

ENVOLVIMENTO PULMONAR EM ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO ABRANGENTE

Data de submissão: 26/08/2024

Data de aceite: 01/10/2024

Silvana Magalhães Passos de Souza

Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, Salvador, Bahia, Brasil
Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Tatiana Senna Galvão Nonato Alves

Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, Salvador, Bahia, Brasil
Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Ana Flávia Silva

Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Maria Amélia Bulcão Hatem

Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Isabela Silva de Oliveira

Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Carla Nogueira

Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Lucas Guimarães Andrade Ferreira

Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

Mittermayer Santiago

Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, Salvador, Bahia, Brasil
Hospital Universitário Professor Edgar
Santos, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil

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 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, podendo progredir para fibrose

pulmonar e conseqüentemente insuficiência respiratória, repercutindo no prognóstico da doença. Esta revisão elucida o espectro de complicações pulmonares na AR, concentrando-se principalmente na doença pulmonar intersticial (DPI) e analisa a eficácia de diferentes modalidades de tratamento. Nossa revisão abrangente incluiu vários estudos e relatórios que avaliaram as apresentações clínicas, as abordagens diagnósticas e os resultados do tratamento de pacientes com doenças pulmonares relacionadas à AR. Demos atenção especial aos achados radiológicos, especialmente à tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), e avaliamos o impacto de diferentes tratamentos farmacológicos. Os achados revelaram que o envolvimento pulmonar na AR varia, desde pacientes assintomáticos até pacientes com DPI grave. A pneumonia intersticial surgiu como a manifestação mais prevalente, afetando até 60% dos pacientes e, em alguns casos, precedendo os sintomas articulares. A eficácia dos tratamentos varia, com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) específicas mostrando potencial para controlar os sintomas pulmonares. No entanto, o risco de toxicidade pulmonar induzida por medicamentos é uma preocupação notável. O diagnóstico precoce e as estratégias de tratamento personalizadas são fundamentais para o gerenciamento eficaz das doenças pulmonares relacionadas à AR.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite reumatoide. Doença pulmonar intersticial. Fibrose pulmonar.

LUNG INVOLVEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A COMPREHENSIVE REVIEW

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. This review elucidates the spectrum of pulmonary complications in RA, focusing primarily on interstitial lung disease (ILD), and analyses the efficacy of different treatment modalities. Our comprehensive review included various studies and reports evaluating the clinical presentations, diagnostic approaches, and treatment outcomes of patients with RA-related pulmonary diseases. We paid particular attention to radiological findings, particularly high-resolution computed tomography (HRCT), and assessed the impact of different pharmacological treatments. The findings revealed that pulmonary involvement in RA varies, ranging from asymptomatic patients to patients with severe ILD. Interstitial pneumonia has emerged as the most prevalent manifestation, affecting up to 60% of patients and, in some cases, preceding joint symptoms. The effectiveness of treatments varies, with specific disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) showing potential for controlling pulmonary symptoms. However, the risk of medication-induced pulmonary toxicity is a notable concern. Early diagnosis and tailored treatment strategies are crucial for the effective management of RA-related pulmonary diseases.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis. Interstitial lung disease. Pulmonary fibrosis.

INTRODUÇÃO

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 (Figs⁷, 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 reumatóides.

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).

Características do envolvimento pulmonar na artrite reumatoide

Doença pulmonar intersticial

O primeiro relato na literatura de envolvimento pulmonar na AR foi em 1948 (Ellman, Ball¹, 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 significativa 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).

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

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; Tomassetti¹⁹, 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 DDTC, 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) (Hamaj³⁰, 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.

Padrões tomográficos da DPI

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

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).

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 bronchiolectasias de tração e ausência de faveolamento. Tem padrão inflamatório e melhor resposta terapêutica (Solomon¹⁷, 2016; Shaw²¹, 2015).

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).

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).

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).

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).

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).

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.

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 imunossuppressores ainda não foi bem estabelecido na DPI-AR, sobretudo se for PIU. Os padrões PINE e PO podem ter uma resposta mais favorável aos imunossuppressores, 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 (Fuj⁵⁵, 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, 2018² apud Cassone¹⁰, 2020; *Japanese Package Inserts of Baracitinibe*⁵⁷, 2018³ 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 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 macrófaga 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).

2. 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.

3. 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.

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 corticóide, 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 (O_2) a pacientes com hipoxemia em repouso, com pressão arterial de O_2 (PaO_2) menor que 55 mmHg, saturação de O_2 menor que 89% ou PaO_2 menor que 60 mmHg na vigência de cor pulmonale ou policitemia. A suplementação de O_2 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).

- I. 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.

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 reumatóides 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 reumatóide 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).

Doenças das Vias Aéreas

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, dispnéia 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 disfonia 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 reumatóides 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).

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 bronquiolite da AR é indistinguível das outras causas e inclui a bronquiolite constrictiva, bronquiolite folicular e raramente a panbronquiolite difusa. A prevalência da doença bronquiolar é muito variada (Esposito⁸, 2019).

Bronquiolite folicular

Caracteriza-se por hiperplasia de tecido linfoide associada aos brônquios (BALT) e tem sido associada à DDTC incluindo AR, SS, lupus 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 linfoides, pode-se indicar o RTX. Tem prognóstico melhor que a bronquiolite obliterativa (Esposito⁸, 2019).

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. A 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).

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).

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 reumatoides 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.

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.

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.

MMCD sintéticos

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.

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).

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).

D Penicilamina

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

Sais de ouro

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

Imunossupressores

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).

Tacrolimus

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

MMCD biológicos

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).

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).

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).

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).

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 (Khoos⁸⁶, 2020).

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
BORGMI	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	Metaloproteinasas
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

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, Ruysse-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 in patients 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. Disponível 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