focais, opacidades em vidro fosco e bronquiectasias de tração (Esposito⁸, 2019).

3.1.1.1.5 *Pneumonia intersticial linfocítica (PIL)*

Caracteriza-se por cistos de parede fina, cistos por aprisionamento de ar, nódulos centrolobulares, opacidades em vidro fosco e espessamento septal peribrônquico. Predomina em lobos superiores. É o padrão tomográfico encontrado mais frequentemente na síndrome de Sjögren (SS) (Esposito⁸, 2019).

3.1.1.1.6 *Pneumonia intersticial descamativa*

A pneumonia intersticial descamativa muito assemelha-se a PIL e caracteriza-se por atenuação em vidro fosco, cistos e opacidades reticulares em lobos inferiores, de predomínio periférico (Kadura⁹, 2021).

3.1.1.1.7 *Fibroelastose pleuroparenquimal idiopática*

Ainda descrita na literatura como uma DPI, a fibroelastose pleuroparenquimal idiopática é uma doença rara, caracterizada por densa fibrose da pleura visceral e do parênquima subpleural, ocorrendo perifericamente e principalmente nos lobos superiores. Pode estar presente em outras doenças causadoras de DPI inclusive em AR. Suas lesões são idiopáticas, porém muitos casos surgem em associação a infecções, lesão em pulmão, medula óssea ou transplante de células hematopoiéticas e doenças autoimunes. Os fatores de risco para mortalidade por todas as causas foram idade avançada, CVF mais baixa e padrão PIU na TCAR. Foi significativamente

associada a um risco elevado de pneumotórax e a um maior declínio da função pulmonar (Kang³⁶, 2022).

3.1.1.2 Abordagem diagnóstica da DPI

Dentre todos os padrões de DPI na AR, a PIU é a que mais se assemelha à FPI, com certas semelhanças fenotípicas, inclusive o fenótipo fibrosante progressivo. Algumas variáveis de risco estão presentes em ambas, como tabagismo, idade e sexo. Vários gatilhos desencadeiam cascatas exageradas de resposta inflamatória e fibrótica, promovendo depósitos de matriz extracelular e formação de fibrose. Polimorfismos genéticos, como explicados anteriormente, também aumentam a susceptibilidade à FPI e à DPI-AR. Curiosamente, ACPA foram recentemente descritos em FPI. Positividade de IgA-ACPA foi maior que positividade de IgG-ACPA em pacientes com FPI, e o inverso em DPI-AR (Florescu²², 2022).

Dados reforçam a necessidade de diagnosticar e caracterizar a DPI-AR o mais precocemente possível para definir uma abordagem terapêutica personalizada e prevenir a mortalidade. A recomendação para uma triagem inicial de investigação de DPI em todos os pacientes com AR é objeto de avaliação prospectiva. Estratégias de rastreamento ainda não foram estabelecidas em DPI-AR e muitas condutas foram extrapoladas da esclerodermia ou FPI.

Aqueles pacientes com fatores de risco para DPI podem ser abordados com provas de função pulmonar e TCAR, sobretudo os tabagistas, nos quais a vigilância para câncer de pulmão não deve ser esquecida. Pacientes assintomáticos ou com DPI leve devem ser acompanhados e repetir TCAR e provas de função pulmonar entre seis e doze meses. Se a primeira prova funcional for anormal, realizar o seguimento do paciente a cada três meses. A prova de DLCO é importante e geralmente a primeira que altera, devendo ser feita e repetida quando houver piora do quadro. Para pacientes com maior risco de progressão, conforme descritos anteriormente, a sugestão é monitoramento de perto com TCAR e provas de função pulmonar a cada 3 a 6 meses, além de serem considerados para terapia.

Atentar para alguns fatores que estão associados ao risco aumentado de fibrose por DPI: sexo masculino; idade avançada; grau de dispneia; difusão da DLCO < 40%; TCAR com muita fibrose e faveolamento; hipertensão arterial pulmonar; dessaturação

O₂ < 88% no teste da caminhada 6 min c/ dispneia; queda da CVF > 5%; e queda DLCO > 10%.

Diante de um paciente com fibrose por DPI-AR, torna-se importante diagnosticar a progressão da doença pulmonar com a piora respiratória conforme alguns critérios: declínio maior que 10% na CVF na prova de função pulmonar; declínio de 5 a 10% na CVF mais piora dos sintomas; extensão da doença na TCAR mais piora dos sintomas; e declínio de 5 a 10% na CVF com piora da doença na TCAR.

3.1.1.3 Abordagem terapêutica na DPI

Não existem recomendações específicas para o manejo terapêutico da DPI-AR. Pela sua semelhança com FPI, algumas medidas similares são realizadas com ressalvas. Por exemplo, o uso de imunossupressores é completamente contraindicado na FPI, como demonstrado no estudo Panther, que mostrou um aumento na mortalidade e infecções em pacientes com FPI tratados com imunossupressores (Raghu³⁷, 2012). Por outro lado, tais medicações podem ter determinada valia na abordagem terapêutica na DPI-AR.

Por conta da ausência de evidências para o tratamento de DPI-AR e seus potenciais efeitos adversos, a decisão de tratar deve se basear em seus benefícios e na apresentação clínica em cada paciente. Em pacientes assintomáticos, com DPI não progressiva, geralmente opta-se pelo seguimento, expectando-se a evolução. Nem sempre o tratamento do dano articular servirá para o envolvimento respiratório. O papel dos imunossupressores ainda não foi bem estabelecido na DPI-AR, sobretudo se for PIU. Os padrões PINE e PO podem ter uma resposta mais favorável aos imunossupressores, no entanto alguns pacientes apresentam padrões mistos ou não classificáveis à TCAR, sendo imprevisíveis a progressão da doença e a resposta terapêutica (Cassone¹⁰, 2020).

O efeito dos corticoides nos pacientes com PIU ainda é incerto, e o risco de infecções graves aumenta devido ao uso crônico da medicação.

Quanto à ciclofosfamida, não há ensaios clínicos randomizados (ECR) controlados em DPI-AR. Mesmo assim, essa droga é usada na prática clínica sobretudo em doença rapidamente progressiva. Não é eficaz para artrite, necessitando que para o

dano articular se acrescente MMCD sintéticos e corticoide quando necessário (Schupp³⁸, 2016; Barnes³⁹, 2018). Em uma coorte retrospectiva na China, o tratamento com ciclofosfamida foi associado a uma melhor sobrevida, porém não especificou o padrão da DPI (Li²³, 2020).

O micofenolato de mofetila (MMF) é uma alternativa para tratamento na DPI secundária à DDTc com menor taxa de efeitos colaterais em relação à ciclofosfamida. Em DPI-AR, não há dados disponíveis na literatura. Além de ser ineficaz para a artrite, não há estudos controlados disponíveis para recomendá-lo em DPI-AR (Cassone⁴⁰, 2021).

A azatioprina (AZA) já foi utilizada para DPI-AR com eficácia, porém autores na literatura declararam resultados inconclusivos (Kelly⁴¹, 2016) e efeitos adversos (Ishida⁴², 2012; Oldham⁴³, 2016).

Inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) são opções terapêuticas em DPI por outras DDTc. A ciclosporina tem se mostrado pouco eficaz na DPI-AR (Ogawa⁴⁴, 2000). Tacrolimus não tem sido utilizado em DPI-AR, mas em pacientes com DPI relacionado à miopatia teve uma boa resposta terapêutica (Wilkes⁴⁵, 2005). São drogas que muitas vezes têm o uso limitado por conta de efeitos colaterais, e a eficácia permanece indefinida, carecendo mais estudos.

MMCD sintéticos e biológicos demonstraram melhorar o envolvimento articular na AR, mas seu impacto nas manifestações extra articulares, principalmente na DPI, não é claro. Há relatos de boa resposta terapêutica (Cassone¹⁰, 2020). Não obstante, há dados de toxicidade medicamentosa inclusive a nível pulmonar com desenvolvimento e piora da DPI (Shaw²¹, 2015). No passado, o MTX foi associado à toxicidade pulmonar, causando pneumonite ou mesmo uma DPI crônica. Dados mais atuais revelam que a exposição ao MTX está menos associada à DPI-AR (Kiely⁴⁶, 2018). Um estudo multicêntrico incluindo o Brasil sugeriu que o MTX tenha um efeito modificador na DPI-AR tanto pelo efeito imunossupressor quanto pelo efeito indireto relacionado à redução da inflamação sistêmica. Nesse estudo, ficou claro que o MTX não está associado a um risco elevado de DPI-AR, detectada mais tardiamente em pacientes tratados com MTX (Juge⁴⁷, 2021).

Os anti-TNF têm sido utilizados no tratamento da AR há mais de vinte anos, com boa resposta para o dano articular. Entretanto foram associados ao aparecimento ou exacerbação de DPI-AR apesar de terem sido publicados estudos mostrando que podem melhorar ou estabilizar a DPI-AR. Um estudo mostrou uma taxa de mortalidade de 25% nos pacientes com DPI-AR que usaram anti-TNF, todos os óbitos ocorreram em idosos, porém, a amostra era pequena e o status DPI-AR e de fibrose diferiram no início da terapia com anti-TNF. Mesmo assim, os autores concluíram que os anti-TNF devem ser usados com cautela em pacientes com AR mais velhos e predispostos a DPI (Koo⁴⁸, 2015). O *British Society for Rheumatology Biologics Register* relatou que a taxa de mortalidade por DPI-AR não aumentou com o tratamento com anti-TNF, mas a proporção de mortes atribuíveis à DPI-AR foi maior em pacientes tratados com anti-TNF comparados com MMCD sintéticos (Dixon⁴⁹, 2010).

Um estudo mais recente concluiu que ainda é difícil confirmar se o anti-TNF é benéfico ou prejudicial à DPI e os médicos devem ser cautelosos e atentos à sua prescrição (Huang⁵⁰, 2019). Uma revisão na literatura totalizando 96 pacientes mostrou que 48,4% dos pacientes melhoraram a DPI-AR, 36,1% estabilizaram e 15,5% pioraram com o anti-TNF (Cassone¹⁰, 2020). A conduta de usar ou não o anti-TNF perante o diagnóstico de DPI-AR ficaria a critério de cada serviço médico. Se o paciente já usava antes do diagnóstico da doença pulmonar e a DPI é leve, pode ser mantido e o paciente monitorado. Se a evolução for desfavorável com progressão da DPI, suspender a droga. Para os pacientes que não faziam uso antes do diagnóstico da DPI, é razoável que não seja introduzido, diante de uma DPI clinicamente estabelecida.

O abatacepte (ABT) é uma proteína de fusão humana recombinante que inibe a co-estimulação de células T, usada com resultados favoráveis em DPI-AR, reduzindo alterações tomográficas e o score histológico de fibrose com melhora na CVF e DLCO, sendo demonstrado em revisão de literatura que, em 187 pacientes relacionados de nove trabalhos de pesquisa, 74,9% estabilizaram a DPI, 16,6% melhoraram e 8,5 % apresentaram piora (Cassone¹⁰, 2020). Em um estudo retrospectivo multicêntrico desses mesmos autores, o ABT foi seguro tanto para o tratamento da AR como para DPI-AR (Cassone⁵¹, 2020). Uma coorte retrospectiva no Japão com uma amostra de 49 pacientes, todos em uso de biológicos entre anti-TNF, ABT e tocilizumabe (TCZ), mostrou um melhor resultado no tratamento de DPI-AR com ABT, sendo esse um fator

protetor independente para exacerbação ou surgimento de DPI após a introdução do MMCD biológico (Kurata⁵², 2019). A Bristol Myers Squibb, indústria farmacêutica que produz o ABA informou em janeiro/2023, o desabastecimento dessa medicação por conta de atrasos na cadeia de suprimentos, sem previsão para fabricação futura.

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró inflamatória que apresenta efeitos pró-fibróticos, sugerindo potencial benefício do anti-IL6 no tratamento da fibrose associada à AR (Cassone¹⁰, 2020). O TCZ demonstrou ter bom perfil de segurança e um efeito potencial na estabilização da doença pulmonar (Manfredi⁵³, 2020).

O rituximabe (RTX), um anticorpo monoclonal anti-CD20 quimérico, é considerado uma droga segura, incluindo formas refratárias graves. Foi eficaz tanto na estabilização da doença quanto na estabilização dos parâmetros da função pulmonar (Fui⁵⁵, 2020), porém diversos autores descreveram toxicidade pulmonar em portadores de doenças hematológicas que fizeram uso de RTX (Zhou⁵⁴, 2018).

Os dados sobre os inibidores de JAK (JAKi) em DPI-AR são limitados. Esses são MMCD considerados pequenas moléculas, sintéticos de alvo específico. Nos programas de desenvolvimento clínico de tofacitinibe e baracitinibe na AR, 0,1% dos pacientes desenvolveram DPI (*Japanese Package Inserts of Tofacitinibe*⁵⁶, 2018^b apud Cassone¹⁰, 2020; *Japanese Package Inserts of Baracitinibe*⁵⁷, 2018^c apud Cassone¹⁰, 2020). Um estudo retrospectivo italiano em uma amostra de setenta e cinco pacientes com DPI-AR, dezoito deles usando baracitinibe, treze em uso de tofacitinibe e quarenta e quatro tratados com ABT, mostrou que os JAKi foram eficazes em retardar a fibrose na DPI-AR e podem ser escolhidos como primeira opção naqueles pacientes com sinovite ativa e DPI antes do estágio de fibrose pulmonar (Tardella⁵⁸, 2022).

Como citado acima, DPI-AR e FPI são semelhantes em alguns aspectos, especialmente nos pacientes com padrão PIU, seja no comportamento clínico, fenótipo fibrosante progressivo, prognóstico e sobrevida, seja nos fatores de risco genéticos. Dessa forma, a terapia antifibrótica pode melhorar o processo fibrótico e

^b Elli_Lilly_and_Company. Japanese Package Inserts of Baricitinib (in Japanese). Disponível em: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020_1_02/. Acesso em: 16 jul. 2018.

^c Pfizer. Japanese Package Inserts of Tofacitinib (in Japanese). Disponível em: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999034F1020_1_09/. Acesso em: 16 jul. 2018.

reduzir a progressão da doença pulmonar. A combinação com imunossupressor pode ser uma abordagem promissora (Cassone¹⁰, 2020).

Nintedanibe e pirfenidona são antifibróticos aprovados pelo U. S. Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos para tratamento de FPI. Nintedanibe inibe a tirosina quinase, tendo como alvo receptores fibróticos das tirosinas quinases envolvidas na fibrose. Pirfenidona inibe quinases ativadas por estresse e modula a expressão de fatores de crescimento pró-fibróticos e citocina pró-inflamatórias, reduzindo a proliferação de fibroblastos e a ativação macrofágica alveolar (Liang³⁵, 2022).

O estudo INBUILD avaliou a eficácia e segurança do nintedanibe nos pacientes com DPI diferente de FPI, incluindo DPI-AR. Apesar de não ter sido projetado para mostrar benefícios nos pacientes com doenças autoimunes, mostrou que 52% das DPI relacionadas a doenças autoimunes eram por DPI-AR (Flaherty⁵⁹, 2019). Mesmo comprovada a segurança e eficácia, nintedanibe não está fazendo parte da prescrição médica de forma corriqueira em virtude do seu alto custo e a intolerância gastrointestinal de muitos pacientes, destacando-se a diarreia. O TRAIL1 foi um estudo de fase 2, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e eficácia da pirfenidona em pacientes com DPI-AR, sendo interrompido precocemente devido ao recrutamento lento e à pandemia da covid-19 (Solomon⁶⁰, 2022). Um potencial papel terapêutico da pirfenidona pode ser suposto na DPI-AR (Cassone⁶¹, 2020).

De uma forma geral, mesmo sem diretrizes estabelecidas no manuseio para terapia e seguimento dos pacientes com DPI-AR, algumas medidas abaixo listadas devem ser realizadas unanimemente entre os especialistas:

- a) Acompanhamento multidisciplinar – Reumatologia, Pneumologia e Radiologia.
- b) Orientar incisivamente não fumar – A fumaça do cigarro está implicada na patogênese, indução e piora da AR e na DPI-AR, reduzindo a resposta terapêutica e a sobrevida dos pacientes.
- c) Vacinar para pneumococos e influenza – A orientação, inclusive, é para todos os pacientes com AR serem vacinados, sobretudo aqueles em uso de

- corticoide, imunossupressores e MMCD biológicos, pelo alto risco de infecções graves.
- d) Realizar profilaxia para pneumocistose (*Pneumocystis jirovecii*) em pacientes imunossuprimidos.
 - e) Afastar exposições potencialmente desencadeantes, como mofo, aves, periodontite.
 - f) Tratar comorbidades – doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, refluxo gastroesofágico, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, apneia do sono.
 - g) Atenção à toxicidade por drogas.
 - h) Seguimento adequado: pulmonar e articular – A doença articular bem tratada contribui para o bom controle do quadro respiratório.
 - i) Oferta de oxigênio (O₂) a pacientes com hipoxemia em repouso, com pressão arterial de O₂ (PaO₂) menor que 55 mmHg, saturação de O₂ menor que 89% ou PaO₂ menor que 60 mmHg na vigência de cor pulmonale ou policitemia. A suplementação de O₂ é uma terapia paliativa de grande importância nos pacientes com doença pulmonar grave, reduzindo os sintomas respiratórios durante atividades cotidianas e melhorando qualidade de vida.
 - j) Reabilitação respiratória tem efeito benéfico na dispneia, na capacidade funcional de exercício e na qualidade de vida, entretanto na AR esse benefício pode estar comprometido pela limitação física causada pelo dano articular.
 - k) Tratar a exacerbação aguda, que pode provocar rápida deteriorização com opacidades vidro fosco bilaterais recém desenvolvidas e/ou consolidações em TCAR sobrepostas ao padrão da DPI fibrosante habitualmente com menos de um mês de duração. Pode ocorrer em qualquer período da doença, tem prognóstico ruim e alta mortalidade. No quadro de exacerbação aguda, deve-se excluir infecção, insuficiência cardíaca esquerda, embolia pulmonar, agudização de DPOC ou asma, entre outras lesões pulmonares. Idade avançada e padrão PIU são fatores de risco para a exacerbação. Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem exacerbações agudas (Liang³⁵, 2022).
 - l) Transplante de pulmão – pode ser uma estratégia terapêutica benéfica em estágio final da DPI-AR. Entretanto outras manifestações além do comprometimento pulmonar podem complicar ou contraindicar o procedimento.

3.1.2 Doença Pleural

Pequenos derrames pleurais são observados em até 70% dos pacientes com AR, em estudos de autópsia (Shaw²¹, 2015). Geralmente ocorre pequeno derrame pleural unilateral. É mais frequente em homens mais velhos e com nódulos pulmonares. Cerca de 3 a 5% são sintomáticos. Costuma causar febre e dor torácica, porém a tosse é incomum. O líquido pleural é um exsudato, com pH baixo (pH < 7,3), glicose baixa (< 60 mg/dl) e aumento de LDH. A contagem de células é variável, frequentemente com predomínio de linfócitos, mas neutrófilos e eosinófilos também são vistos. FR é frequentemente encontrado no líquido pleural. Tem sido associado à presença do HLA – B8 (Esposito⁸, 2019). A adenosina deaminase, assim como na tuberculose pleural, geralmente está elevada pela celularidade aumentada com predomínio de polimorfonucleares e estimulação de linfócitos T como resposta a imunidade celular mediada.

Sua patogênese ocorre pela reabsorção de líquido pelo tecido inflamado, necrose de nódulos reumatoides subpleurais e produção local de citocinas e complexos imunes, causando lesão endotelial e permeabilidade capilar.

Em derrames pleurais crônicos, o fluido pode ter a aparência de “pseudoquilo” pela presença de cristais de colesterol, diferindo do quilotórax, pois não são vistos triglicérides nem quilomícrons, achados tipicamente vistos no quilotórax.

Toracocentese deve ser realizada em todo derrame maior que 1 cm na imagem em decúbito a fim de descartar câncer e infecção, sobretudo tuberculose. Às vezes, a biópsia se faz necessária.

O empiema pleural pode ter as mesmas características da efusão pleural causada pela AR, com baixo pH, baixa glicose e LDH elevada. Portanto infecção bacteriana sempre deve ser afastada. Empiema “estéril” pode ocorrer por ruptura de nódulo reumatoide subpleural necrótico e subsequente fístula broncopleural (Shaw²¹, 2015).

Inflamação pleural crônica de longa data pode formar uma película fibrosa, tipo uma casca, causando um pulmão rígido, incapaz de reexpandir após a drenagem do líquido pleural.

A terapia da doença pleural consiste no manejo terapêutico da AR. Decorticação pode ser indicada em casos de pulmão preso, naqueles pacientes com espessamento pleural grave (Shaw²¹, 2015).

3.1.3 Doenças das Vias Aéreas

3.1.3.1 *Envolvimento de vias aéreas superiores*

O envolvimento das vias aéreas superiores, fazendo parte das doenças respiratórias em AR, é mais frequente em mulheres, com doença grave ou de longa data. Pode ocorrer pela presença de nódulos reumatóides nas cordas vocais, artrite cricoaritenóide, nódulos de bambu em vias aéreas e vasculite afetando os nervos recorrente laríngeo ou vago e provocando paralisia de cordas vocais. Os nódulos de bambu são nódulos císticos amarelados dispostos no espaço submucoso das pregas vocais e se correlacionam com depósitos de anticorpos. Da mesma forma que artrites de outras localizações, o espessamento sinovial e o aumento do líquido sinovial na articulação cricoaritenóide causam erosão progressiva da cartilagem e subluxação da articulação (Shaw²¹, 2015).

Muitas vezes, a doença progride de forma silenciosa, mas, quando presente, os sintomas descritos são dor de garganta, disfonia, odinofagia, disfagia, empachamento, tosse, dispneia de esforço, estridor, globo faríngeo e sensação de corpo estranho na garganta. A disfonia é o mais frequente. Os sintomas são pouco valorizados pela maior preocupação dos médicos com o dano articular, uma vez que a artrite é claramente visível com o edema articular e as deformidades. Pode ocorrer uma insuficiência respiratória aguda por edema e subluxação com estridor de início súbito e necessidade de abordagem terapêutica de urgência, como a realização de uma traqueostomia (Esposito⁸, 2019; Shaw²¹, 2015).

O envolvimento laríngeo é subestimado. Existem poucos trabalhos na literatura sobre o tema, muito provavelmente pelo fato de preponderar uma evolução subclínica na grande maioria dos casos. Em uma série de 45 portadores de AR, alterações tipo edema de corda vocal, e lesão cricoaritenóide foram vistas em aproximadamente 30% dos pacientes (Lawry⁶², 1984). A prevalência varia de 13 a 75% em diferentes estudos e de 45 a 88% em estudos *post-mortem* (Beirith⁶³, 2013). Um trabalho realizado em

um hospital universitário no sul do Brasil relacionou a disфонia em 12,8% e alterações na laringoscopia em 72,4% em uma amostra de 47 pacientes (Beirith⁶³, 2013).

Nódulos podem estar presentes em vias aéreas superiores, geralmente descritos como leves, diagnosticados apenas por videolaringoscopia, histopatologia ou até se tornarem exuberantes em forma de bambu. Estes não são patognomônicos da AR, podendo existir em doenças autoimunes como lúpus, tireoidite de Hashimoto, SS e hepatites autoimunes (Beirith⁶³, 2013).

As alterações histopatológicas descritas são proliferação sinovial com depósito de fibrina e formação de *pannus* no estágio inicial da doença com posterior anquilose e obliteração da articulação. Os nódulos reumatoides podem ser vistos como massas císticas submucosas no terço anterior e médio das cordas vocais com áreas de necrose focal rodeado por uma zona epitelióide e necrose fibrinoide (Hamdan⁶⁴, 2007).

3.1.3.2 Envolvimento de vias aéreas inferiores

Associa-se à AR a hiper responsividade das vias aéreas, a doença das pequenas vias aéreas e a bronquiectasia. O tabagismo quando presente pode ser um forte fator de confusão. A bronquiólite da AR é indistinguível das outras causas e inclui a bronquiólite constrictiva, bronquiólite folicular e raramente a panbronquiólite difusa. A prevalência da doença bronquiolar é muito variada (Esposito⁸, 2019).

3.1.3.2.1 Bronquiólite folicular

Caracteriza-se por hiperplasia de tecido linfóide associada aos brônquios (BALT) e tem sido associada à DDTTC incluindo AR, SS, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e em distúrbios de imunodeficiências. A TCAR apresenta-se com nódulos peribrônquicos centrolobulares menores que 3 mm, dilatação brônquica e espessamento de parede. Não há faveolamento. A espirometria geralmente é um padrão restritivo, entretanto padrão obstrutivo, não estranhamente pode ser visto. Está relacionada patologicamente a doença linfoproliferativa, como PIL. Biópsia com imuno-histoquímica devem ser estimuladas para descartar malignidade. O tratamento é direcionado para a AR. Em casos graves ou bem sintomáticos, estão indicados corticoides e antibióticos macrolídeos. Nos casos de maior evidência de agregados

linfóides, pode-se indicar o RTX. Tem prognóstico melhor que a bronquiolite obliterativa (Esposito⁸, 2019).

3.1.3.2.2 Bronquiolite obliterativa (bronquiolite constrictiva)

Trata-se de uma situação mais grave e fatal pelo espessamento progressivo dos bronquíolos. Ocorre com maior frequência em mulheres, com FR positivo, doença não tratada e de longa data. Foi descrita em pacientes em uso de sais de ouro, D penicilamina (DPA) e SSZ. Inicia-se agudamente com dispneia rapidamente progressiva, tosse e broncorreia sem outros sintomas sistêmicos. A TCAR é inespecífica. Pode haver enfisema centrolobular, bronquiectasias, espessamento de parede brônquica ou atenuação em mosaico. As provas de função pulmonar mostram um padrão obstrutivo e DLCO normal. Como tratamento, considera-se primordialmente tratar a AR. Corticosteroides podem ser usados em doses maiores, mas pouco melhoram. Os macrolídeos respondem melhor, e alguns casos responderam bem ao anti-TNF (Shaw²¹, 2015).

3.1.3.2.3 Bronquiectasias

São dilatações dos brônquios de grande e médio calibre, bilaterais e cilíndricas, encontradas em até 30% nas imagens de TCAR, mas geralmente cursam de forma silenciosa (Esposito⁸, 2019). A imagem tomográfica é de um anel em sinete. Podem ser silenciosas, preceder ou seguir a AR (Kadura⁹, 2021). Os sintomas mais frequentes são tosse produtiva, dispneia e hemoptise. Os pacientes apresentam índice de gravidade e mortalidade aumentados quando comparados com os pacientes com bronquiectasias idiopáticas (Esposito⁸, 2019).

Não há terapia específica nos pacientes com AR, não diferindo o tratamento de nenhuma das outras condições causadoras de bronquiectasias. Dessa forma, o manejo terapêutico consiste em broncodilatadores, higiene brônquica e, quando necessários, antibióticos. Como aumentam o risco de infecções respiratórias, a presença de bronquiectasias pode limitar o uso de terapias com imunomoduladores biológicos para a AR (Esposito⁸, 2019).

3.1.4 Nódulos Reumatoides Pulmonares

Os nódulos reumatoides geralmente estão presentes em um terço dos casos de AR, em sua grande maioria subcutâneos, em áreas extensoras e periarticulares expostas à pressão. Podem também ocorrer em outras áreas, como na laringe, em válvulas cardíacas ou nos pulmões. Os nódulos reumatoides pulmonares são raros, observados em uma taxa de 0,4% radiologicamente e 32% em biópsias em pacientes com AR (Sargin⁶⁵, 2015).

Os nódulos reumatoides pulmonares frequentemente são encontrados em pacientes com AR de longa data, com nódulos subcutâneos e altos títulos de FR e/ou anti-CCP. São mais comuns no sexo masculino, sobretudo em fumantes (Alfahad⁶⁶, 2015). Estão localizados ao longo dos septos interlobulares ou em regiões subpleurais, bilaterais. Podem ser únicos ou múltiplos, de tamanhos variados. Comumente têm necrose fibrinoide central com células mononucleares em paliçada e vasculite associada. Quando cursam com necrose, evoluem para cavitação. Múltiplos nódulos cavitários podem coalescer dando origem a cavidades em forma de chocalho (Sharma⁶⁷, 2020). São assintomáticos exceto se cavitarem e romperem, causando infecção, derrame pleural ou fístula broncopleural. Mandatório realizar diagnóstico diferencial com infecção fúngica, tuberculose e malignidades. Podem regredir espontaneamente ou com o tratamento para a AR. São descritos nódulos pulmonares que surgiram após o uso de drogas como metotrexato e leflunomida (Kanitz⁶⁸, 2018)

A síndrome de Caplan foi descrita pela primeira vez em 1953, em uma coorte de mineiros de carvão com AR que apresentavam múltiplos nódulos pulmonares. Foi posteriormente ampliado para incluir outras poeiras inorgânicas, como a sílica ou o amianto. É uma pneumoconiose reumatoide em exposição a carvão, sílica ou amianto, associada a complexos imunes aumentados e FR presente. Ocorre por um desenvolvimento súbito de vários nódulos pulmonares periféricos em pessoas com pneumoconiose. Os pacientes podem desenvolver nódulos na ausência de doença articular ou pulmonar preexistente. Calcificação é um achado incomum (Alfahad⁶⁶, 2015).

Os nódulos podem ser detectados em indivíduos expostos mais de 10 anos antes do surgimento da artrite (Esposito⁸, 2019). A histopatologia se assemelha aos nódulos

reumatóides com área de necrose central circundada por infiltrado celular com granulócitos e mastócitos. Podem coalescer e cavitam por semanas a meses. Na grande maioria das vezes, os nódulos da síndrome de Caplan têm um bom prognóstico. Complicam quando cavitam, se infectam ou se rompem no espaço pleural.

3.1.5 Doença do Leito Vascular

Pacientes com AR podem desenvolver uma hipertensão pulmonar por extensão da DPI. Entretanto a hipertensão pulmonar pode também ocorrer secundária a vasculite. Estima-se uma prevalência de hipertensão pulmonar isolada, assintomática, evidenciada ao ecocardiograma transtorácico (ECO) em torno de 21 a 28% nos pacientes com AR (Esposito⁸, 2019). Os pacientes com AR têm risco aumentado de tromboembolismo, seja trombose venosa profunda seja tromboembolismo pulmonar, atribuível aos efeitos pró-trombóticos da inflamação crônica.

3.1.6 Toxicidade Por Drogas

Diante de um paciente com diagnóstico de AR e novas queixas respiratórias, novos achados na TCAR ou piora inespecífica da DPI, deve-se pensar em efeito adverso a algum MMCD em uso. A incidência não está bem caracterizada, sendo frequentemente um diagnóstico de exclusão.

Os medicamentos teoricamente deveriam proteger os pulmões, pois reduzem as citocinas inflamatórias, mas algumas drogas estão relacionadas ao desenvolvimento de doença pulmonar. Por outro lado, uma DPI que progride na vigência do tratamento pode representar falha terapêutica ao invés de toxicidade da medicação em uso.

3.1.6.1 MMCD sintéticos

3.1.6.1.1 *Metotrexato*

O MTX é o MMCD mais prescrito em AR. Pode causar raramente uma reação adversa a nível pulmonar, cuja incidência é difícil de ser determinada pela incerteza no diagnóstico e pela falta de um padrão ouro, variando de 0,86 a 6,9% (Shaw²¹, 2015). Seus efeitos tóxicos foram vistos em outras doenças além da AR, como na artropatia psoriática.

A pneumonite de hipersensibilidade aguda ou subaguda, independente da dose, é a toxicidade descrita. Geralmente ocorre no primeiro ano de tratamento e não evolui para DPI crônica. Caracteriza-se por eosinofilia periférica e broncoalveolar. Sintomas como dispneia e tosse não produtiva podem surgir. A TCAR tem achados inespecíficos com opacidades pulmonares difusas ou consolidação irregular.

Deve-se descartar outras causas sobretudo infecção. Para tanto, recomenda-se fazer lavado bronquioalveolar e biópsia. Os achados anatomopatológicos são granulomas não necrosantes malformados e eosinófilos dispersos. A conduta terapêutica adequada é a suspensão imediata da droga e, se necessário, associação a corticosteroides. Taxa de recorrência ocorre em 25%, portanto recomenda-se não reintroduzir o MTX

Alguns fatores de risco envolvidos são a predisposição genética (HLA – A*31:01), idade avançada, DPI pré-existente, tratamento prévio com outras drogas sintéticas, particularmente sais de ouro, DPA e SSZ, manifestações extra articulares, presença de diabetes e hipoalbuminemia.

3.1.6.1.2 Leflunomida

A LFN tem sido associada à pneumonia por hipersensibilidade de início rápido ou progressão para DPI pré-existente (Kiely⁴⁶, 2019). É relacionada também com surgimento de nódulos pulmonares (Kanitz⁶⁸, 2018). Uma revisão sistemática e metanálise com oito ECR não encontrou associação entre LFN e o aumento de risco de efeitos adversos respiratórios em 4.579 pacientes com AR (Conway⁶⁹, 2016).

3.1.6.1.3 Sulfassalazina

Pode causar bronquiolite obliterante e pneumonia eosinofílica, melhorando com a suspensão da droga. A apresentação clínica é de desconforto respiratório de início recente com imagens radiológicas de infiltrados intersticiais. Os sintomas mais comuns são tosse e febre. Eosinofilia presente no sangue periférico. Corticoides podem ser úteis (Parry⁷⁰, 2002).

3.1.6.1.4 D Penicilamina

Usada no passado na Reumatologia, tem relação com bronquiolite obliterante. Pneumonia eosinofílica também foi descrita de forma similar a SSZ (Scott⁷¹, 1981).

3.1.6.1.5 Sais de ouro

Não mais usados atualmente. Poderiam causar pneumonia em organização e bronquiolite (Scott⁷¹, 1981).

3.1.6.2 Imunossupressores

3.1.6.2.1 Azatioprina

Seus efeitos adversos são febre, artralgias, supressão de medula óssea, hepatite, infecção e raramente toxicidade pulmonar. AZA aumenta o risco de linfoma e outras doenças malignas. O surgimento de tosse, dispneia e febre cerca de 6 semanas depois da introdução da AZA aventa para a possibilidade de pneumonite intersticial. Pode exacerbar uma DPI prévia. Melhora com a suspensão da droga. Toxicidade pulmonar induzida por AZA foi relatada em pacientes com transplante renal, doença inflamatória intestinal, nefropatia membranosa e hepatite autoimune (Ishida⁴², 2012).

3.1.6.2.2 Tacrolimus

Efeitos adversos respiratórios são raros, mas podem ocorrer. Também pode provocar exacerbação de DPI (Koike⁷², 2011).

3.1.6.3 MMCD biológicos

3.1.6.3.1 Anti-TNF

Na literatura científica, ainda não há um consenso da participação dos anti-TNF na DPI. Vários autores publicaram toxicidade pulmonar com desenvolvimento ou exacerbação de DPI prévia (Koo⁴⁸, 2015; Dixon⁴⁹, 2010; Huang⁵⁰, 2019). A Sociedade Britânica de Reumatologia e a Sociedade Espanhola de Reumatologia advertiram quanto ao uso dessas medicações em portadores de DPI-AR (Holroyd⁷³, 2019; Criado⁷⁴, 2020). Outros refutaram a toxicidade pulmonar, mostrando que podem estabilizar ou melhorar a DPI (Herrinton⁷⁵, 2013; Vassallo⁷⁶, 2002). Um estudo

observacional prospectivo britânico de 367 pacientes com DPI-AR mostrou que a mortalidade não aumentou em uso de anti-TNF, porém a proporção de mortes atribuíveis a DPI-AR foi maior em pacientes tratados com anti-TNF (Dixon⁴⁹, 2010).

3.1.6.3.2 Abatacepte

Relato na literatura de exacerbação de DPOC no estudo ASSURE, um ECR, porém não se confirmou nem foi visto em outros estudos (Weinblat⁷⁷, 2006). Piora da DPI foi observada em 8,4% de 131 pacientes em um estudo de corte transversal em que o ABT era associado a MTX (Mochizuki⁷⁸, 2019).

Um pequeno ensaio clínico está em andamento para avaliar a segurança do ABT. Estudo APRIL (NCT03084419).

3.1.6.3.3 Tocilizumabe

Efeitos pulmonares adversos já foram relatados com TCZ (Wendling⁷⁹, 2013; Akiyama⁸⁰, 2016).

Dados de vigilância pós-comercialização de vida real mostraram um bom perfil de segurança em uma população japonesa com DPI-AR (Koike⁸¹, 2014).

3.1.6.3.4 Rituximabe

Uma metanálise de terapias com biológicos em DDTC observou um aumento de doença parenquimatosa não infecciosa associada a RTX (Hadjinicolaou⁸², 2012). Em um estudo prospectivo com trinta e três pacientes com AR, o RTX foi associado à queda de DLCO, sugerindo toxicidade pulmonar (Franzen⁸³, 2016).

3.1.6.4 Inibidores de JAK

A relação entre os inibidores de JAK e DPI-AR na vida real ainda não tem dados definidos (Harigai⁸⁴, 2019). Ensaio de fase III de tofacitinibe associado a MTX mostraram alguns casos de DPI de início recente (Fleischmann⁸⁵, 2012).

Uma revisão sistemática com metanálise observou um risco de toxicidade pulmonar por esses medicamentos de alvo específicos, sem fazer distinção entre eles e os eventos adversos pulmonares graves foram raros. Não houve aumento significativo

no risco de embolia pulmonar, infecções oportunistas, DPI ou neoplasia pulmonar (Kho⁸⁶, 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, de corte transversal analítico e descritivo em que foram incluídos pacientes com AR diagnosticados de acordo com os critérios de classificação de 2010 do ACR/EULAR (Aletaha⁸⁷, 2010) assistidos no ambulatório de Reumatologia do HUPES, em Salvador, Bahia, no período de setembro de 2019, quando se iniciou a coleta dos dados clínicos, a setembro de 2022.

A amostra foi calculada de acordo com a fórmula para cálculo do tamanho da amostra para uma estimativa confiável da proporção populacional (p) dada por:

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}{E^2}$$

onde:

n = Número de indivíduos na amostra;

Z_{α/2} = Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado;

p = Proporção populacional de indivíduos que pertencem a categoria que estamos interessados em estudar;

q = Proporção populacional de indivíduos que não pertence à categoria que estamos interessados em estudar (q = 1 – p);

E = Margem de erro ou erro máximo de estimativa. Identifica a diferença máxima entre a proporção amostral e a verdadeira proporção populacional (p).

Para “p” e “q” não conhecidos, substituímos por \hat{p} e \hat{q} . Sendo esses também desconhecidos, foram substituídos por 0,5. Para um grau 95% de confiança, o valor crítico corresponde a 1,96. Erro máximo de estimativa de 5%, ou seja, 0,05.

$$\text{Então } n = \frac{1,96 * 0,25}{0,0025} = 196$$

4.2 Seleção da população

Todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista estruturada no momento da visita assistencial agendada, incluindo dados de referência como idade, sexo, duração da doença, uso de MMCD, uso de corticoide e exposição ao fumo (fumantes atuais, ex-fumantes e não fumantes). Fumantes atuais foram aqueles que fumaram mais de 5 cigarros por dia nos 6 meses anteriores e os não fumantes fumaram menos de 20 maços de cigarros durante a vida (Salaffi³⁴, 2019; Bilgici⁸⁸, 2005). Esses dados foram coletados próximos da avaliação da TCAR, ou seja, assim que entrevistados, eram agendadas as tomografias. Foi realizado um exame físico completo, com ênfase no sistema respiratório e sistema musculoesquelético. Foram excluídos os pacientes com outras DDTC sobrepostas exceto aqueles portadores de SS secundária (síndrome sicca).

Exames laboratoriais foram realizados no laboratório de análises clínicas e toxicológicas da faculdade de farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA):

- a) Velocidade de hemossedimentação (VHS) pelo método Wintrobe. Valor de referência (VR): homens 0 – 15 mm/1^a hora; mulheres 0 – 20 mm/1^a hora; consideramos normal < 15 mm em homens; < 20 mm em mulheres; positivo baixo ≥ 15 a < 40 mm em homens; positivo baixo ≥ 20 a < 40 mm em mulheres; valor positivo alto ≥ 40 mm.
- b) Proteína C reativa (PCR) pelo método nefelometria. VR: normal < 6 mg/l; positivo baixo > 6 e < 10 mg/l; positivo alto ≥ 10 mg/l.
- c) Pesquisa de autoanticorpos FR pelo método de nefelometria. VR < 20 UI/ml (FR negativo); ≥ 20 UI/ml e < 60 UI/ml positivo (FR elevado); ≥ 60 UI/ml fortemente elevado (FR em altos títulos).
- d) Pesquisa de autoanticorpos anti-CCP pelo método de ELISA. VR < 20 U/ml (anti-CCP negativo); ≥ 20 UI/ml e < 60 UI/ml positivo (anti-CCP elevado); ≥ 60 UI/ml fortemente elevado (anti-CCP em altos títulos).
- e) Pesquisa de fator antinuclear (FAN) pelo método de imunofluorescência indireta. positivo título $\geq 1/80$, com padrões núcleo, nucléolo, citoplasmático, aparelho mitótico e placa metafásica cromossômica.
- f) Pesquisa de anticorpos anti-SSA pelo método de ELISA. VR negativo < 15 U/ml; zona cinza 15 – 25 U/ml; positivo > 25 U/ml.

- g) *Purified Protein Derivative* (PPD) ou teste da tuberculina: considerado positivo quando ≥ 5 mm de induração; < 5 mm não reator; entre 5 e 9 mm reator; ≥ 10 mm forte reator).

A avaliação da atividade de doença foi realizada na consulta subsequente com o retorno dos exames laboratoriais, por meio das ferramentas DAS 28 [(*disease activity score*), (Prevoo⁸⁹, 1995)] e SDAI [(*simple disease activity index*), (Smolen⁹⁰, 2003)]. Calculamos o DAS 28 com o VHS e com o PCR, considerando os valores da literatura: remissão $< 2,6$; baixa atividade de doença $\geq 2,6$ e $\leq 3,2$; moderada atividade de doença $> 3,2$ e $\leq 5,1$; alta atividade de doença $> 5,1$. O SDAI foi considerado de acordo com os valores referenciados em literatura: remissão $\leq 3,3$; baixa atividade de doença $> 3,3$ e ≤ 11 ; moderada atividade de doença > 11 e ≤ 26 ; alta atividade de doença > 26 .

Os pacientes foram avaliados no serviço de Pneumologia do HUPES onde os testes de função pulmonar eram realizados de acordo com os requisitos da Sociedade Brasileira de Pneumologia. TCAR foi realizada no serviço de Radiologia do HUPES. Esses exames são realizados habitualmente em protocolo assistencial dos pacientes quando sintomáticos do ponto de vista respiratório. Para realização desses exames nesse estudo, foi obtida anuência dos serviços de Radiologia e Pneumologia e autorização do superintendente do HUPES para que todos os pacientes incluídos realizassem TCAR e provas de função pulmonar.

Todos os pacientes foram examinados por uma máquina de TCAR de 64 multidetectors (GE Healthcare), nas posições supina e prona. A TCAR sem contraste foi realizada durante as fases de apneia inspiratória e expiratória. As interpretações das imagens foram feitas pelos métodos visuais e automatizados. Na avaliação visual, foi descrita a presença de linhas septais, lesões reticulares, fibrose, bronquiectasias de tração, opacidades em vidro fosco e/ou faveolamento. Os laudos de TCAR foram dados por um radiologista experiente em DPI, pertencente do Serviço de Radiologia do HUPES que desconhecia o estado clínico e os dados demográficos dos pacientes e todas as tomografias foram revisadas por uma mesma pneumologista do serviço de Pneumologia do HUPES. A definição de DPI foi baseada de acordo com esses critérios.

4.3 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com o auxílio do programa estatístico Statistical Package for Social Sciences versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2018) para Windows. A apresentação dos resultados ocorreu pela estatística descritiva através das distribuições absoluta e relativa (N – %), bem como pelas medidas de tendência central (média ou mediana) e dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil). A simetria das distribuições contínuas foi avaliada pela distribuição da variável em um histograma. Os desfechos principais de frequência tiveram sua imprecisão descrita por intervalo de confiança 95%.

Para testar a associação entre as características clínicas, laboratoriais e/ou tomográficas com os desfechos de DPI, anti-CCP e FR presentes e tabagismo, as variáveis foram comparadas com as demais por meio do teste Qui-quadrado de Pearson (se categóricas) ou Teste T de Student (se numéricas). Para todos os testes estatísticos foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

A análise que envolveu a capacidade associativa do tabagismo foi investigada pela técnica de Regressão Logística Múltipla Binária – Tabagismo: ausente (0) e presente (1) –, método de seleção Backward Conditional. Optou-se por utilizar tal técnica estatística, visto se buscar testar um modelo exploratório inicial. Como variáveis independentes, foram elencadas as características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e tomográficas que apresentaram nível mínimo de significância inferior ou igual a 0,1 na análise bivariada, quando comparadas com os desfechos de DPI, anti-CCP e FR presentes e tabagismo.

Para verificação da qualidade do ajuste do modelo final de regressão logística, foram considerados os estimadores de R² de Nagelkerk e Hosmer-Lemeshow. A probabilidade de entrada gradual das variáveis ao modelo foi de 0,05 e para a remoção de 0,10.

4.4 Aspectos éticos

O projeto desenvolvido para a pesquisa realizada no doutoramento foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos do HUPES e iniciado apenas após aprovação e consentimento da instituição. Os pesquisadores se

comprometeram a obedecer aos aspectos éticos contidos na resolução 466/12 do conselho Nacional de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde e os princípios da boa prática clínica da Declaração de Helsinki.

Inicialmente recebeu o parecer do CEP de número 3.482.903, CAAE 15556719.7.0000.0049, datado de 02 de agosto de 2019, porém, com o retardo da coleta dos dados em virtude da pandemia da covid-19, esse parecer expirou, sendo o projeto de pesquisa submetido novamente ao CEP e recebendo o parecer de número 5.423.292, CAAE 58731822.0.0000.0049, em 23 de maio de 2022.

5 RESULTADOS

Um total de 203 pacientes foram incluídos na análise (tabela 1). Cento e setenta e nove (88%, IC95%, 83 – 91,9) eram mulheres, a maioria parda (64%; IC95%, 57,2 – 70,3) e não fumantes (74,9%; IC95% 68,4 – 80,3) com uma média de idade de 57,14 anos (\pm 11,65). A duração média de doença foi de 13,54 (\pm 9,36) anos de diagnóstico e uma mediana de 8 (intervalo interquartil, 2 – 12) anos de acompanhamento no serviço. Sessenta e um (29,6%; IC95%, 23,7 – 36,1) pacientes não apresentavam comorbidades enquanto sessenta e três (31%; IC95%, 23,7 – 37,7) apresentavam mais de uma comorbidade, preponderando associação de hipertensão arterial com diabetes mellitus.

Referente ao perfil clínico, em mais da metade da amostra, cento e nove (53,7%; IC95%, 46,8 – 60,4) pacientes apresentavam sintomas articulares enquanto trinta e seis (17,7%; IC95%, 13,0 – 23,5) eram assintomáticos, vinte e dois (10,8%; IC95%, 7,2 – 15,8) com sintomas respiratórios na ausência de sintomas articulares e trinta e seis (17,7%; IC95%, 13,0 – 23,5) pacientes apresentavam sintomas articulares concomitantes aos sintomas respiratórios. Tosse, dispnéia e dor torácica foram os sintomas respiratórios apresentados, sendo tosse e dispnéia os mais frequentes. Em relação a dispneia, observando a escala do MRC (*Medical Research Council*), todos os pacientes com queixa de dispneia se encontravam em grau 1 (0 = dispnéia com exercício intenso; 1 = dispneia ao subir escadas / ladeiras ou andar apressadamente no plano; 2 = dispneia no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa da mesma idade; 3 = dispneia no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos de caminhada; 4 = muito dispneico para sair de casa ou para se vestir / despir).

Quanto ao tratamento da doença, dividimos os medicamentos em corticoides, MMCD sintéticos e MMCD biológicos. Cento e treze (55,7%; IC95%, 48,5 – 62,6) pacientes usaram corticoides no passado, todos por via oral (prednisona ou prednisolona), mas não estavam mais usando. Oitenta e um pacientes (40%; IC95%, 33,1 - 62,6) estavam usando, todos por via oral, seja prednisona ou prednisolona, dose mínima de 2,5 mg e dose máxima de 20 mg, com uma média de 6,20 mg \pm 3,4. Nove (4%; IC95%, 2,05 – 8,25) pacientes nunca fizeram uso do corticoide. Dos pacientes com DPI, quatro (1,97%; IC 95%, 0,54 – 5,0) pacientes com PIU estavam em uso de prednisona, em

doses de 5 a 10 mg, cinco (2,46%; IC 95%, 0,8 – 5,6) pacientes com PINE também em uso, sendo um com a dose de 20 mg, um com 2,5 mg e três com 5 mg, cinco (2,46%; IC 95%, 0,8 – 5,6) pacientes com DPI incipiente, dose de 5 mg. Em relação aos MMCD sintéticos, cinquenta e quatro (26,6%; IC95%, 20,6 – 33,2) pacientes estavam em uso de MTX, trinta e seis (17,7%; IC95%, 13,0 – 23,5) de LFN e 90 (44,3%; IC95%, 37,4 – 51,5) usavam MTX associado a LFN. Treze (6,4%; IC95%, 3,45 – 10,7) pacientes usaram sintéticos no passado, oito (3,9%; IC95% 1,7 – 7,6) nunca usaram. Quanto aos MMCD biológicos, oitenta e oito (43,3%; IC95%, 36,4 – 50,5) pacientes não usavam nem usaram no passado; cinquenta e dois (25,6%; IC95%, 19,7 – 3,22) pacientes usavam anti-TNF, trinta e um (15,3%; IC95%, 10,6 – 20,9) com ABT, dez (4,9%; IC95%, 2,4 – 8,9) com anti-IL6 (TCZ), três (1,5%; IC95%, 0,31 – 4,26) pacientes usavam anti-CD20 (RTX) e dois (1,0%; IC95%, 0,12 – 3,5) pacientes fizeram uso de biológicos no passado. Foram incluídos nesse grupo os inibidores de JAK, com dezessete (8,4%; IC95%, 4,9 – 14,4) pacientes. Dados apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide avaliados em um ambulatório especializado de Salvador em 2022 (n = 203)

Variável analisada	Valores
Idade em anos, média	57,1 (± 11,6) *
Sexo feminino	179 (88,2%)
Raça	
Branco	12 (5,9%)
Pardo	130 (64,0%)
Negro	61 (30,0%)
Tabagista	51 (25,1%)
Comorbidades	
Hipertensão Arterial Sistêmica	27 (13,3%)
Diabetes Mellitus	6 (3,0%)
Cardiopatias	3 (1,5%)
Câncer	1 (0,5%)
Síndrome sicca	1 (0,5%)
Osteoporose	8 (3,9%)
Obesidade	2 (0,98%)
Asma	6 (3,0%)
Associação de comorbidades	63 (31,0%)
Outras	26 (12,8%)
Não possuía comorbidades	61 (29,6%)
Tempo do diagnóstico de AR em anos, média	13,5 (± 9,3) *
Tempo seguimento em anos, mediana	8 (2 – 12) **
Sintomas	
Sintomas articulares	109 (53,7%)
Sintomas respiratórios	22 (10,8%)
Sintomas articulares e respiratórios	36 (17,7%)
Sem sintomas	36 (17,7%)
MMCD sintéticos	
Metotrexato	54 (26,6%)
Leflunomida	36 (17,7%)
Metotrexato e Leflunomida	90 (44,3%)
Outras associações	1 (0,5%)
Azatioprina	1 (0,5%)
Já usou no passado	13 (6,4%)
Nunca usou	8 (3,9%)
MMCD biológicos	
Anti-TNF	52 (25,6%)
Anti-CD20	3 (1,5%)
Anti-IL6	10 (4,9%)
Abatacepte	31 (15,3%)
Inibidor JAK quinases	17 (8,4%)
Já usou no passado	2 (1,0%)
Não usa e nunca usou	88 (43,3%)
Uso de corticoide	
Em uso (dose média 6,2mg ± 3,4)	81 (39,9%)
Usou no passado	113 (55,7%)
Nunca usou	9 (4,4%)
Uso anterior de Anti-TNF	94 (46,3%)
Óbito (pessoas que evoluíram ao óbito posteriormente à coleta dos dados da pesquisa)	12 (5,9%)

*Desvio padrão entre parênteses. ** Intervalo Interquartil entre parênteses.

AR: Artrite Reumatoide; MMCD: Medicamentos modificadores do curso de doença; IL-6: Interleucina 6; JAK: Janus Quinase; TNF: Fator de Necrose Tumoral.

Fonte: dados dos próprios autores.

Segundo a avaliação de atividade da doença a partir do DAS-28 pelo nível sérico de VHS, cerca de 35,1% (IC95%, 28,7 – 41,7) dos pacientes possuía atividade da doença moderada (figura 1 e tabela 2).

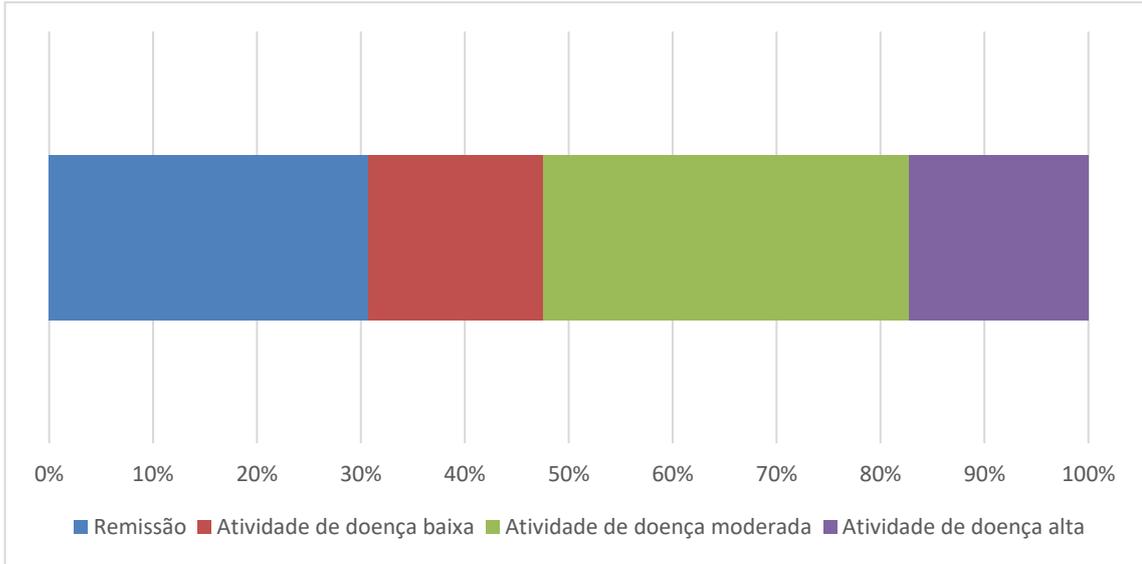


Figura 1 – Atividade da doença segundo *The Disease Activity Score-28* (DAS-28) para Artrite Reumatoide calculado pela contagem de articulações edemaciadas e sensíveis e pelo nível de VHS nos pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022.

Segundo a avaliação de atividade da doença a partir do DAS-28 calculado pelo nível sérico de PCR, cerca de 47,5% (IC95%, 40,7 – 54,3) dos pacientes estavam em remissão (tabela 2 e figura 2).

Figura 2 – Atividade da doença segundo *The Disease Activity Score-28* (DAS-28) para Artrite Reumatoide calculado pela contagem de articulações edemaciadas e sensíveis e pelo nível sérico de PCR nos pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022

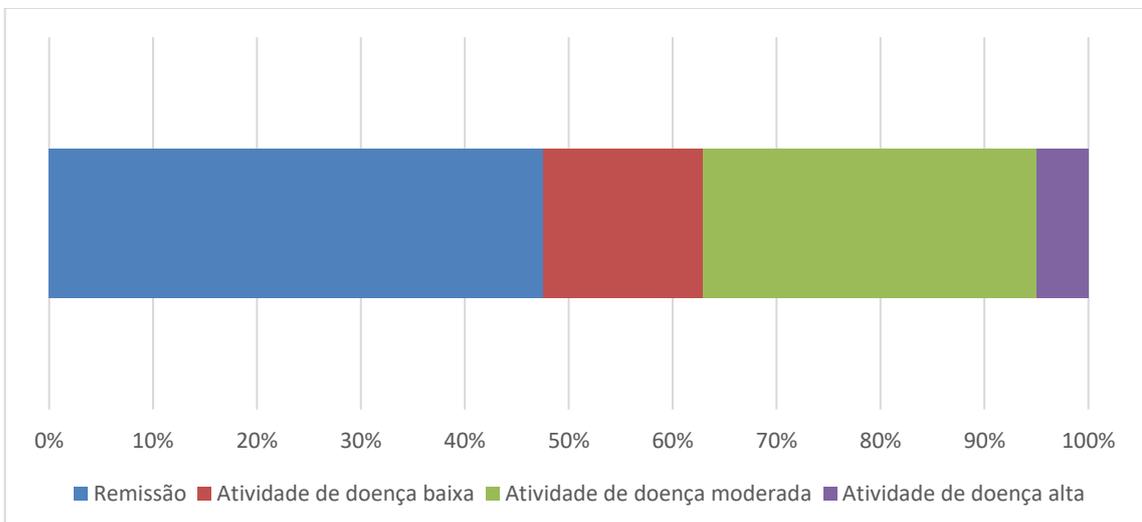


Figura 2 – Atividade da doença segundo *The Disease Activity Score-28* (DAS-28) para Artrite Reumatoide calculado pela contagem de articulações edemaciadas e sensíveis e pelo nível sérico de PCR nos pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022.

Segundo a avaliação de atividade da doença a partir do SDAI, a maior parte dos pacientes possuía atividade de doença moderada, representando 41,1% (IC95%, 34,5-47,9) da amostra (tabela 2 e figura 3).

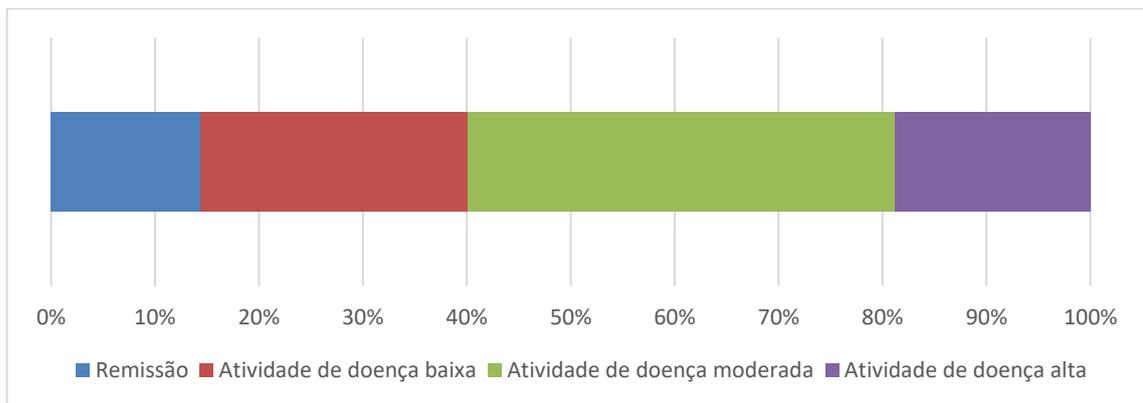


Figura 3 – Atividade da doença segundo o *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) nos pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022

Os exames laboratoriais foram realizados em duzentos (98,5%) pacientes. Sobre os níveis de PCR: mediana 4,6 mg/l (intervalo interquartil de 2,1 – 9,1), exame alterado em oitenta e dois destes (41%; IC95%, 34,1 – 48,1). VHS, mediana de 26 mm (intervalo interquartil, 16 – 41), alterado em cento e cinquenta e seis (78%; IC95%, 71,6-83,5) pacientes. O FR era ausente em cento e cinco pacientes (52,5%; IC95%, 45,3-59,6).

Dos noventa e cinco pacientes (47,5%; IC95%, 40,4 – 54,6) com FR positivo, setenta e três (36,5%; IC95%, 29,8-43,5) apresentavam FR em altos títulos. Os títulos positivos variaram de 20 a 2080 UI/ml. Anti-CCP ausente em cento e três (51,5%; IC95%, 44,3 – 58,6) pacientes. Dos noventa e sete (48,5%; IC95%, 41,4 – 55,6) pacientes com anti-CCP positivo, setenta e quatro (37%; IC95%, 30,3 – 44,1) apresentavam anti-CCP em altos títulos. Os títulos positivos variaram de 21 a 1493 UI/ml. Foram setenta e um pacientes (35,5%; IC95%, 28,9 – 42,6) com FR e anti-CCP

positivos concomitantemente, sendo que em quarenta e seis (23%; IC95%, 17,4 – 29,5) havia altos títulos de FR e anti-CCP, dez (5%; IC95%, 2,4 – 9,0) com apenas FR em altos títulos, onze (5,5%; IC95%, 2,8 – 9,6) com apenas anti-CCP em altos títulos e quatro (2%, IC95%, 0,5 – 5,0) com FR e anti-CCP positivos sem ser altos títulos. Trinta (15%; IC95%, 10,3 – 20,7) pacientes apresentaram FAN com resultado alterado, sendo o achado do padrão nuclear homogêneo mais frequente, visto em vinte (10%; IC95%, 6,2 – 15,0) pacientes e padrão nuclear pontilhado em dez (5%; IC95%, 2,4 – 9,0) pacientes.

O título 1/160 foi visto em dezessete (8,4%; IC 95%, 4,9 – 13) pacientes, sendo dez com padrão homogêneo (4,9%; IC95%, 2,4 – 9,0) e sete pontilhado (3,5%; IC95%, 1,4 – 7); o título 1/320 foi visto em nove (4,5%; IC 95%, 2 – 8,4) pacientes, sendo sete com padrão homogêneo (3,5%; IC95%, 1,4 – 7) e dois pontilhado (1%; IC 95%, 0,12 – 3,6); título 1/640 em quatro pacientes (2%; IC 95%, 0,5 – 5%), três com padrão homogêneo (1,5%; IC95%, 0,3 – 4,3) e um pontilhado (0,5%; IC95, 0,01 – 2,7). Apenas onze (5,5%; IC95%, 2,8 – 9,6) pacientes tinham anti-SSA positivo, sendo que em um (0,5%; IC95%, 0,01 – 2,7) o título era alto.

Tabela 2 – Perfil laboratorial e de atividade da doença pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 200)

Variável analisada	Valores
DAS-28 PCR	
Remissão	96 (47,5%)
Atividade de doença baixa	31 (15,3%)
Atividade de doença moderada	65 (35,2%)
Atividade de doença alta	10 (4,9%)
DAS-28 VHS	
Remissão	62 (30,7%)
Atividade de doença baixa	34 (16,8%)
Atividade de doença moderada	71 (35,1%)
Atividade de doença alta	35 (17,3%)
SDAI	
Remissão	29 (14,4%)
Atividade de doença baixa	52 (25,7%)
Atividade de doença moderada	83 (41,1%)
Atividade de doença alta	38 (18,8%)
PCR	
Normal	118 (59%)
Positivo baixo	38 (18,8%)
Positivo alto	44 (21,8%)
VHS	
Normal	44 (22%)
Positivo baixo	102 (51%)
Positivo alto	54 (27%)
FR	
Normal	105 (52,5%)
Positivo baixo	22 (10,5%)
Positivo alto	73 (36,5%)
Anti-CCP	
Normal	103 (51,5%)
Positivo baixo	23 (11,5%)
Positivo alto	74 (37,0%)
Anti-SSA positivo	11 (5,5%)
FAN positivo	30 (15%)
Padrão nuclear homogêneo	20 (10%)
Padrão nuclear pontilhado	10 (5%)
PPD (n = 151)	
Não reator	113/151 (74,8%)
5 – 9 milímetros	22/151 (14,5)
> 9 milímetros	16/151 (10,6%)
Não realizou o exame	52/203 (25,6%)

Anti-CCP: anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico; Anti-SSA: anticorpos contra o antígeno Ro; DAS-28 PCR: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de PCR; DAS-28 VHS: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível de VHS; FAN: fator antinuclear; FR: fator reumatoide; PCR: reação em cadeia da polimerase; PPD: Prova Tuberculínica; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Dos 203 pacientes da amostra, somente 199 pacientes conseguiram realizar TCAR. Desses 199, 89,6% (IC95%, 86,7 – 94,9) apresentaram algum tipo de alteração no exame. As alterações mais presentes foram nódulos, com 78,4% (IC95%, 72 – 83,9) dos casos, seguidas por opacidade em parênquima pulmonar, com 15,5% (IC95%, 10,8 – 21,4) dos casos. Mais da metade dos casos foram agrupados em outros achados, por conta de pacientes que tinham na TCAR sobreposição de imagens sejam opacidades diversas com nódulos e/ou envolvimento pleural ou de vias aéreas,

além de imagens como atelectasias, bandas parenquimatosas, distorção arquitetural, árvore em brotamento, faveolamento, aprisionamento aéreo e cistos aéreos (tabela 3, figura 4).

Tabela 3 – Padrões de alteração na TCAR em pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 199)

Variável analisada	Valores
TCAR (n=199)	
Normal	17 (8,4%)
Alterado	182 (89,6%)
Não fez	4 (2,0%)
Achados TCAR	
Normal	18 (9%)
Opacidades em vidro fosco	13 (6,5%)
Opacidades nodulares	7 (3,5%)
Opacidades reticulares	4 (2,0%)
Opacidades associadas	7 (3,5%)
Nódulos isolados	37 (18,6%)
Outros achados	113 (56,8%)
Árvore em brotamento	6 (3,0%)
Faveolamento	7 (3,5%)
Distorção arquitetural	2 (1%)
Cistos aéreos	20 (10,05%)
Bandas parenquimatosas	17 (8,5%)
Aprisionamento aéreo	6 (3,0%)

TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução.

Fonte: dados coletados pelo autor.

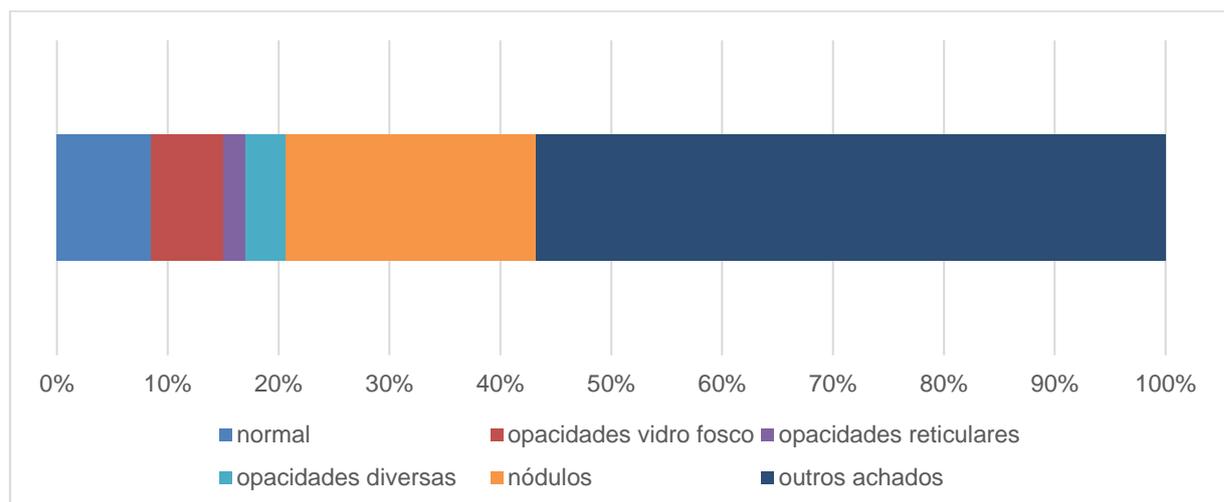


Figura 4 – Padrões de alteração na TCAR em pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 199).

O diâmetro dos nódulos com maior prevalência foi menor que cinco milímetros, compondo 48,2% (IC95%, 41,1 – 55,4). Os nódulos de características calcificadas foram os mais encontrados, representando 37,2% (IC95%, 30,5 – 44,3) da amostra de pacientes que possuíam nódulos pulmonares em TCAR. Em apenas três pacientes foram descritos, em TCAR, nódulos necrobióticos escavados, compatíveis com nódulos pulmonares reumatóides. Desses pacientes, em dois, a TCAR mostrou imagem de árvore em brotamento, sendo descartada tuberculose. O outro apresentava DPI com fibrose (PINE), compatível com envolvimento pulmonar por AR. Demais nódulos, em sua maioria, foram descritos como nódulos residuais, granulomas residuais, linfonodos residuais, alguns deles compatíveis com infecção latente pelo bacilo da TB (ILTB).

Realizamos o teste tuberculínico por meio do *Purified Protein Derivative* (PPD) para avaliar a presença de ILTB em 151 pacientes mesmo não sendo objetivo da pesquisa e encontramos que 113 (74,8%; IC95%, 67,1 – 81,5) dos pacientes não possuíam ILTB (tabela 2). Nos pacientes com nódulos, o PPD foi positivo em 19,9% enquanto nos pacientes sem nódulos o PPD foi positivo em 16,3%. Dos pacientes com PPD positivo, vinte e três (17,9%; IC95%, 12,1 – 25) foram tratados com isoniazida (INH), dois (1,32%; IC95%, 0,16 – 4,7) com rifampicina (RFP), um (0,7%; IC95%, 0,02 – 3,6) evoluiu para tuberculose ativa (TB) e onze (7,3%; IC95%, 3,7 – 12,7) já tinham sido tratados para TB (tabela 4).

Tabela 4 – Nódulos pulmonares em pacientes com artrite reumatóide avaliados em ambulatório especializado em 2022 (n = 199)

Variável analisada	Valores
Nódulos pulmonares	
< 5 milímetros	96 (48,2%)
5 – 10 milímetros	56 (28,1%)
1,1 – 2,0 centímetros	2 (1,0%)
2,1 – 5,9 centímetros	2 (1,0%)
> 6 centímetros	0 (0%)
Ausente	43 (21,6%)
Consistência nodular	
Calcificado	74 (37,2%)
Não calcificado	56 (28,1%)
Ambos	26 (13,1%)
Ausente	42 (21,1%)
Infecção latente pelo bacilo da tuberculose (teste realizado em 151 pacientes)	
Tratou com INH	27 (17,9%)
Tratou com RFP	2 (1,32%)
Evoluiu para TB ativa	1 (0,7%)
Passado de TB ativa	11 (7,34%)
Não reator	113 (74,8%)
Não realizou	52 (25,6)

INH:isoniazida; RFP: rifampicina; TB: tuberculose

Fonte: dados coletados pelo autor.

Quanto aos achados pulmonares intersticiais, vistos em TCAR, 17% (IC95%, 7,5 – 16,8) possuíam DPI, sendo que PIU (4%; IC95%, 1,7 – 7,8) foi um pouco menor que PINE (5,5%; IC95%, 2,8 – 9,7) e alguns pacientes apresentaram alterações na TCAR com imagens que causavam sobreposição entre os subtipos de DPI, portanto, foram classificadas como subtipo indefinido/incipiente (7,5%; IC95%, 4,3 – 12,1). Dados na tabela 5. Do total de pacientes com DPI, 23,5% (IC95%, 10,7 – 41,1) eram PIU, 32,3% (IC95%, 17,4 – 50,5) eram PINE e 44,1% (IC95%, 27,1 – 62,1) incipientes. Apenas 6,5% (IC95%, 3,5 – 10,9) dos pacientes apresentaram achados indicativos de fibrose pulmonar. Desses, as alterações mais frequentes entre eles foram faveolamento, bronquiectasias e bronquiloectasias de tração e padrão reticular. Alguns pacientes apresentaram concomitantemente essas alterações. Quanto ao tabagismo, dos trinta e quatro (17,1%; IC95%, 12,1 – 23) pacientes com DPI, dez (5%; IC95%, 2,4 – 9%) eram fumantes e vinte e quatro (12%; IC95%, 7,7 – 17) não fumantes.

Dos trinta e quatro pacientes com DPI, realizamos as provas de função pulmonar em vinte e seis deles e observamos que os distúrbios restritivos estavam presentes em nove pacientes (4,5%; IC95%, 2,0 – 8,4), distúrbio obstrutivo em apenas um paciente (0,5%; IC95%, 0,01 – 2,7) e distúrbio misto em três pacientes (1,5%; IC 95%, 0,3 – 4,3). Dos pacientes com PIU, quatro não realizaram o exame, dois apresentaram distúrbio ventilatório restritivo moderado, um era normal e um inconclusivo. Dos pacientes com PINE, três não realizaram as provas de função pulmonar, três

apresentaram distúrbios restritivos, dois leves e um acentuado, um paciente com distúrbio obstrutivo moderado, dois pacientes com exames normais e dois inconclusivos. Os pacientes descritos como DPI incipiente/indefinido, um não realizou, quatro apresentaram distúrbios restritivos leves, três com distúrbios mistos, três com resultado de resistência elevada e quatro eram normais.

Tabela 5 – Achados pulmonares intersticiais por TCAR em pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 199)

Variável analisada	Valores
Fibrose pulmonar	13 (6,5%)
Faveolamento	6(3%)
Bronquiectasias/Bronquiloectasias de tração	9(4,5%)
Padrão reticular	8(4%)
Doença Pulmonar Intersticial	34(17%)
Pneumonia intersticial usual	8 (4%)
Pneumonia Intersticial Não Específica	11 (5,5%)
Indefinido / Incipiente	15 (7,5%)
Ausente	165 (83%)

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 6 – Provas de função pulmonar realizadas em pacientes com DPI em um ambulatório especializado (n = 26)

Variável analisada	Valores
Provas de função pulmonar	26 (13%)
Distúrbio restritivo	9 (4,5%)
Distúrbio obstrutivo	1 (0,5%)
Distúrbio misto	3 (1,5%)
Inconclusivo	3 (1,5%)
Normal	7 (3,5%)
Resistência elevada	3 (1,5%)

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 7 – Provas de função pulmonar realizadas em pacientes com DPI em um ambulatório especializado (n = 26)

Provas de função pulmonar	PIU (4)	PINE (8)	Incipiente (14)
Distúrbio restritivo	2 (1%)	3 (1,5%)	4 (2%)
Distúrbio obstrutivo		1 (0,5%)	
Distúrbio misto			3 (1,5%)
Inconclusivo	1 (0,5%)	2 (1%)	
Normal	1 (0,5%)	2 (1%)	4 (2%)
Resistência elevada			3 (1,5%)

PIU: pneumonia intersticial usual; PINE: pneumonia intersticial não específica

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 8 – Achados pulmonares intersticiais por TCAR em pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 76)

DPI	CVF	DLCO
PIU	66,7 ± 12	60,25 ± 13,5
PINE	79,7 ± 24,1	68 ± 19,7
Incipiente	83,3 ± 15,3	89,9 ± 17,9
Normal	84,25 ± 20,4	89,8 ± 19,9

DPI: doença pulmonar intersticial; PIU: pneumonia intersticial usual; PINE: pneumonia intersticial não específica; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Fonte: dados coletados pelo autor.

No total da amostra, foram realizadas provas de função pulmonar em cinquenta pacientes, CVF com média 81,9 (\pm 19,8) e DLCO com média de 84,9 (\pm 21,4).

Em relação ao envolvimento pleural, 13,1% dos pacientes (IC95%, 8,7-18,6) apresentavam apenas imagens de espessamento pleural sem outras alterações, inclusive sem derrame pleural.

O envolvimento de vias aéreas inferiores, em TCAR, foi visto em 26% (IC95%, 20,2-32,8) dos pacientes, porém, o envolvimento das pequenas vias aéreas foi encontrado em 18,6% (IC95%, 13,4 – 24,7). Quando agrupamos em associadas, foram os pacientes que apresentavam na TCAR imagens de bronquiectasias mais bronquioloectasias. Dos cinquenta e dois pacientes (26,1%; IC95%, 20,2 – 32,8) com envolvimento de vias aéreas pela TCAR, apenas catorze realizaram as provas de função pulmonar, sendo oito (4%; IC95%, 1,7 – 7,8) com alterações, quatro (2%; IC95%, 0,5 – 5,0) com distúrbios restritivos, um (0,5%; IC95%, 0,3 – 4,3) com distúrbio obstrutivo e três (1,5%; IC95%, 0,01 – 2,7) com distúrbios mistos. Três provas de função pulmonar eram normais e três eram inconclusivas.

Observamos nessa série de casos que o enfisema, em análise de TCAR, esteve presente em 10,5% (IC95%, 6,6 – 15,7), porém, em apenas três pacientes com DPI, um com PIU apresentando enfisema centrolobular, um com PINE apresentando enfisema centrolobular associado ao parasseptal e outro com DPI indefinida apresentando enfisema parasseptal. Apenas um paciente com fibrose pulmonar apresentava enfisema. Em relação ao tabagismo, dos pacientes com enfisema

centrolobular, sete (3,5%; IC95%, 1,4 – 7,1) eram não fumantes, um (0,5%; IC95%, 0,01 – 2,7) era tabagista passivo e três (1,5%; IC95%, 0,3 – 4,3) eram fumantes. Dos pacientes com enfisema parasseptal, quatro (2%; IC95%, 0,12 – 3,6%) eram não fumantes, e três (1,5%; IC95%, 0,3 – 4,3) fumantes. Todos três (1,5%; IC95%, 0,3 – 4,3) pacientes com associação de enfisema eram fumantes. Nenhum paciente que na TCAR descrevia enfisema apresentou distúrbio restritivo pelas provas de função pulmonar. Apenas um paciente com distúrbio obstrutivo moderado apresentava enfisema pela TCAR.

Enfisema foi encontrado por TCAR em vinte e um pacientes. Com as provas de função pulmonar, foi visto apenas nove pacientes com distúrbio restritivo e três com distúrbio misto. Entretanto dos 21 pacientes em que se viu enfisema por TCAR, dezenove não fizeram as provas de função pulmonar.

Tabela 9 – Achados pulmonares em pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 199)

Variável analisada	Valores
Envolvimento pleural	26 (13,1%)
Envolvimento de vias aéreas inferiores	
Bronquiectasia	8 (4,0%)
Bronquioloectasia	11 (5,5%)
Bronquiolite	8 (4,0%)
Aprisionamento aéreo	4 (2,0%)
Espessamento brônquico	11 (5,5%)
Associados	10 (5,0%)
Ausente	147 (73,9%)
Enfisema	
Centrolobular	11 (5,5%)
Parasseptal	7 (3,5%)
Associado	3 (1,5%)
Ausente	178 (89,4%)

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 10 – Achados pulmonares em pacientes com artrite reumatoide avaliados em um ambulatório especializado em 2022 (n = 26)

Variável analisada	Valores
Prova de função pulmonar	
Não realizadas	177 (87,2%)
Normal	7 (3,4%)
Inconclusivo (curvas inadequadas)	3 (1,5%)
Apenas resistência elevada	3 (1,5%)
Distúrbio ventilatório restritivo leve	6 (3,0%)
Distúrbio ventilatório restritivo moderado	2 (1,0%)
Distúrbio ventilatório restritivo acentuado	1 (0,5%)
Distúrbio ventilatório obstrutivo moderado	1 (0,5%)
Distúrbio misto	3 (1,5%)

Fonte: dados coletados pelo autor.

Os resultados a seguir serão a respeito das associações.

Pacientes que usam ou já fizeram uso de MMCDs biológicos, uso atual de corticoides, marcadores inflamatórios (PCR e VHS) elevados, marcadores de atividade da doença elevados, FR em altos títulos, anti-CCP em altos títulos e tabagismo foram proporcionalmente mais frequentes dentre os pacientes com doença pulmonar intersticial (tabela 11).

Tabela 11 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide com doença pulmonar intersticial versus sem doença pulmonar intersticial (n=203).

Variável analisada	Doença pulmonar intersticial		P-valor
	Sim (34)	Não (165)	
Sexo feminino	27 (79,4%)	148 (89,7%)	0,142
Uso de DMARDs sintéticos	31 (60,9%)	160 (72,2%)	0,139
Uso de DMARDs biológicos	25 (73,5%)	90 (54,5%)	0,065
Corticoides			0,931
Está usando	14 (41,2%)	65 (39,4%)	
Usou no passado	19 (55,9%)	93 (56,4%)	
Nunca usou	1 (2,9%)	7 (4,2%)	
Uso anterior anti-TNF	19 (55,9%)	75 (45,5%)	0,346
PCR altos títulos	15 (44,1%)	66 (40,0%)	0,703
VHS altos títulos	25 (73,5%)	131 (79,4%)	0,494
DAS-28 PCR, média	2,8 (± 1,2) *	2,8 (± 1,3) *	0,895
DAS-28 VHS, média	3,6 (± 1,4) *	3,5 (± 1,4) *	0,787
SDAI, média	16,2 (± 11,7) *	15,9 (± 11,3) *	0,883
Fator Reumatoide elevado	25 (73,5%)	69 (41,8%)	0,001
Anti-CCP elevado	20 (58,8%)	77 (46,7%)	0,258
Tabagista presente	10 (29,4%)	39 (23,6%)	0,514
Comorbidades associadas	23 (67,6%)	118 (71,5%)	0,681
Sintomas articulares e/ou respiratórios	33 (97,1%)	131 (79,4%)	0,012

*Desvio padrão entre parênteses.

Anti-CCP: anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico; Anti-TNF: Anticorpo antifator de necrose tumoral; DAS-28 PCR: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de PCR; DAS-28 VHS: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de VHS; MMCD: Medicamentos modificadores do curso de doença; PCR: reação em cadeia da polimerase; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Foi realizada uma regressão logística binária para verificar se ter FR elevado e ter sintomas foram preditores de DPI. [$X^2(1) = 5,287$; $p < 0,021$, R^2 Negelkerke = 0,051].

FR elevado (OR = 8,19; IC95%, 1,06 – 62,91) e sintomas (OR = 3,77; IC95%, 1,64 – 8,66) foram fatores associados à presença de DPI (tabela 12).

Tabela 12 – Regressão logística binária multivariada para DPI (n=203).

Variável analisada	OR (95% IC)	Pvalor
Sintomas pulmonares e/ou articulares presentes	3,77 (1,64-8,66)	0,002
FR elevado	8,19 (1,06-62,91)	0,043

Fonte: dados coletados pelo autor.

VHS elevada apresentou associação estatística negativa ($p = 0,025$) com envolvimento pleural. Observou-se que 61,5% dos pacientes com envolvimento pleural apresentavam VHS elevado, enquanto 80,9% dos pacientes sem envolvimento pleural apresentavam VHS elevado (tabela 13).

Tabela 13 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide com envolvimento pleural *versus* sem envolvimento pleural (n=203).

Variável analisada	Envolvimento Pleural		P-valor
	Sim (26)	Não (173)	
Sexo feminino	19 (95,0%)	126 (86,9%)	0,475
Uso de DMARDs sintéticos	18 (69,2%)	123 (71,1%)	0,845
Uso de DMARDs biológicos	16 (61,5%)	99 (57,2%)	0,678
Corticoides			
Nunca usou	1 (3,8%)	7 (4,0%)	0,594
Uso anterior Anti-TNF	14 (53,8%)	80 (46,2%)	0,469
PCR elevado	10 (38,5%)	71 (41,0%)	0,803
VHS elevado	16 (61,5%)	140 (80,9%)	0,025
DAS-28 PCR, média	2,5 ($\pm 1,2$) *	2,8 ($\pm 1,3$) *	0,434
DAS-28 VHS, média	2,8 ($\pm 1,4$) *	3,5 ($\pm 1,4$) *	0,109
SDAI, média	11,8 ($\pm 8,6$) *	16,2 ($\pm 11,4$) *	0,215
Fator Reumatoide elevado	11 (42,3%)	83 (48,0%)	0,589
Anti-CCP elevado	15 (57,7%)	82 (47,4%)	0,328
Tabagista	6 (23,1%)	43 (24,9%)	0,844
Comorbidades associadas	20 (76,9%)	121 (69,9%)	0,465

*Desvio padrão entre parênteses.

Anti-CCP: anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico; Anti-TNF: Anticorpo anti Fator de Necrose Tumoral; DAS-28 PCR: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de PCR; DAS-28 VHS: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de VHS; MMCD: Medicamentos modificadores do curso de doença; PCR: reação em cadeia da polimerase; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Houve significância estatística entre envolvimento de vias aéreas inferiores com sexo masculino e presença do FR (tabela 14).

Tabela 14 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide com envolvimento de vias aéreas *versus* sem envolvimento de vias aéreas (n=203).

Variável analisada	Envolvimento de Vias Aéreas		P-valor
	Sim (52)	Não (147)	
Sexo feminino	36 (76,6%)	109 (92,4%)	0,008
Uso de MMCD sintéticos	36 (69,2%)	105 (71,4%)	0,764
Uso de MMCD biológicos	30 (57,7%)	85 (57,8%)	0,987
Corticoides			0,992
Está usando	21 (40,4%)	58 (39,5%)	
Usou no passado	29 (55,8%)	83 (56,5%)	
Nunca usou	2 (3,8%)	6 (4,1%)	
Uso anterior Anti-TNF	23 (44,2%)	71 (48,3%)	0,613
PCR positivo alto	25 (48,1%)	56 (38,1%)	0,208
VHS positivo alto	39 (75,0%)	117 (79,6%)	0,489
DAS-28 PCR, média	2,9 ($\pm 1,3$) *	2,7 ($\pm 1,3$) *	0,612
DAS-28 VHS, média	3,5 ($\pm 1,3$) *	3,5 ($\pm 1,4$) *	0,907
SDAI, média	15,3 ($\pm 11,2$) *	16,1 ($\pm 11,4$) *	0,643
Fator Reumatoide altos títulos	32 (61,5%)	62 (42,2%)	0,016
Anti-CCP altos títulos	31 (59,6%)	66 (44,9%)	0,068
Tabagista	16 (30,8%)	33 (22,4%)	0,231
Comorbidades associadas	42 (80,8%)	99 (67,3%)	0,067

*Desvio padrão entre parênteses.

Anti-CCP: anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico; Anti-TNF: Anticorpo anti Fator de Necrose Tumoral; DAS-28 PCR: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de PCR; DAS-28 VHS: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de VHS; MMCD: Medicamentos modificadoras do curso de doença; PCR: reação em cadeia da polimerase; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Foi realizada uma regressão logística binária para verificar se ser do sexo masculino e ter FR elevado foram preditores de envolvimento de vias aéreas. O modelo contendo essas variáveis foi significativo [$X^2(2) = 12,154$; $p < 0,002$, R^2 Negelkerke = 0,087].

Na análise multivariada, ser do sexo masculino (OR = 2,87; IC95%, 1,12-7,32) e ter FR elevado (OR = 2,87; IC95%, 1,12-7,32) foram fatores associados à presença de doença de vias aéreas (tabela 15).

Tabela 15 – Regressão logística binária multivariada para envolvimento de vias aéreas (n = 203)

Variável analisada	Modelo 1 OR (95% IC)	P-valor Modelo 1
Sexo masculino	3,18 (1,31-7,74)	0,011
FR elevado	2,09 (1,08-4,05)	0,028

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabagismo e sexo masculino apresentaram associação significativamente estatística com a presença de enfisema na análise bivariada (tabela 16).

Tabela 16 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide com enfisema versus sem enfisema (n=203).

Variável analisada	Enfisema		P-valor
	Sim (21)	Não (178)	
Sexo feminino	10 (58,8%)	135 (91,2%)	0,001
Uso de MMCD sintéticos	17 (81,0%)	124 (69,7%)	0,282
Uso de MMCD biológicos	12 (57,1%)	103 (57,9%)	0,949
Corticoides			0,699
Está usando	10 (38,8%)	69 (38,8%)	
Usou no passado	10 (47,6%)	102 (57,3%)	
Nunca usou	1 (4,8%)	7 (3,9%)	
Uso anterior Anti-TNF	8 (38,1%)	86 (48,3%)	0,375
PCR elevado	8 (38,1%)	73 (41,0%)	0,797
VHS elevado	13 (61,9%)	143 (80,3%)	0,087
DAS-28 PCR, média	2,9 (\pm 1,3) *	2,7 (\pm 1,3) *	0,612
DAS-28 VHS, média	3,5 (\pm 1,3) *	3,5 (\pm 1,4) *	0,907
SDAI, média	15,3 (\pm 11,2) *	16,1 (\pm 11,4) *	0,643
Fator Reumatoide altos títulos	10 (47,6%)	84 (47,2%)	0,970
Anti-CCP altos títulos	9 (42,9%)	88 (49,4%)	0,568
Tabagista	10 (47,6%)	39 (21,9%)	0,010
Comorbidades associadas	17 (81,0%)	124 (69,7%)	0,282

*Desvio padrão entre parênteses.

Anti-CCP: anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico; Anti-TNF: Anticorpo anti Fator de Necrose Tumoral; DAS-28 PCR: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de PCR; DAS-28 VHS: Disease Activity Score-28 para artrite reumatoide calculado pelo nível sérico de VHS; MMCD: Medicamentos modificadores do curso de doença; PCR: reação em cadeia da polimerase; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Foi realizada uma regressão logística binária para verificar se ser do sexo masculino e ser tabagista foram preditores de enfisema. O modelo contendo apenas sexo foi significativo [$X^2(1) = 7,207$; $p < 0,007$, R^2 Nagelkerke = 0,052].

Na análise multivariada, ser do sexo masculino (OR = 2,87; IC95%, 1,12 – 7,32) foi associado à presença de enfisema (tabela 17).

Tabela 17 – Regressão logística binária multivariada para enfisema (n=203)

Variável analisada	Modelo 1 OR (95% IC)	Modelo 2 OR (95% IC)	P-valor Modelo 2
Sexo masculino	3,17 (1,30-7,74)	3,37 (1,40-8,09)	0,011
Tabagismo	1,29 (0,62-2,70) *		

Fonte: dados coletados pelo autor.

Pacientes com AR do sexo masculino e com maior idade, tempo de doença, alterações na TCAR, ILTB, fibrose pulmonar, nódulos pulmonares, valores de FR e de PCR elevados foram proporcionalmente mais frequentes dentre os pacientes tabagistas. No entanto, apenas sexo masculino, idade mais elevada e alterações na TCAR apresentaram significância estatística ($p < 0,1$) nesta análise exploratória bivariada, sendo incluídas na análise multivariada (tabela 18).

Tabela 18 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide tabagistas versus não tabagistas (n=203).

Variável analisada	Tabagismo		P-valor
	Sim (51)	Não (152)	
Sexo feminino	40 (78,4%)	139 (91,4%)	0,013
Idade, média	61,9 (± 9,3) *	55,5 (± 11,9) *	0,001
Tempo de doença, média	14,4 (± 8,7) *	13,2 (± 9,5) *	0,402
TCAR com alteração	48 (98,0%)	134 (89,3%)	0,061
Infecção tuberculosa latente	13 (25,5%)	28 (18,4%)	0,277
Fibrose pulmonar	3 (6,1%)	8 (5,3%)	0,834
Nódulos pulmonares	37 (75,5%)	107 (71,3%)	0,570
Calcificação dos nódulos pulmonares			0,519
Calcificado	18 (36,7%)	62 (41,3%)	
Não calcificado	19 (38,8%)	45 (30,0%)	
Ausente	12 (24,5%)	43 (28,7%)	
Fator Reumatoide elevado	27 (55,1%)	67 (44,4%)	0,191
PCR elevado	22 (43,1%)	60 (39,7%)	0,669
VHS elevado	38 (74,5%)	120 (79,5%)	0,458
Anti-CCP elevado	22 (44,9%)	75 (49,7%)	0,561
Doença pulmonar intersticial	10 (29,4%)	24 (70,6%)	0,514
Envolvimento pleural	6 (12,2%)	20 (13,3%)	0,844
Envolvimento via aérea	16 (32,7%)	36 (24,0%)	0,231
Enfisema	10 (20,4%)	11 (7,3%)	0,010

*Desvio padrão entre parênteses.

Anti-CCP: anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico; PCR: reação em cadeia da polimerase; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Foi realizada uma regressão logística binária para verificar se ter enfisema, ser do sexo masculino e ter idade mais elevada estão associadas ao hábito de fumar. O modelo contendo idade e sexo masculino foi significativo [$X^2(2) = 16,089$; $p < 0,001$, R^2 Nagelkerke = 0,125].

Ser do sexo masculino foi fator associado ao hábito de fumar (OR = 3,048; IC95%, 1,213 – 7,661), assim como a idade elevada esteve correlacionada com o hábito de fumar ($\beta = 1,049$; IC95%, 1,017 – 1,082), mas ter enfisema não esteve associado ao hábito de não fumar (tabela 19).

Tabela 19 – Regressão logística binária multivariada para ausência de tabagismo (n=203)

Variável analisada	Modelo 1 OR (95% IC)	Modelo 2 OR (95% IC)	P-valor Modelo 2
Idade	1,04 (1,01-1,07) *	1,04 (1,01-1,08) *	0,002
Sexo masculino	2,69 (1,03-6,99)	3,04 (1,21-7,66)	0,018
Enfisema	1,85 (0,67-5,09)		

*Valor de Beta entre parênteses.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Pacientes com idade mais elevada, ILTB, fibrose pulmonar, DPI, nódulos pulmonares, sejam eles calcificados ou não, foram proporcionalmente mais frequentes dentre os pacientes com FR elevado (tabela 19).

Tabela 20 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide com fator reumatoide elevado versus normal (n=203).

Variável analisada	Fator Reumatoide		P-valor
	Normal (105)	Elevado (95)	
Idade	55,6 (± 11,8) *	58,2 (± 10,9) *	0,115
Sexo feminino	96 (90,6%)	80 (85,1%)	0,236
TCAR com alteração	94 (89,5%)	88 (93,6%)	0,302
Infecção tuberculosa latente	19 (17,9%)	19 (17,9%)	0,338
Fibrose pulmonar	5 (4,8%)	6 (6,4%)	0,617
Nódulos pulmonares	72 (68,6%)	72 (76,6%)	0,222
Calcificação dos nódulos pulmonares			0,425
Calcificado	41 (39,0%)	39 (41,5%)	
Não calcificado	31 (29,5%)	33 (35,1%)	
Ausente	33 (31,4%)	22 (23,4%)	
Doença pulmonar intersticial	9 (26,5%)	25 (73,5%)	0,017
Envolvimento pleural	15 (14,3%)	11 (11,7%)	0,589
Envolvimento de vias aéreas	20 (19,0%)	32 (34,0%)	0,016
Enfisema	11 (10,5%)	10 (10,6%)	0,970

*Desvio padrão entre parênteses.

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Foi realizada uma regressão logística binária para verificar se ter DPI e ter envolvimento de vias aéreas inferiores em TCAR estavam associados a níveis elevados de fator reumatoide. O modelo contendo envolvimento de via aérea foi significativo [$X^2(1) = 5,799$; $p < 0,016$, R^2 Negelkerke = 0,054].

Ter envolvimento de via aérea inferior (OR = 2,194; IC95%, 1,148 – 4,191) esteve correlacionado a níveis elevados de fator reumatoide, mas ter DPI não apresentou correlação quando feita a análise multivariada (tabela 21).

Tabela 21 – Regressão logística binária multivariada para presença de fator reumatoide elevado (n=203)

Variável analisada	Modelo 1 OR (95% IC)	Modelo 2 OR (95% IC)	P-valor Modelo 2
Envolvimento de via aérea inferior	1,82 (0,91-3,63)	2,19 (1,14-4,19)	0,017
Doença pulmonar intersticial	2,75 (0,91-5,9)		

Fonte: Elaborada pelo autor.

Nenhuma variável demonstrou associação com significância estatística com anti-CCP (tabela 22).

Tabela 22 – Comparação das características dos pacientes com Artrite Reumatoide com Anti-CCP elevado versus normal (n=203).

Variável analisada	Anti-CCP		P-valor
	Normal (103)	Elevado (97)	
Idade	56,30 (± 12,4) *	57,45 (± 10,4) *	0,480
Sexo feminino	93 (90,3%)	83 (85,6%)	0,304
TCAR com alteração	93 (91,2%)	89 (91,8%)	0,884
Infecção tuberculosa latente	20 (19,4%)	21 (21,6%)	0,696
Fibrose pulmonar	3 (2,9%)	8 (8,2%)	0,102
Nódulos pulmonares	72 (70,6%)	72 (74,2%)	0,566
Calcificação dos nódulos pulmonares			0,802
Calcificado	39 (38,2%)	41 (42,3%)	
Não calcificado	33 (32,4%)	31 (32,0%)	
Ausente	30 (29,4%)	25 (25,8%)	
Doença pulmonar intersticial	14 (41,2%)	20 (58,8%)	0,258
Envolvimento pleural	11 (10,8%)	15 (15,5%)	0,328
Envolvimento via aérea inferior	21 (20,6%)	31 (32,0%)	0,068
Enfisema	12 (11,8%)	9 (9,3%)	0,568

*Desvio padrão entre parênteses.

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

Fonte: dados coletados pelo autor.

As tabelas a seguir mostram a comparação das provas de função pulmonar (CVF e DLCO) e do teste de caminhada (BORGMI) com FR (tabela 20), anti-CCP (tabela 21), tabagismo (tabela 22), DPI (tabela 23) e enfisema (tabela 24), não havendo associações.

A escala de BORG modificada (BORGMI) é aplicada após o teste de caminhada de 6 minutos, na qual se verifica a correlação entre sintomas (dispneia) e as categorias descritas:

- 0 nenhuma
- 0,5 muito, muito leve
- 1 muito leve
- 2 Leve
- 3 moderada
- 4 um pouco forte
- 5 Forte
- 6
- 7 muito intensa
- 8
- 9 muito, muito intensa
- 10 máxima

Tabela 23 – Comparação da função pulmonar e do teste de caminhada com FR elevado versus normal nos pacientes com Artrite Reumatoide.

Variável analisada	Fator Reumatoide		P-valor
	Normal (105)	Elevado (95)	
CVF, média	78,9 (± 17,1) *	83,5 (± 21,2) *	0,431
DLCO, média	86,3 (± 20,8) *	83,8 (± 22,0) *	0,664
BORGMI, média	2,8 (± 2,9) *	1,6 (± 2,0) *	0,058

*Desvio padrão entre parênteses.

CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; BORGMI: escala de BORG modificada.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 24 – Comparação da função pulmonar e do teste de caminhada com anti-CCP elevado versus normal nos pacientes com Artrite Reumatoide.

Variável analisada	Anti-CCP		P-valor
	Normal (103)	Elevado (97)	
CVF, média	83,4 (± 17,9) *	80,6 (± 21,4) *	0,623
DLCO, média	85,7 (± 17,9) *	84,1 (± 24,4) *	0,777
BORGMI, média	3,0 (± 2,5) *	1,5 (± 1,8) *	0,081

*Desvio padrão entre parênteses.

CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; BORGMI: escala de BORG modificada.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 25 – Comparação da função pulmonar e do teste de caminhada com tabagismo nos pacientes com Artrite Reumatoide.

Variável analisada	Tabagismo		P-valor
	Sim (51)	Não (152)	
CVF, média	81,1 (± 18,5) *	83,8 (± 23,0) *	0,654
DLCO, média	89,4 (± 20,6) *	75,5 (± 20,5) *	0,052
BORGMI, média	2,7 (± 2,0) *	2,7 (± 2,1) *	0,308

*Desvio padrão entre parênteses.

CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; BORGMI: escala de BORG modificada.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 26 – Comparação da função pulmonar com DPI nos pacientes com Artrite Reumatoide.

Variável analisada	DPI		P-valor
	Sim (34)	Não (165)	
CVF, média	79,7 (± 18,9) *	84,2 (± 20,7) *	0,430
DLCO, média	79,4 (± 22,1) *	89,7 (± 19,8) *	0,073

*Desvio padrão entre parênteses.

CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Fonte: dados coletados pelo autor.

Tabela 27 – Comparação da função pulmonar com enfisema nos pacientes com Artrite Reumatoide.

Variável analisada	Enfisema		P-valor
	Sim (21)	Não (178)	
CVF, média	78,2 (\pm 24,1) *	82,2 (\pm 19,6) *	0,703
DLCO, média	72,8 (\pm 25,5) *	86,1 (\pm 20,9) *	0,189

*Desvio padrão entre parênteses.

CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Fonte: dados coletados pelo autor.

6 DISCUSSÃO

A AR é uma das doenças autoimunes mais comuns, afetando cerca de 1% da população mundial, prevalecendo duas a três vezes mais no sexo feminino (Gibofsky⁹¹, 2014; Sanmartí⁹², 2013). Isso condiz com a amostra estudada que demonstrou que, em 203 pacientes, ou seja, 88% foram do sexo feminino. A média de idade de $57,14 \pm 11,65$ anos também condiz com a literatura em que a faixa etária predominante é entre 40 e 60 anos. Mais da metade dos nossos pacientes eram da raça parda (64%), seguida pela raça negra (30%), de acordo com a nossa população, na qual existe uma forte miscigenação entre as raças.

Encontramos em 75% da amostra pessoas não fumantes. Sabemos que o tabagismo é fator de risco para várias doenças inclusive a AR, sobretudo por promover a citrulinização de proteínas que, aliada à predisposição genética, produz ACPA, responsáveis por uma maior erosão articular e uma AR mais grave. Entretanto outros fatores (citados abaixo) além do tabagismo podem induzir a citrulinização de proteínas, desencadeando a resposta imune com a produção de autoanticorpos e o surgimento da doença. O fato dessa amostra ser composta em sua maioria por não fumantes corrobora a ideia de que na nossa população pode ter havido participação de outros fatores ambientais além do tabagismo (Laria⁹³, 2022).

Vários outros fatores ambientais têm sido implicados no desenvolvimento da AR, como silicone, outros alérgenos e agentes microbianos. Peptídeos virais funcionam como proteínas citrulinadas servindo de antígenos aos ACPA. Vírus como Epstein Barr, parvovírus humano B19, arbovírus já foram investigados na AR. Da mesma forma, bactérias como *Proteus mirabilis*, micobactérias, micoplasma etc. A *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria gram negativa anaeróbia fortemente envolvida como agente etiológico da doença periodontal, encontrada muito frequentemente na fase inicial da AR. Através da enzima peptidyl arginina deiminase, especula-se que a *P. gingivalis* é capaz de citrulinar proteínas desencadeando a imunogenicidade e o desenvolvimento de ACPA circulantes (Sanmartí⁹², 2013; Sokolova⁹⁴, 2022).

Na AR, comorbidades podem ocorrer devido ao estado inflamatório crônico além de características genéticas de alguns pacientes (Figs⁷, 2020). Todavia, o tratamento

da doença também favorece o desenvolvimento de comorbidades. É o exemplo dos anti-inflamatórios não hormonais usados em algumas ocasiões por demanda de dor, os quais podem provocar retenção de sódio e consequentemente hipertensão arterial (HAS) e até mesmo uma nefrite intersticial eclodindo disfunção renal. Os corticoides, por sua vez, infelizmente ainda usados em larga escala nos portadores de DDTTC, são causadores de diabetes, osteoporose, catarata e obesidade. Em AR, continuam sendo usados, entretanto em doses menores porque não há benefícios em doses altas exceto em doença extra articular muito ativa. Nessa amostra de pacientes estudados, cerca de 70% apresentavam comorbidades, eventualmente duas ou mais associadas que totalizaram sessenta e três (31%) pacientes, sendo a associação mais frequente HAS e diabetes. Curiosamente encontramos apenas 3% de diabéticos sem outras doenças associadas, enquanto apenas 4,4% dos pacientes nunca tinham usado corticoide. Cerca de 40% estavam em uso crônico e 55,7% usaram no passado.

Se considerássemos que, dos pacientes com comorbidades associadas, todos fossem diabéticos e somássemos com os seis diabéticos sem outras associações, ainda assim seria um quantitativo de sessenta e nove (34%) pacientes, muito inferior para uma amostra de pacientes em que mais da metade já fez uso de corticoide, chamando a atenção a que, na amostra de pacientes estudados, o uso de corticoide não parece ter sido danoso em causar hiperglicemia ou diabetes, supostamente porque a dose utilizada dessa medicação foi baixa. Os dados coincidem com relação a osteoporose e obesidade, pois encontramos apenas oito (3,9%) pacientes com osteoporose e dois (0,98%) com obesidade. Entretanto provavelmente esses dados estão subestimados, pois osteoporose e obesidade não foram criteriosamente avaliadas por não fazerem parte dos objetivos do estudo.

Em relação ao perfil clínico, foram vistos cerca de 83% pacientes sintomáticos, predominando sintomas articulares em 53,7% da amostra e em 17,7% sintomas articulares concomitantemente com sintomas respiratórios. Correlacionando com as provas de atividade inflamatória e os índices de atividade de doença, vimos que 21,8% dos pacientes apresentavam VHS normal e 26,7% tinham VHS em altos títulos, PCR normal em 59,4% dos casos e 21,8% em altos títulos. Cerca de 30% dos pacientes estavam em remissão avaliados pelo DAS-28 VHS, 47,5% pelo DAS-28 PCR. Esses números, teriam relação direta com os achados das provas laboratoriais de inflamações. Apenas 14% dos pacientes estavam em remissão quando avaliados pelo

SDAI. Tal resultado pode ser explicado por essa ferramenta utilizar parâmetros subjetivos, tais como a impressão do médico e do paciente. Assim, na presente série a maioria dos pacientes apresentava dor articular e esta pode não necessariamente significar artrite ou doença ativa, mas a existência de um quadro mecânico por sequela degenerativa, deformidade ou erosão articular.

Quanto ao perfil de conduta terapêutica, cerca de 71% dos pacientes estavam usando o MTX, condizendo em geral com os serviços assistenciais e com a literatura mundial por ser a droga mais prescrita em AR. O MTX é a droga âncora no tratamento da AR (Fragoulis⁹⁵, 2019). Encontramos 43,3% de pacientes *naïve* de MMCD biológicos. Dos que usavam biológicos, a maioria, em uso de anti-TNF. Em relação ao uso de corticoide, menos da metade dos pacientes estavam em uso e a dose utilizada era baixa, conforme o uso habitual em AR, e mesmo nos pacientes com DPI, o uso foi baixo, apenas um paciente com PINE usava uma dose de 20 mg, a maior dose utilizada na amostra. Não encontramos associação entre drogas e doença pulmonar.

Os dados laboratoriais mostraram que aproximadamente metade da amostra era FR e anti-CCP positivos, mais de 30% com anticorpos em altos títulos. Os anticorpos FR reconhecem a parte Fc da IgG e, embora seja um teste pouco específico, tem alta probabilidade pré-teste, portanto de muita utilidade na clínica. Outras situações podem ter FR positivo, como sífilis, tuberculose, hanseníase, leishmaniose visceral, doença hepática crônica, sarcoidose, LES e SS, e até pode ser detectado em pessoas normais sobretudo em idosos, mas geralmente em baixos títulos, na baixa proporção de 5 a 30%, a depender do tipo de estudo realizado, população e metodologia adotadas (van Deft⁹⁶, 2020). Anticorpos anti-CCP são ACPA, presentes em 50 a 70% nos portadores de AR, com sensibilidade semelhante ao FR, porém, mais específicos, em torno de 95% de especificidade (Sokolova⁹⁴, 2022; van Deft⁹⁶, 2020).

Existem vários testes para ACPA, sendo os mais utilizados os testes do peptídeo citrulinado cíclico 2 e o de terceira geração (Santiago⁹⁷, 2008).

Menos de 15% dos pacientes tinham FAN positivo, predominando o padrão nuclear homogêneo. Os anticorpos antinucleares podem ser encontrados em cerca de 50% dos pacientes com AR (Steiner⁹⁸, 2002), sendo padrão homogêneo mais frequente que o pontilhado. Já o anti-SSA estava presente em 5,5%. Em um estudo

observacional com 230 portadores de AR, FAN era positivo em 25,2% e anti-SSA em 13,1% (Emad⁹⁹, 2021).

Das TCAR realizadas, encontramos alterações em 89,6%, chamando a atenção para a presença de DPI em 17% dos pacientes. Em cerca de 57%, descrevemos a presença de outros achados como sobreposição de imagens, atelectasias, bandas parenquimatosas, distorção arquitetural, árvore em brotamento, faveolamento, aprisionamento aéreo e cistos aéreos que coincidem com as alterações tomográficas descritas na literatura, a acrescentar padrão reticular, espessamento de septo interlobular, opacidades em vidro fosco, perfusão em mosaico e bronquiectasias de tração (Zhang¹⁰⁰, 2017; Gautam¹⁰¹, 2020). Esses outros achados, sem caracterizar em conjunto um subtipo de DPI, são as anormalidades pulmonares intersticiais já comentadas na revisão da literatura, descritas como achados incidentais, presentes em torno de 20 a 60% dos pacientes com AR e podem progredir radiologicamente em mais de 50% dos casos, em menos de dois anos (Dourado¹⁸, 2020).

Em nossa série, observamos então um valor consideravelmente importante desses achados incidentais (57%), chamando a atenção para um acompanhamento assistencial de perto mesmo nos pacientes assintomáticos, uma vez que os sintomas por si só não são suficientes para rastrear alterações intersticiais (ver tabela 3 em resultados). A presença dessas anormalidades pulmonares intersticiais representa a doença subclínica a qual devemos considerar seu significado e ter a devida atenção quanto a progressão de doença para que sua extensão e agravamento possam ser evitados (Abdelwahab¹⁰², 2022). Portanto, a fim de evitar progressão, um bom seguimento clínico deve ser realizado, com repetição da TCAR e provas de função pulmonar, controle da doença articular, evitando persistência de atividade de doença, estando atento aos mínimos sintomas. A dificuldade está justamente no ponto em que não sabemos tratar a doença subclínica principalmente em pacientes assintomáticos.

Fazendo correlação com as provas de função pulmonar, notamos que os pacientes que apresentavam DPI, 47% tiveram alteração nas provas de função pulmonar, fortalecendo o entendimento da presença do envolvimento pulmonar e da necessidade do *follow-up* desses pacientes.

Desse modo vem o questionamento da necessidade de um *screening* nos portadores de AR sobretudo os que têm fatores de risco associados à progressão para DPI como idade avançada, sexo masculino, doença muito ativa, tabagismo, altos títulos de FR e ACPA. Mesmo tendo sido bem estabelecida na literatura a associação dessas variáveis com a DPI (Fazeli¹⁶, 2021; Li²³, 2020; Chen²⁶, 2022), encontramos no presente estudo associação apenas entre a presença de FR elevado e sintomas com a DPI. De qualquer maneira, cabe a preocupação de um eficaz acompanhamento dos pacientes com doença subclínica e um rastreamento dos portadores em AR em geral.

A prevalência de DPI-AR varia amplamente de 5 a 60% em estudos de TCAR em outros estudos na literatura (Chen²⁶, 2022; Salaffi³⁴, 2019; Laria⁹³, 2022), a depender da população analisada e da metodologia aplicada. Na nossa série de casos, verificamos a presença de DPI em 34/199 pacientes estudados por TCAR (17%) e em 13/199 (6,5%) dos pacientes havia fibrose, todos os pacientes sintomáticos e nove com sintomas respiratórios, dos quais cinco apresentavam também sintomas articulares. Demais apenas com sintomas articulares.

Acreditamos que prevalência de DPI em nosso estudo esteja subestimada, pois a eclosão da pandemia da COVID-19 coincidiu com o início da coleta dos nossos dados e aqueles pacientes já sintomáticos do ponto de vista pulmonar, com receio da COVID-19, talvez tivessem evitado comparecer ao ambulatório. Além disso, os pacientes internados e potencialmente mais graves não foram incluídos.

Uma análise retrospectiva na Itália (Salaffi³⁴, 2019) encontrou uma prevalência de DPI em AR de 19,4% (n=151). Por outro lado, um estudo prospectivo longitudinal e observacional na Espanha identificou de 2729 portadores de AR, 1,72% tinham DPI clinicamente significativa, quantificando apenas pacientes com sintomas respiratórios (Hernán¹⁰³, 2022). Porém, nesse estudo espanhol a baixa prevalência de DPI pode ser atribuída à inclusão apenas daqueles pacientes com sinais e sintomas respiratórios e que tinham TCAR alterada.

Numa coorte retrospectiva de nove anos, realizada na China, os autores fizeram TCAR em 1.121 portadores de AR em que 923 não apresentavam DPI. Durante seguimento, 30,12% evoluíram com DPI (Li²³, 2020) e 9% cursaram com progressão de doença.

De uma forma geral, os nódulos foram as alterações mais frequentemente observadas na TCAR, e estavam presentes em 78,4% (IC95%, 72 – 83,9) dos casos. Na sua maioria, foram descritos como nódulos residuais, granulomas residuais, linfonodos residuais, o que nos leva a crer que essa frequência elevada de nódulos pulmonares em portadores de AR está mais fortemente associada a infecções passadas ou granulomas cicatrizados inativos do que a presença de nódulos pulmonares de outras causas. Em apenas três pacientes foram descritos, em TCAR, nódulos necrobióticos escavados, compatíveis com nódulos pulmonares reumatoides. Nesses pacientes, foi afastada TB. Todos tinham mais de dez anos de doença e apresentavam quadro articular bem ativo, levando a crer em uma possibilidade maior de envolvimento extra articular. Dois pacientes eram do sexo masculino, com FR e anti-CCP em títulos altos, e em um deles havia nódulos subcutâneos. Essas características (nódulos necrobióticos escavados, doença de longa duração, quadro articular ativo, títulos altos de anticorpos, além da presença de nódulos subcutâneos) sugerem que os nódulos pulmonares encontrados sejam secundários à AR. Nenhum paciente foi diagnosticado com síndrome de Caplan.

Com o advento da TCAR, o achado incidental de nódulos pulmonares tem se tornado muito comum, descrito na literatura em torno de 30% (Simon¹⁰⁴, 2018). Em nossa série, foram encontrados mais do que o dobro em comparação com os dados da literatura. As diretrizes da Sociedade Fleischner (Macmahon¹⁰⁵, 2017) para manejo de nódulos sólidos são recomendações revisadas que representam o consenso de opiniões de um grupo internacional multidisciplinar de radiologistas torácicos, pneumologistas, cirurgiões, patologistas e outros especialistas. Essas recomendações referem-se a nódulos pulmonares incidentalmente detectados na TCAR em pacientes adultos com pelo menos 35 anos de idade e algumas delas seguem abaixo.

O risco de câncer em nódulos menores que 6 mm é menor que 1%. Caso apresente morfologia suspeita ou estiver localizado no lobo superior, o risco aumenta de 1 a 5%. O acompanhamento precoce não se faz necessário, pois, mesmo sendo maligno, raramente avançam em 12 meses.

Para nódulos sólidos não calcificados solitários de 6 a 8 mm em pacientes de alto risco, recomenda-se fazer TCAR do tórax aos 6 a 12 meses e novamente aos 18 a 24 meses. Os intervalos podem ser modificados de acordo com as preferências

individuais ou com os fatores de risco como tabagismo, enfisema ou outras comorbidades associadas.

Para nódulos sólidos não calcificados solitários com mais de 8 mm, considerar acompanhamento a cada 3 meses e à medida que aumentam de tamanho ou modificam a aparência, o manejo deve ser realizado considerando medidas invasivas e não invasivas. A especulação marginal sugere fortemente malignidade.

Para múltiplos nódulos subsólidos menores que 6 mm, deve-se considerar causas infecciosas.

Uma opacidade maior que 3 cm, é massa nodular e a probabilidade de malignidade é maior. Tumores malignos são encontrados mais frequentemente nos lobos superiores. Adenocarcinomas e metástases tendem a serem vistos na periferia enquanto os tumores de células escamosas são mais frequentes próximos aos hilos. Pequenos nódulos sólidos em localização perifissural ou subpleural representam linfonodos intrapulmonares.

Em nossa amostra, prevaleceu nódulos menores que 6 mm e nódulos calcificados, levando a crer que prevaleceu benignidade. Interessante saber que apenas duas pacientes com nódulos foram encaminhadas para biópsia, ambas com nódulos não calcificados entre 6 e 8 mm, sendo o resultado de uma paciente como granulomas residuais e a outra como nódulos reumatoides. Essa última apresentava doença muito ativa. Em outra paciente, foi visualizado na TCAR um nódulo sólido de dimensões 7 x 4,8 mm, localizado na periferia da transição dos segmentos superior e basilar posterior do lobo inferior esquerdo com diminuta calcificação puntiforme excêntrica e cauda pleural. Na TCAR de controle, além desse nódulo, foi constatado o surgimento de outro nódulo, semissólido, 7 x 4 mm, no segmento basilar posterior do lobo inferior esquerdo. A paciente cursou com uma piora clínica, independente da doença articular, culminando em óbito cuja *causa mortis* foi um tumor intra-abdominal, já metastizado, ou seja, muito provavelmente o nódulo pulmonar se tratava de metástase. Nos pacientes com nódulos não calcificados, observamos em doze deles imagens de vidro fosco e, por conta da pandemia, buscamos correlacionar com covid-19, mas somente dois deles relataram ter cursado com covid, nenhum dos dois grave.

No total de pacientes com nódulos, o PPD foi positivo em 19,9% enquanto no total de pacientes sem nódulos, o PPD foi positivo em 16,3%. De nota, a positividade do PPD na população geral brasileira varia de 25 a 35%, observado em 27% em um estudo

no Ceará (Callado¹⁰⁶, 2011) e 33,3% em outro realizado em Pernambuco (Marques¹⁰⁷, 2009), entretanto, num subgrupo de pacientes com AR ou espondiloartrites, candidatos a terapia biológica a sua positividade foi de 16% (Yonekura¹⁰⁸, 2017). Assim, a maior frequência de positividade do PPD no grupo com nódulos pulmonares, corrobora a ideia de que infecção prévia pelo *Mycobacterium tuberculosis* poderia ser a causa de tais nódulos na maioria dos pacientes.

A ILTB traduz a presença de resposta imune persistente pelo *Mycobacterium tuberculosis* sem evidência clínica de doença ativa. Após a exposição ao bacilo da tuberculose, a chance de infecção é de cerca de 30% em pessoas saudáveis, dependendo do grau de exposição, da infectividade e dos fatores imunológicos do indivíduo. Cerca de 5% adoecem posteriormente por reativação de infecção latente ou por nova exposição ao bacilo. Diversos fatores podem aumentar o risco de reativação de tuberculose como doenças ou tratamentos imunossupressores (Anton¹⁰⁹, 2019). Em AR, há um risco elevado de TB, provavelmente associado à imunossupressão ligada à doença e ao uso de medicamentos, destacando-se os corticoides e os imunomoduladores biológicos (Arkema¹¹⁰, 2015; Sundbaum¹¹¹, 2021). Nos pacientes de AR em uso de anti-TNF, o risco relativo de contrair a tuberculose aumenta por reduzir a capacidade fagocitária dos macrófagos e causar a desintegração estrutural do granuloma, promovendo o crescimento micobacteriano (Yonekura¹⁰⁸, 2017; Anton¹⁰⁹, 2019).

Resultados de PPD reator podem indicar falsos positivos, ocorrendo em indivíduos infectados por micobactérias não tuberculosas ou pessoas previamente vacinadas com o bacilo Calmette-Guérin (BCG). Por outro lado, resultados falsos negativos podem ocorrer em situações de imunossupressão. Na AR, há uma diminuição da quantidade e função das células T reguladoras (CD4+ e CD25+). Como a magnitude de resposta ao PPD ocorre pelo número de células T CD4+, é esperado na AR uma incapacidade em produzir resposta adequada ao PPD (Martins¹¹², 2007). Dessa forma, temos a opção do IGRA, que é um teste realizado em sangue total e mede o IFN- γ produzido pelas células T após exposição a antígenos de TB purificados ou sintetizados, tendo uma superioridade em relação ao PPD com maior especificidade e sensibilidade na procura de ILTB nos portadores de AR (Zafari¹¹³, 2020). Pretendemos realizá-lo em nossa amostra e inicialmente já fizemos em 28 pacientes,

encontrando positividade em cinco deles (18%) além de quatro (14%), com resultados considerados indeterminados, todos esses nove pacientes foram tratados para ILTB.

A TB continua sendo um problema à saúde pública a nível mundial. Em 2020, estimou-se que a TB tivesse acometido quase dez milhões de pessoas no mundo e, em 2021, no Brasil, foram notificados 68.271 casos novos, equivalendo a um coeficiente de incidência de trinta e dois casos por cem mil habitantes (Miranda¹¹⁴, 2022). Portanto, a triagem para ILTB é essencial sobretudo nos pacientes que serão submetidos a uma terapia imunossupressora.

No nosso estudo, o envolvimento pleural ocorreu em 13,1% dos pacientes, caracterizado por espessamento pleural e não houve nenhum caso de derrame ou empiema pleural. Na literatura, o envolvimento pleural é descrito em 5% de AR (Brown¹¹⁵, 2007), mais frequentemente como pequeno derrame pleural unilateral, cerca de 3 a 5% sintomáticos. Em estudos de autópsia a frequência de envolvimento pleural pode ser observado em até 70% dos pacientes (Shaw²⁰, 2015). Não encontramos em nossa amostra nenhum caso de efusão pleural e não podemos afirmar que o espessamento pleural observado foi causado pela AR. A menor prevalência de derrame pleural na nossa série é intrigante e inesperada, pois, além da AR, causas infecciosas como TB, tão frequentes no Brasil, poderiam resultar em uma maior proporção de pacientes com alterações pleurais. A análise bivariada sugeriu uma associação com VHS elevado e ausência de envolvimento pleural. Não identificamos motivo convincente para justificar essa associação estatística negativa.

Envolvimento das pequenas vias aéreas, quando avaliado por TCAR, esteve presente em 18,5% dos nossos casos. Em um estudo de corte transversal realizado no norte da Índia (Singh¹¹⁶, 2022), que realizou provas de função pulmonar em pacientes com AR, um terço dos pacientes apresentou doença das pequenas vias aéreas (n=50), ou seja, 32% da amostra. Fizeram TCAR naqueles pacientes com envolvimento das pequenas vias aéreas e em metade deles observaram imagem de atenuação em mosaico. Os autores concluíram que a doença das pequenas vias aéreas é prevalente mesmo em pacientes com doença de curta duração ou de baixa atividade. Pouco se sabe sobre a patogênese, impacto clínico ou estratégias de tratamento para a doença das vias aéreas em AR (Matson¹¹⁷, 2021). Poucos trabalhos na literatura abordam esse assunto e uma quantidade bem menor se preocupa em analisar exclusivamente

o envolvimento das pequenas vias aéreas. A grande maioria dos estudos está voltada para DPI, provavelmente por causar um dano maior. Em nossa amostra, a pretensão era realizar TCAR e provas de função pulmonar em todos os pacientes. Como as provas de função pulmonar não foram realizadas na grande maioria dos pacientes, temos limitações à interpretação dos resultados, entretanto vale comentar que dos catorze pacientes que pela TCAR apresentaram envolvimento de vias aéreas e realizaram as provas de função pulmonar, apenas três estavam com resultados normais, ou seja, mais da metade com provas de função pulmonar alteradas, ressaltando para a importância do exame. Ter envolvimento de via aérea inferior foi associada ao FR elevado ($p = 0,016$).

Da mesma forma, a realização das provas de função pulmonar é também uma limitação do nosso estudo quanto à avaliação da variável “enfisema”. Dos vinte e um pacientes com enfisema pela TCAR, apenas dois realizaram as provas de função pulmonar, um com distúrbio obstrutivo moderado e outro com resistência aumentada, ou seja, não encontramos enfisema. Desses vinte e um pacientes com enfisema, observado na TCAR, três apresentavam DPI, dois deles com fibrose pulmonar. Um desses pacientes, tinha PINE e distúrbio obstrutivo moderado, tratando-se de um paciente idoso, grande fumante, com FR e anti-CCP presentes em altos títulos. Tabagismo e sexo foram associados a enfisema com significância estatística, mas na análise multivariada somente sexo masculino teve associação com enfisema ($p = 0,011$).

O tabagismo é descrito na literatura como fator de risco para DPI (Esposito⁸, 2019; Fazeli¹⁶, 2021; Chen²², 2022; Kiely⁴⁶, 2018) assim como tem sido associado aos anticorpos anti-CCP por promover a citrulinização de proteínas (Alunno¹⁹, 2018; Florescu²¹, 2022; Laria⁹³, 2022). No entanto no presente estudo não encontramos associação entre o hábito de fumar e a presença do anti-CCP, porém, encontramos com sexo masculino ($p = 0,018$) e idade elevada ($p = 0,002$). Isoladamente, encontramos um paciente tabagista com anticorpos em altos títulos, sexo masculino, de maior idade, que foi o paciente citado no parágrafo acima que, inclusive, cursava com DPI e fibrose pulmonar.

7 CONCLUSÃO

Concluimos, portanto, que o envolvimento pulmonar, quando avaliado por TCAR, na amostra estudada teve uma prevalência elevada e sugere-se que os pacientes portadores de AR devam ter esse tipo de avaliação precocemente no curso da doença, mesmo sendo assintomáticos. Tal iniciativa tem o valor adicional no nosso meio, associado à realização do PPD, como triagem para eventual ILTB, uma vez que a grande maioria dos pacientes utiliza para o seu tratamento medicações sintéticas ou biológicas, que predisõem à ativação de TB.

REFERÊNCIAS

1. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019 out. 23; 6: (238): 1-10. doi: 10.3389/fmed.2019.00238
2. Smolen ST, Aletaha D, McInnes LB. Rheumatoid Arthritis. *Semin*. 2016 out. 22; 388(10055): 2023-2038.
3. Anaya JM; Diethelm L; Ortiz LA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995; 24(4) :242-254. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80034-4
4. Guellec D, Cozien S, Ruysen-Witrand A, Dieudé P, Saraux A. Prevalence, and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 jun.; 50(3): 409-413. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.004.
5. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 ago. 1; 62(8): 722-727. doi: 10.1136/ard.62.8.722
6. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, Therneau TM et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2007 nov.; 56(11): 3583-3587. doi: 10.1002/art.22979
7. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021 abr.; 20(4): 102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776.
8. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 set.; 40(3): 545-560. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.003
9. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 jun. 23; 30(160): 210011; doi: 10.1183/16000617.0011-2021
10. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani C et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020 abr. 10; 9(4):1082 doi:10.3390/jcm9041082
11. Tanaka N, Nkim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004; 232(1): 81-91.
12. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010 set.; 31(3): 451-478. doi: 10.1016/j.ccm.2010.04.003

13. Jani M, Hirani N, Matteson LE, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 maio; 10: 284-294. doi: 10.1038/nrrheum.2013.197
14. Martinez JAB. Comprometimento pulmonar na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011 ago.; 51(4): 295-298.
15. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 jun.; 62(6): 1583-1591. doi: 10.1002/art.27405
16. Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Han X, Crocket G, Lin M et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 set.-out.; 39(5): 1108-1118. doi: 10.55563/clinexprheumatol/h9tc57
17. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016 fev.; 47(2): 588-596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015
18. Kawano-Dourado L, Doyle TJ, Bonfiglioli K, Sawamura MVY, Nakagawa RH, Arimura FE et al. Baseline Characteristics and Progression of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities and Disease in Rheumatoid Arthritis. *Chest*. 2020 maio 16; 158(4): 1546-1554. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.061
19. Tomassetti S, Poletti V, Ravaglia C, Sverzellati N, Piciocchi S, Cozzi D et al. Incidental discovery of interstitial lung disease: diagnostic approach, surveillance, and perspectives. *Eur Respir Ver*. 2022; 31: 210206 doi: 10.1183/16000617.0206-2021
20. Alunno A, Bistoni O, Pratesi F, La Paglia GM, Puxeddu I, Migliorini P et al. Anti-citrullinated alpha enolase antibodies, interstitial lung disease and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018 maio; 57: 850-855. doi: 10.1093/rheumatology/kex520
21. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015; 24: 1-16 doi: 10.1183/09059180.00008014
22. Florescu A, Gherghina FL, Musetescu AM, Padureanu V et al. Novel Biomarkers, Diagnostic and Therapeutic Approach in Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease—A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022; 10: 1367. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061367>
23. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020 maio; 39(5): 1457-1470.

24. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz D et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 jun.;38(6):979-82. doi: 10.3899/jrheum.101261
25. Alunno A, Bistoni O, Pratesi F, Topini F, Puxeddu I, Valentini V et al. Association between anti-citrullinated alpha enolase antibodies and clinical features in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Reumatismo*. 2018 set.; 70(2): 67-71. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1028
26. Chen N, Diao C-Y, Gao J, Zhao D-B. Risk factors for the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Clinical features, biomarkers, and treatment options. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 ago.; 55: 152004. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152004>
27. Zheng P, Liu X, Huang H, Guo Z, Wu G, Hu H et al. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia. *J Thorac Dis*. 2018 set; 10(8): 4724-4732. doi: 10.21037/jtd.2018.07.54
28. Kim HC, Choi KH, Jacob J, Song JW. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2020 mar. 12; 15(3): e0229997.
29. Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N et al. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 286: L1088-L1094. doi: 10.1152/ajplung.00420.2002
30. Hamai k, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis Markers*. 2016; 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4759040>
31. Kinoshita F, Hamano H, Harada H, Kinoshita T, Igishib T, Haginoc H, Ogawa T. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med*. 2004; 98: 1131-1137. doi: 10.1016/j.rmed.2004.04.003
32. Lee YS, Kim HC, Lee BY, Lee CK, Kim Mi-Y, Jin Jang SJ et al. The Value of Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Usual Interstitial Pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016 out. 7; 33(3): 216-223.
33. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 set. 15; 188(6): 733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
34. Salaffi F, Carotti M, Carlo MD, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis. Prevalence of

interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine*. 2019; 98: 38(e17088).

35. Liang M, Matteson EL, Abril A, Distler JHW. The role of antifibrotics in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2022; 14: 1-15. doi: 10.1177/1759720X221074457

36. Kang J, Seo WJ, Lee EY, Chang SH, Choe J, Hong S et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respiratory Research* 2022; 23: 143-153. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02064-z>

37. Raghu G, Anstrom K J, King TE Jr., Lasky JA, Martinez JF. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. *N Engl J Med*. 2012 maio 24; 366 (21): 1968-1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354

38. Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respiration*. 2016; 91: 296-301. doi: 10.1159/000445031

39. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NSL, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(1): CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2

40. Cassone G, Sebastiani M, Vacchi C, Erre GL, Salvarani C, Manfredi A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of rheumatic disease-related interstitial lung disease: a narrative review. *Drugs in context*. 2021; 10: 2020-8-8. doi: 10.7573/dic.2020-8-8

41. Kelly C, Young A, Ahmad Y, Dawson J, Carty S, Nisar M et al. The Effect of Steroids, Azathioprine and Mycophenolate on the Risk of Death in Rheumatoid Lung Disease. *Rheumatology*. 2016 abr. 24; 55(1): i99-i100.

42. Ishida T, Kotani T, Takeuchi T, Makino S. Pulmonary Toxicity After Initiation of Azathioprine for Treatment of Interstitial Pneumonia in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39: 5. doi:10.3899/jrheum.111415

43. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ. Azathioprine Response in Patients with Fibrotic Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *Respir Med*. 2016 dez.; 121: 117-122. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.007

44. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000; 39: 1422-1424.

45. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum*. 2005 ago.; 52(8): 2439-46. doi: 10.1002/art.21240.

46. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate

treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019 maio; 9: e028466. doi:10.1136/bmjopen-2018-028466

47. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Serrano JR, Sebastiani M et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021; 57:2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020

48. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agente. *Korean J Intern Med*. 2015; 30:104-109. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.104

49. Dixon WG, Hyrich KL, K D Watson KD, Lunt M. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1086-1091. doi:10.1136/ard.2009.120626

50. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? *Drug Des Devel Ther*. 2019 jul. 1; 13: 2111-2125. doi: 10.2147/DDDT.S204730

51. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020 jan.; 9(1): 277-291. doi: 10.3390/jcm9010277

52. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2019 jun. 15; 58(12): 1703-1712. doi: 10.2169/internalmedicine.2226-18

53. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F et al. Tocilizumab Therapy in Rheumatoid Arthritis With Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *Inter Med J*. 2019 out .29; 50 (9):1085-1090. doi: 10.1111/imj.14670

54. Zhou T, Shen Q, Peng H, Chao T, Zhang L, Huang L et al. Incidence of interstitial pneumonitis in non-hodgkin's lymphoma patients receiving immunochemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and rituximab. *Ann Hematol*. 2018; 97: 141-147. doi: 10.1007/S00277-017-3160-1

55. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Inter Med J*. 2020; 50 (3):330-336.

56. Pfizer. Japanese Package Inserts of Tofacitinib (in Japanese). Disponível em: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999034F1020_1_09/

57. Elli_Lilly_and_Company. Japanese Package Inserts of Baricitinib (in Japanese). Available online: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020_1_02/

58. Tardella M, Carlo MD, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022; 30:705-712.
59. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 out. 31; 381(18): 1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
60. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone inpatients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2022 set.; S2213-2600(22)00260-0. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00260-0
61. Cassone G, Sebastiani M, Vacchi C, Cerri S, Salvarani C, Manfredi A. Pirfenidone for the treatment of interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: a new scenario is coming? *Respir Med Case Rep*. 2020; 30: 101051. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101051
62. Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A Clinical, Laryngoscopic, and Computerized Tomographic Study. *Arthritis Rheumatol*. 1984 ago.; 27 (8): 873-882.
63. Beirith SC, Ikino CMY, Pereira IA. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79(2): 233-238. doi: 10.5935/1808-8694.20130040
64. Hamdan A-L, El-Khatib M, Dagher W, Othman I. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Middle East J Anaesthesiol*. 2007 jun.; 19(2):335-346.
65. Sargin G, Senturk T. Multiple pulmonary rheumatoid nodules. *Reumatologia*. 2015; 53(5): 276-278. doi: 10.5114/reum.2015.55831.
66. Alfahad AWS, Jennings P, Smith S, Niktash N, Curtin J. An interesting finding of multiple calcified pulmonary nodules in a patient with rheumatoid arthritis. *BJR Case Rep*. 2016; 2: 20150116. doi: 10.1259/bjrcr.20150116
67. Sharma A, Pandey BD, Gupta R, Chaturvedi A. Rheumatoid arthritis with necrotic lung nodules. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020; 50: 307-308. doi: 10.4997/JRCPE.2020.321
68. Kanitez NA, Çelik S, Öner SY, Ürer HN, Bes C, Çetinkaya E. Cavitory pulmonary nodules in rheumatoid arthritis; case reports and review of the literature. *Eur J Rheumatol*. 2018 mar; 5(1): 65-68. Doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16106
69. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2016; 43: 855-860. doi:10.3899/jrheum.150674
70. Parry SD, C. Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J*. 2002; 19: 756-764. doi: 10.1183/09031936.02.00267402

71. Scott DL, Bradby GVH, Aitman ITJ, Zaphiropoulos GC, Hawkins CF. Relationship of gold and penicillamine therapy to diffuse interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 1981; 40: 136-141.
72. Koike R, Tanaka M, Komano Y, Sakai F, Sugiyama H, Nanki T et al. Tacrolimus-induced pulmonary injury in rheumatoid arthritis patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 ago; 24(4): 401-403.
73. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis C et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology*. 2019; 58: e3-e42. doi: 10.1093/rheumatology/key208
74. Grupo GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide, actualización. Sociedad Española de Reumatología; 2019. Disponible em: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
75. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Wnthrop K et al. Association Between Anti-TNF- α Therapy and Interstitial Lung Disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 abr.; 22(4): 394-402. doi:10.1002/pds.3409
76. Vassallo R, Matteson E, Thomas Jr CF. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumour necrosis factor-alpha inhibition. *Chest*. 2002 set; 122(3): 1093-6. doi: 10.1378/chest.122.3.1093
77. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006 set.; 54(9): 2807-16. doi: 10.1002/art.22070
78. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019 maio; 29(3): 413-417. doi: 10.1080/14397595.2018.1481566
79. Wendling D, Vidon C, Godfrin-Valnet M, Rival G, Guillot X, Prati C. Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 dez.; 80(6): 670-671.
80. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016 jun.;36(6): 881-890. doi:10.1007/s00296-016-3478-3
81. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu K, Takeuchi T et al. Effectiveness and Safety of Tocilizumab: Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 jan.; 41(1): 15-23. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.130466>
82. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJK. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology*. 2012; 51: 653-662. doi:10.1093/rheumatology/ker290

83. Franzen D, Ciurea A, Bratton DJ, Clarenbach CF, Latshang TD, Russi EW, Kyburz D, Kohler M. Effect of rituximab on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016 abr.; 37:24-29.
84. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019; 58: i34-i42. doi:10.1093/rheumatology/key287
85. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C, Bradley JD et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
86. Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2020; 59: 2217-2225. doi:10.1093/rheumatology/keaa117
87. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9): 1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461
88. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Çelenk Ç, Ünsal M, Danacı M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005, 25: 429-435. doi: 10.1007/s00296-004-0472-y
89. Prevoo ML, van't HOF MA, Kuper HH, van Leeuwen MA; van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joints counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 44-48. doi: 10.1002/art.1780380107
90. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology.* 2003; 42: 244-257. doi:10.1093/rheumatology/keg072
91. Gibofsky A. Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis. *Am J Care.* 2014 maio 31; 20: S128-S135.
92. Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, and Hernández MV. Rheumatoid Arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Curr Top Med Chem.* 2013; 13(6): 698-704. doi: 10.2174/15680266113139990092
93. Laria A, Lurati AM, Zizzo G, Zaccara E, Mazzocchi D, Re KA et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a practical review. *Front Med (Lausanne).* 2022 maio 13; 13(9): 9837133. Doi: 10.3389/fmed.2022.837133
94. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings. *Clin Ver Allergy Immunol.* 2022; 63(2): 138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
95. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate, and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature.

Rheumatology (Oxford). 2019 nov. 1; 58(11): 1900-1906. Doi: 10.1093/rheumatology/kez337

96. van Delft MAM, Huizinga TWJ. Na overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 jun; 110:102392. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392

97. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 jan.; 27(1):77-83. doi: 10.1007/s10067-007-0656-4

98. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res.* 2002; 4 (2): S1-S5. doi: 10.1186/ar551

99. Emad Y, Ragab Y, Hammam N, El-Shaarawy N, Ibrahim O, Gamal RM et al. Autoantibodies to extracble nuclear antigens (ENA) pattern in rheumatoid arthritis patients: Relevance and clinical implications. *Reumatol Clin.* 2021 maio; 17(5):250-257. doi: 10.1016/j.reuma.2019.10.001

100. Zhang Y, Li h, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2017 abr.; 36(4): 817-823. doi:10.1007/s10067-017-3561-5

101. Gautam M, Masood MJ, Arooj S, Mahmud MH, Mukhtar MU. Rheumatoid Arthritis related interstitial lung disease: patterns of high-resolution computed tomography. *Cureus.* 2020 fev. 4; 12(2): e6875. doi: 10.7759/cureus.6875

102. Abdelwahab HW, Shalabi NM, Ghoneim MMR, Farrag NS, Hamdy F, Elhoseiny F, Ali RE. Screening for subclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: functional and radiological methods. *Turk Thorac J.* 2022; 23(4): 261-267. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2022.21263

103. Hernán MGB, Gómez-Carrera L, Peña M F-V, Walther RA-S, Balsa A. Prevalence, and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Rev Clin Esp.* 2022; 222: 281-287.

104. Simon M, Zukotynski K, Naeger DM. Pulmonary nodules as incidental findings. *CMAJ.* 2018 fev. 12; 190(6): E167; doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.171223>

105. Macmahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017 Jul; 284 (1): 228-243 Epub Feb 23, 2017; doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>

106. Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevelência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(1):40-52

107. Marques CDL, Duarte ALBP, Lorena VMB, Souza JR, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2):121-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000200004>.

108. Yonekura CL, Louzada-Junior P. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017; 57 Suppl 2:477-483. doi: 10.1016/j.rbre.2017.05.005
109. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019 abr. 25; 45(2):e20190023. Doi: 10.1590/1806-3713/e20190023
110. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis.* 2015 jun.; 74(6):1212-1217. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204960.
111. Sundbaum JK, Arkema EV, Bruchfeld J, Jonsson J, Askling J, Baecklund E. Tuberculosis in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis: risk factors and tuberculosis characteristics. *J Rheumatol.* 2021 ago.; 48(8):1243-1250. doi: 10.3899/jrheum.201251
112. Martins MVBS, Lima MCBS, Duppre NC, Matos HJ, Spencer JS, Brennan PJ et al. The level of PPD-specific IFN-gamma-producing CD4+ T cell in the blood predicts the in vivo response to PPD. *Tuberculosis (Edinb)* 2007 May; 87(3):202-211. doi: 10.1016/j.tube.2006.07.006
113. Zafari P, Golpour M, Hafezi N, Bashash D, Esmaeili AS, Tavakolinia N et al. Tuberculosis comorbidity with rheumatoid arthritis: gene signatures, associated biomarkers, and screening. *IUBMB Life.* 2021 jan.; 73(1): 26-39. doi: 10.1002/iub2413
114. Miranda AEB, Johansen FDC, Pereira GFM. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Número Especial. Mar 2022. ISSN: 9352-7864.
115. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 aug 15; 4(5): 443–448.
116. Singh R, Krishnamurthy P, Deepak D, Sharma B, Prasad A. Small airway disease and its predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Respir Investig.* 2022 maio; 60(3): 379-384. doi: 10.1016/j.resinv.2022.12.001
117. Matson SM, Demoruelle MK, Castro M. Airway disease in rheumatoid arthritis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 mar.; 19(3): 343-352. doi: 10.1513/AnnalsATS.202107-876CME

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de Pesquisa: Estudo do envolvimento pulmonar em amostra de pacientes com Artrite Reumatoide

O (A) Sr (a) está convidado (a) a participar da pesquisa acima citada sob a coordenação da Dra. Silvana Magalhães Passos de Souza. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-lo.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

O objetivo principal desta pesquisa é estudar o acometimento pulmonar em artrite reumatoide (AR), analisar as alterações presentes nos exames de imagem (tomografia computadorizada de alta resolução do tórax) e avaliar a associação com medicações utilizadas no tratamento da doença, com o hábito de fumar, com a presença de determinados exames laboratoriais (como VHS, PCR, autoanticorpos como FAN, fator reumatoide, anti-CCP e biomarcadores).

Para tal está sendo informado que será submetido a uma avaliação clínica (entrevista e exame físico, assim como em uma consulta de rotina) por um reumatologista no Ambulatório do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), no tempo previsto em 30 a 60 minutos.

Caso concorde, responda aos questionários sobre algumas informações pessoais e dados sobre a doença (quando começou, quais eram os sintomas, se tem o hábito de fumar). Será também solicitada uma amostra de 10 ml de sangue para a realização de exames laboratoriais como descrito acima e encaminhamento para realizar exames de imagem (tomografia computadorizada) no HUPES, além de testes de função pulmonar no serviço de Pneumologia no Ambulatório do HUPES.

Custos: Fica esclarecido (a) que todos os custos dessa pesquisa serão da responsabilidade do pesquisador, inclusive se houver custos extras com transporte e alimentação.

Riscos e desconfortos: A participação nesta pesquisa traz mínimos riscos como a possibilidade de dor durante a coleta de sangue dos exames laboratoriais, a realização de outros exames como a tomografia computadorizada do tórax de alta resolução e espirometria que poderão trazer algum incômodo, a entrevista e o uso de dados em prontuário que poderão causar alguma exposição. Caso se sinta desconfortável após a aplicação dos questionários ou da realização dos exames poderá receber apoio médico no ambulatório citado. Assim, a pesquisa obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Benefícios: estudar a população de doentes portadores de AR no serviço de Reumatologia do HUPES-UFBA, analisar a frequência do envolvimento pulmonar e diante de uma amostra expressiva, validar externamente para outras regiões do Brasil, uma vez que os trabalhos publicados a nível nacional tiveram uma amostra pequena, alertando para o tratamento precoce do acometimento pulmonar.

Participação Voluntária / Desistência no estudo: A participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, somente participará se quiser. A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico nem tão pouco alterará a relação com a equipe médica, estando ciente que mesmo após assinatura deste termo é possível abandonar a pesquisa a qualquer momento se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações: Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar no estudo serão fornecidas por escrito. Se decidir continuar no estudo, assinará um novo Termo de Consentimento Informado, devidamente revisado para documentar seu conhecimento sobre as novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa: Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a equipe de pesquisadores terá conhecimento dos dados bem como os resultados dos testes

serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade, ou seja, em nenhum momento os dados que o (a) identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei. Os registros médicos com sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações. Esse termo de consentimento será elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas das assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local. O (A) Sr (a) receberá uma via desse termo de consentimento devidamente assinada.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida: Caso necessite de esclarecimentos adicionais, alguma explicação ou queira fazer alguma sugestão ou reclamação, deverá procurar a Dra. Silvana Magalhães Passos de Souza no Serviço de Reumatologia no Ambulatório do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) segundas ou quintas feiras a tarde ou pelo telefone (71) 988330065.

Também poderá procurar o Dr. Mittermayer Barreto Santiago nesse mesmo Ambulatório às sextas-feiras a tarde, ou pelos telefones (71) 32838383 e (71) 988355001.

Esteja ciente que caso tenha dúvidas e/ou denúncias a fazer, também poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgar Santos que funciona na Rua Augusto Viana, s/ nº, Canela, na cidade de Salvador, tel (71) 3283-8043, e-mail cep.hupes@gmail.com ou o Conselho Regional de Medicina (CREMEB), localizado à Rua Guadalajara nº 15, Ondina, tel.3339-2800.

Declaração de Consentimento:

Concorda em participar do estudo intitulado “Estudo do envolvimento pulmonar em amostra de pacientes com Artrite Reumatoide”.

Participante da Pesquisa ou seu Responsável:

Nome _____ Data _____

Assinatura _____

Pesquisador Responsável pela Pesquisa ou Pessoa por Ele Delegada

Nome _____ Data _____

Assinatura _____

ANEXO 2

<p>UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA e HUPES/UFBA</p>	
--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do envolvimento pulmonar em amostra de pacientes com Artrite Reumatoide

Pesquisador: SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58731822.0.0000.0049

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.423.292

Apresentação do Projeto:

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por dor e edema em várias articulações. Apesar do predomínio do envolvimento articular, a AR é uma doença multissistêmica, de fundo autoimune que pode acometer vários órgãos e sistemas como o coração, o sistema nervoso, os olhos, os pulmões, entre outros. O comprometimento pulmonar é uma importante causa de morbidade e mortalidade. As manifestações podem ser variadas e algumas vezes não resultam em sintomas significantes. A doença pulmonar intersticial (DPI) habitualmente é a manifestação de uma maior prevalência, geralmente progride para fibrose pulmonar e conseqüentemente, insuficiência respiratória, repercutindo no prognóstico da doença. Diante da carência de estudos sobre o tema em nosso meio, tendo a vantagem de existir um centro de referência em doenças difusas do tecido conjuntivo, principalmente a AR, no serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), propõe-se o desenvolvimento do presente projeto a fim de estudar o envolvimento pulmonar em pacientes com artrite reumatoide.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060
Bairro: Canela	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
	E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.423.292

Estudar o envolvimento pulmonar em pacientes com artrite reumatoide.

Objetivo Secundário:

- Através de exames de imagem, tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR) e provas de função pulmonar, estudar as diversas formas de acometimento pulmonar nos pacientes com artrite reumatoide;
- Avaliar a associação de doença pulmonar intersticial (DPI) com o uso de medicações para a artrite reumatoide;
- Analisar a associação entre DPI e atividade de doença em AR;
- Estudar a associação de manifestações pulmonares em artrite reumatoide e o hábito de fumar;
- Investigar a associação de anticorpos como o fator reumatoide (FR) e o antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) às manifestações pulmonares na artrite reumatoide;
- Estudar a associação do biomarcador antígeno Krebs von den Lungen (KL-6) com a DPI na artrite reumatoide;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação nesta pesquisa traz mínimos riscos como a possibilidade de dor durante a coleta de sangue dos exames laboratoriais, a realização de outros exames como a tomografia computadorizada do tórax de alta resolução e espirometria que poderão trazer algum incômodo, a entrevista e o uso de dados em prontuário que poderão causar alguma exposição. Caso se sinta desconfortável após a aplicação dos questionários ou da realização dos exames poderá receber apoio médico no ambulatório citado. Assim, a pesquisa obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Benefícios:

Estudar a população de doentes portadores de AR no serviço de Reumatologia do HUPES-UFBA, analisar a frequência do envolvimento pulmonar e diante de uma amostra expressiva, validar externamente para outras regiões do Brasil, uma vez que os trabalhos publicados a nível nacional tiveram uma amostra pequena, alertando para o tratamento precoce do acometimento pulmonar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide conclusões

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.423.292

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide conclusões

Recomendações:

vide conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de um estudo prospectivo, de corte transversal analítico descritivo em que serão incluídos pacientes com AR diagnosticados de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), ALETAHA e cols. (2010) assistidos no ambulatório de Reumatologia do HUPES, em Salvador, Bahia.

Este projeto está ligado a um projeto anterior elencado ao parecer do CEP de número 3.482.903, CAAE 15556719.7.0000.0049, datado de 02 de agosto de 2019. Nesse projeto anterior a seleção dos pacientes foi iniciada em setembro de 2019. Entretanto foi interrompida em março de 2020 com o surgimento da pandemia do covid-19. Nesse período o ambulatório foi provisoriamente suspenso e quando retornou, vários pacientes faltaram as consultas, prejudicando a coleta e a avaliação clínica. A realização de TCAR foi suspensa a nível ambulatorial por cerca de nove meses, retomada em outubro de 2020, porém, com marcação reduzida por conta da preocupação com a aglomeração de pessoas além da necessidade de higienizar a máquina após cada término do exame. A Sociedade Brasileira de Pneumologia suspendeu as provas de função pulmonar, retomando quase um ano depois.

Diante do acima exposto pela pesquisadora e em análise dos documentos em conformidade com a RESOLUÇÃO CNS 466/2012, considera-se o PROJETO APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar			
Bairro: Canela		CEP: 40.110-060	
UF: BA	Município: SALVADOR		
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140	E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br	

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.423.292

pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1944429.pdf	12/05/2022 23:13:49		Aceito
Outros	Folhaderostomaio2022pagina2.pdf	12/05/2022 23:10:58	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostomaio2022pagina1.pdf	12/05/2022 22:58:54	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Outros	Cartadeanuencia2022.pdf	09/05/2022 00:11:43	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Outros	TERMODEUSODEDADOSEMPESQUIS A.pdf	09/05/2022 00:07:34	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Outros	Equipedetalhadaverso.pdf	09/05/2022 00:06:52	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Outros	Equipedetalhadafrente.pdf	09/05/2022 00:05:09	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TermoconsentimentoProjeto2022.pdf	09/05/2022 00:02:29	SILVANA MAGALHAES	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.423.292

Justificativa de Ausência	TermoconsentimentoProjeto2022.pdf	09/05/2022 00:02:29	PASSOS DE SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisapulmaoemARcorrigido2022.pdf	09/05/2022 00:02:08	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Orçamento	Orcamentoatualdoprojetodepesquisa.pdf	09/05/2022 00:00:17	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito
Cronograma	Cronograma2022doprojetodepesquisa.pdf	08/05/2022 23:59:45	SILVANA MAGALHAES PASSOS DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 23 de Maio de 2022

Assinado por:
Pablo de Moura Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

ANEXO 3

Questionário

ARTRITE REUMATOIDE

Número: -----

Data do preenchimento: -----

Nome: -----

Sexo F () M () / Cor Negra () Parda () Branca () Mulato ()

Profissão: ----- Naturalidade: ----- DN: --- /--- /--- Idade: -----

Endereço: -----

Tempo de doença: ----- Tempo de seguimento: -----

Queixas clínicas: artralguas () edema articular () dor torácica ()

dispnéia () tosse () mal estar geral () adinamia () febre ()

outras ()

Tabagismo sim () não () há quanto tempo -----

Outros diagnósticos: -----

Tratamento atual: prednisona () MTX () LFN () sulfassalazina ()

Biológico () qual? -----

Outros: -----

RX tórax – data de realização ----- achados: -----

TCAR – data de realização ----- achados: -----

Ex. Função pulmonar -----

Laboratório – data da coleta -----

Hb ----- Ht ----- leuc ----- VHS ----- PCR ----- FR -----

Anti-CCP ----- FAN ----- DAS – 28 -----

Outros -----