



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Recebido em: 10/2019

Aceito em: 11/2019

Publicado em: 12/2019

Fatores de risco associados ao desenvolvimento de doença intersticial pulmonar em pacientes portadores de artrite reumatoide: Uma revisão narrativa

Risk Factors Associated with The Development of Lung Interstitial Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review

Factores De Riesgo Asociados Con El Desarrollo De La Enfermedad Intersticial Pulmonar En Pacientes Con Artritis Reumatoide: Una Revisión Narrativa

Igor Sandes de Barcelos^{1*}, Davi Anchieta de Aragão¹, José Joaquim dos Santos Neto¹, Maria Nathália Prado Simões Mendonça¹, Paulo Fernando Andrade Cunha¹, José Aderval de Aragão¹.

Resumo: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações. A doença intersticial pulmonar (DIP) é uma complicação comum da AR, com alta morbidade e mortalidade. Trata-se de uma revisão da literatura e síntese dos resultados a partir de artigos científicos publicados e indexados no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Os fatores de risco para DIP relacionados à AR estão bem estabelecidos, como idade avançada, sexo masculino, tabagismo e soropositividade para fator reumatoide e peptídeo citrulinado anticíclico. Todavia provas de função pulmonar alteradas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) elevados não estão bem estabelecidos como fatores de risco consolidados.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, Doenças Pulmonares, Doença Autoimune.

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown etiology, characterized by symmetrical peripheral polyarthritis that leads to joint deformity and destruction. Interstitial lung disease (ILD) is a common complication of RA, with high morbidity and mortality. This is a literature review and synthesis of results from published scientific articles indexed in *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Risk factors for ILD-RA are well established, such as advanced age, male gender, smoking and seropositivity for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide. However, altered pulmonary function, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and elevated C-reactive protein (CRP) tests are not well established as consolidated risk factors.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Lung Diseases, Autoimmune Diseases.

Resumen: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por poliartritis periférica simétrica que conduce a la deformidad y destrucción de las articulaciones. La enfermedad intersticial pulmonar (EIP) es una complicación común de la AR, con alta

¹ Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju – SE. *E-mail: tegosan@gmail.com

morbilidad y mortalidad. Esta es una revisión de la literatura y síntesis de resultados de artículos científicos publicados e indexados en el *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Los factores de riesgo para la EIP relacionada con la AR están bien establecidos, como la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo y la seropositividad para el factor reumatoide y el péptido citrulinado anticíclico. Sin embargo, la función pulmonar alterada, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y las pruebas elevadas de proteína C reactiva (PCR) no están bien establecidas como factores de riesgo consolidados.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Enfermedades Pulmonares, Enfermedades Autoinmunes.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune (DAI) sistêmica, com prevalência de 1% na população mundial, sem preferência por etnia, mas acometendo principalmente mulheres a partir da sexta e sétima década de vida, sem razão determinada (KLARESKOG L, et al., 2005). O processo inflamatório sistêmico que a caracteriza pode se manifestar pelo acometimento de múltiplos órgãos, como serosas, pulmões e vasos sanguíneos; entretanto o principal alvo é a membrana sinovial. As manifestações clínicas, portanto, são principalmente articulares, caracteristicamente simétricas em grandes e pequenas articulações, associado a dor, rigidez matinal, nódulos reumatóides e deformidades progressivas devido à formação do *pannus* articular, mas elas também podem ser extra articulares, permitindo assim uma ampla variedade de apresentações de sintomas devido à doença (MOTA LMH, et al., 2012; TURESSON C, 2003).

O seu diagnóstico é majoritariamente baseado em dados da história, sinais e sintomas clínicos, com auxílio de alguns testes sorológicos como fator reumatoide (FR) e anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), além de alterações em exames de imagem, embora ambos não sejam confirmatórios, apenas achados adicionais que corroboram para o diagnóstico. O tratamento é focado no uso de drogas para tratamento sintomáticos, os anti-inflamatorios não hormonais e os corticoesteroides, e drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) que vão controlar o processo inflamatório e impedir a sua progressão para deformidade articular, como: metotrexato (MTX), leflunomida, sulfassalazina, sais de ouro, antimaláricos e agentes imunobiológicos (MOTA LMH, et al., 2012). Nesse cenário, no momento do diagnóstico da AR o acometimento poliarticular, erosão articular precoce, títulos elevados de FR e anti-CCP são marcadores de mau prognóstico e que devem ser investigados (MOTA LMH, et al., 2011).

O acometimento pulmonar na artrite reumatoide (AR) é um dos sinais mais comuns do comprometimento extra articular da doença, acometendo cerca de 60-80% dos pacientes (CORTET B, et al., 1997; TURESSON C, 2003). Essa associação pode afetar qualquer área pulmonar, podendo ser exacerbada através do desenvolvimento fisiopatológico da AR ou através do mecanismo de ação da terapia adjuvante, subjacente a infecções oportunistas ou pela toxicidade das drogas utilizadas na terapia. Um particular tipo de envolvimento extra articular da AR é doença intersticial pulmonar (DIP), que está associada a significativa morbidade e mortalidade (BONGARTZ T, et al., 2010; KIM EJ, et al., 2009). São fatores de risco apontados pela literatura para o desenvolvimento dessa complicação: idade avançada no momento do diagnóstico da artrite reumatoide; sexo masculino; tabagismo atual ou passado; tratamento da AR com metotrexato; títulos de anti-CCP e FR elevados; velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e desidrogenase láctica (DHL) elevados; provas de função pulmonar alterada (CVF, VEF¹, DLCO) (RESTREPO JF, et al., 2015; SPAGNOLO P, et al., 2018; ZHANG Y, et al., 2017).

O objetivo desse estudo foi esclarecer os fatores de risco para ao desenvolvimento de doença intersticial pulmonar em pacientes portadores de artrite reumatoide

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Idade

A idade dos pacientes no momento do diagnóstico da AR pode ter influência na incidência de DIP como manifestação extraarticular da doença. Segundo Bongartz T, et al. (2010), em seu estudo de base

populacional, foi apontado que o risco de os pacientes desenvolverem DIP está aumentado quanto mais velho o paciente for no momento do diagnóstico da AR (HR 1,41 [95% CI 1,11-1,79]), esses resultados foram obtidos mediante a observação dos pacientes por 16,4 anos, estes sendo majoritariamente do sexo feminino (73%).

Consoante com Koduri G, et al. (2010), há uma concordância com os resultados de Bongartz T, et al. (2010), visto que em sua coorte (n=1460) a média de idade dos pacientes com AR que desenvolveram DIP era de 65 (58-71), enquanto a média dos pacientes com AR que não desenvolveram DIP foi de 56 (45-66). De acordo com Mori S, et al. (2012), em uma população de 356 paciente com AR a média de idade de pacientes que desenvolvem DIP foi significativamente maior que a média de pacientes que não desenvolvem a complicação pulmonar ($p < 0,0005$).

Sexo

O sexo do paciente tem influência na incidência de DIP em pacientes com AR. Conforme Bongartz T, et al. (2010), em seu estudo ele atestou que existe uma elevação do risco para pacientes do sexo masculino, pois dentro do grupo de paciente com AR e DIP, 58,7% eram homens, e dentro do grupo de pacientes com AR sem DIP, apenas 23,9% homens (HR 4.37 [95% CI 2.43–7.88]). Em concordância com Gabbay E, et al. (1997), o sexo masculino tem maior taxa de incidência de complicações respiratórias comparadas com o feminino, visto que em uma população com DIP estabelecida, 80% eram homens, e em populações com anormalidades, mas sem DIP, apenas 23% eram homens.

Mori S, et al. (2012) apontou um maior risco em pacientes do sexo masculino, visto uma prevalência do desfecho em 50% dos homens, enquanto a prevalência em mulheres era de 23,2% (OR 3,31, $p < 0,0004$). Além disso Saag KG, et al. (1996), mostrou que o sexo masculino é fator de risco para a presença de difusão de monóxido de carbono menor que 80% dos valores previstos para a idade, sexo e altura dos pacientes com AR, este sendo um parâmetro que aponta função pulmonar alterada, que pode ser um repercussão do acometimento pulmonar dessa patologia reumática.

Tabagismo

A respeito dessa variável existem resultados conflitantes. Koduri G, et al. (2010) relatou que o tabagismo tanto passado como atual não está relacionado ao aumento de DIP em pacientes com AR, nem estava associado correlacionado à sobrevida de pacientes com DIP secundária a AR. Todavia Gochoico BR, et al. (2008) obteve em seu estudo que a prevalência de pacientes que fumaram é maior dentre os pacientes com AR que desenvolveram DIP, comparado aos que não desenvolveram, sendo estes valores de 71 e 23%, respectivamente.

De acordo com Kelly CA, et al. (2014), em seu estudo um total de 154 pacientes eram fumantes atualmente ou já haviam fumado, nessa mesma amostra sendo mais prevalente em homens que em mulheres, 75 e 60% respectivamente ($p = 0,02$). Dessa forma o consumo de tabaco é mais prevalente em homem, isso pode contribuir para aumentar a frequência de DIP em pacientes com AR. Sendo ao final o ato de fumar apontado como estatisticamente significante para o desenvolvimento de DIP em pacientes com AR. Todavia os resultados desse mesmo estudo não foram suficientes para apontar que o tabagismo é um fator de risco em pacientes do sexo feminino também.

Fator Reumatoide e Anti-CCP

Altos níveis de fator reumatoide (FR) e anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são 2 dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença pulmonar em pacientes com artrite reumatoide (JUGE PA, et al., 2017; SCALLY SW, et al., 2013). Os níveis de anti-CCP são diretamente proporcionais aos epítomos compartilhados da cadeia beta do antígeno leucocitário humano – isotipo DR (HLA-DRB) AR-associada. A cadeia HLA-DRB AR-associada é composta por aminoácidos das posições 70-74. Esses pacientes com os epítomos compartilhados tem maior sensibilização ao anti-CCP, ampliando seus autoimunes (DEMORUELLE MK, et al., 2014; GILES JT, et al., 2013; IRIGOYEN P, et al., 2005; JUGE PA, et al., 2017; LAIVORANTA-NYMAN S, 2004; SCALLY SW, et al., 2013; SPAGNOLO P, et al., 2014; WILLIAMS RC, et al., 1995).

Atualmente existem 2 teorias para justificar os mecanismos possíveis para as alterações pulmonares em pacientes com artrite reumatoide. A primeira teoria fala que ocorre reação cruzada causada por antígenos semelhantes entre o tecido sinovial e o pulmão. Ela é fundamentada pelo fato de que a maior parte desses pacientes vai ter o acometimento articular antes do pulmonar. Já a segunda teoria fala que a alteração do parênquima pulmonar vai servir como gatilho para criação dos anticorpos anti-CCP, causando a artropatia de forma secundária (BONGARTZ T, et al., 2007; KLARESKOG L, et al., 2005; PAULIN F, et al., 2012). Além disso, o estresse oxidativo causado pelo tabagismo intensifica a produção de anticorpos anti-CCP e estimula a criação de novos epítomos compartilhados (BONGARTZ T, et al., 2007; KLARESKOG L, et al., 2005; PAULIN F, et al., 2012).

Medicamentos

Vários medicamentos utilizados para tratar a AR podem induzir a toxicidade pulmonar. MTX, é um dos agentes mais eficazes para o tratamento das manifestações articulares da AR. Uma análise de ensaios randômicos controlados demonstrou um aumento do risco de complicações pulmonares em pacientes com AR tratados com MTX (RR 1.10, 95% CI 1.02–1.19, I² = 3%), todavia, quando foi feita a divisão das complicações em infecciosas e não infecciosas, o MTX só teve influência no primeiro grupo (RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21, I² = 0%) comparado ao segundo (RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21, I² = 0%). (COMWAY R, et al., 2014).

Em um estudo de coorte foi sugerido que o MTX pode ser um fator de risco para a progressão para DIP precoce em pacientes com AR, mediante o menor tempo de tratamento com a droga necessário para os primeiros indícios da complicação (p = 0.002) (GOCHUICO BR, et al., 2013). Entretanto, um estudo aprofundado na relação do MTX com desenvolvimento de DIP observou que, quando a terapia é iniciada em doses baixas, aproximadamente 1% dos pacientes desenvolveram pneumonia, demonstrando que essa complicação não é tão comum quanto se esperava (SATHI N, et al., 2011).

VHS, PCR e DHL

Alguns marcadores laboratoriais podem prever probabilidade de lesão pulmonar em pacientes com artrite reumatoide. Para Restrepo JF, et al. (2015), o efeito dose-resposta da velocidade de sedimentação foi pouco claro. Porém, os maiores níveis estavam mais fortemente associados a lesão pulmonar que os níveis intermediários e estes, mais fortes que os indivíduos com valores normais. Esses achados sugerem envolvimento com a causa de DPI na artrite reumatoide.

Zhang Y, et al. (2017), observou que os valores absolutos de velocidade de sedimentação, proteína C reativa e desidrogenase láctica eram significativamente maiores no grupo com Artrite reumatoide e lesão pulmonar intersticial, com a ressalva de que o VHS e PCR são marcadores inflamatórios não-específicos e podem estar afetados por outros fatores. No mesmo estudo, descobriu-se que valores elevados de desidrogenase láctica estavam correlacionados a um risco seis vezes maior de DPI. A DHL está abundantemente presente nas células humanas e nos fluidos corporais. Tem cinco isoenzimas diferentes, nomeadas de 1 a 5, sendo a tipo 3, principalmente produzida no pulmão. O DHL é liberado na corrente sanguínea com a lesão dos pneumócitos tipo 2, células endoteliais e neutrófilos. Aumentos no DHL sérico podem ser usados como marcadores de pneumonia intersticial, porém não possui especificidade para diagnosticar lesão pulmonar.

Exames laboratoriais e suas alterações como VHS, PCR e anemia de doença crônica são capazes de diferenciar artrite reumatoide de início recente e de início tardio. Esses marcadores estão mais elevados na artrite reumatoide de início tardio (TURKCAPAR N, et al., 2006).

Provas de função pulmonar

Segundo Zhang Y, et al. (2017), 98% dos pacientes com Artrite Reumatoide e Doença Intersticial Pulmonar apresentaram anormalidades de função pulmonar: 28,3% com disfunção ventilatória restritiva, 26,3% casos com disfunção ventilatória obstrutiva e 91,9% casos de disfunção difusa. Por outro lado, 88,7% dos pacientes com Artrite Reumatoide sem DIP apresentaram anormalidades: 4,8% com distúrbio restritivo e 75,8% com disfunção difusa. Comparando os dois grupos, os pacientes com Artrite Reumatoide e DIP demonstraram uma incidência significativamente maior de anormalidades, acompanhados de reduzida

capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e taxa de difusão do monóxido de carbono (DLCO). (ZHANG Y, et al., 2017)

Segundo Spagnolo P, et al. (2018), em pacientes com Artrite Reumatoide inicial, 33% teve DLCO < 80% do previsto, enquanto apenas 14% tiveram sintomas. Os testes de função pulmonar, principalmente o DLCO, aparenta ser mais sensível em detectar as alterações pulmonares da AR, pois pode detectar mudanças na função pulmonar em estágios mais iniciais antes que a tomografia de alta resolução mostre qualquer alteração. Enquanto isso, os volumes pulmonares são mais úteis para avaliar a extensão da doença (ZHANG Y, et al., 2017).

No entanto, Dawson JK, et al. (2001) pontua que algumas situações podem interferir nos valores dos testes de função pulmonar nos pacientes, como doenças vasculares, atividade inflamatória e tabagismo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise bibliográfica desse estudo, conclui-se que há relação significativa da AR com o desenvolvimento da DIP. Idade avançada, tabagismo, sexo masculino, drogas utilizadas no tratamento da AR (MTX), além do FR e anti-CCP positivos demonstraram relação direta para o desenvolvimento da DIP. Entretanto, não foi observada uma relação direta dessa associação com os valores VHS, PCR e DHE isoladamente. Por fim, não foi achado uma relação dessa associação com as provas de função pulmonar, mas sim com o diagnóstico precoce de DIP.

REFERÊNCIAS

1. BONGARTZ T, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, 2007; 46(1): 70-75.
2. BONGARTZ T, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. **Arthritis & Rheumatism**, 2010; 62(6): 1583-1591.
3. CONWAY R, et al. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Arthritis & Rheumatology**, 2014; 66(4): 803-812.
4. CORTET B, et al. Pulmonary function tests and high-resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. **Annals of The Rheumatic Diseases**, 1997; 56(10): 596-600.
5. DAWSON JK. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. **Thorax**, 2001; 56(8): 622-627.
6. DEMORUELLE MK, et al. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? Current Opinion in **Rheumatology**, 2014; 26(1): 64-71.
7. GABBAY E, et al. Interstitial Lung Disease in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 1997; 156(2): 528-535.
8. GILES JT, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. **Annals of The Rheumatic Diseases**, 2013; 73(8): 1487-1494.
9. GOCHUICO BR, et al. Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. **Archives of Internal Medicine**, 2008; 168(2): 159-166.
10. IRIGOYEN P, et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: Contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. **Arthritis & Rheumatism**, 2005; 52(12): 3813-3818.
11. JUGE PA, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**, 2017; 49(5): 1-10.
12. KELLY CA, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. **Rheumatology**, 2014; 53(9): 1676-1682.
13. KIM EJ, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **European Respiratory Journal**, 2009; 35(6): 1322-1328.
14. KLARESKOG L, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis & Rheumatism**, 2005; 54(1): 38-46.
15. KODURI G, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. **Rheumatology**, 2010; 49(8):1483-1489.

16. LAIVORANTA-NYMAN S. HLA-DR-DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. **Annals of The Rheumatic Diseases**, 2004; 63(11): 1406-1412.
17. MORI S, et al. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. **Respiratory Medicine**, 2012; 106(11): 1591-1599.
18. MOTA LMH, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, 2012; 52(2): 135-174
19. MOTA LMH, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, 2011; 51(3): 199-219
20. PAULIN F, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. **Revista de Investigación Clínica**, 2015; 67(5): 280-286.
21. RESTREPO JF, et al. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. **Clinical rheumatology**, 2015; 34(9): 1529-1536.
22. SAAG KG, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. **Arthritis & Rheumatism**, 1996; 39(10): 1711-1719.
23. SATHI N, et al. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. **Clinical Rheumatology**, 2011; 31(1): 79-83.
24. SCALLY SW, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. **The Journal of Experimental Medicine**, 2013; 210(12): 2569-2582.
25. SPAGNOLO P, et al. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2014; 2(5): 416-428.
26. SPAGNOLO P, et al. The Lung in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, 2018; 70(10): 1544-1554.
27. TURESSON C. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. **Annals of The Rheumatic Diseases**, 2003; 62(8): 722-727.
28. TURKCAPAR N, et al. Late onset rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 2006; 42(2): 225-231.
29. WILLIAMS RC, et al. Meta-analysis reveals association between most common class ii haplotype in full-heritage native Americans and rheumatoid arthritis. **Human Immunology**, 1995; 42(1): 90-94.
30. ZHANG Y, et al. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **Clinical Rheumatology**, 2017; 36(4): 817-823.