

Fisioter Bras 2018;19(2):231-40

## REVISÃO

### Função pulmonar dos pacientes com artrite reumatoide

#### *Pulmonary function of patients with rheumatoid arthritis*

Walkiria Shimoya-Bittencourt, D.Sc.\*, Elias Nasralla Neto, D.Sc.\*\*, Mara Lilian Soares Nasralla\*\*\*, Aline de Oliveira Sampaio\*\*\*\*, Miriani Falcão Antunes de Moura\*\*\*\*, Viviane Martins Santos, D.Sc.\*\*\*\*\*

*\*Docente do Curso de Fisioterapia e Coordenadora do Mestrado em Ambiente e Saúde da Universidade de Cuiabá (UNIC), \*\*Docente do Curso de Fisioterapia e Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), \*\*\*Doutoranda em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), \*\*\*\*Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade de Cuiabá (UNIC), \*\*\*\*\*Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade de Cuiabá (UNIC)*

Recebido em 14 de abril de 2017; aceito em 08 de fevereiro de 2018.

**Endereço para correspondência:** Viviane Martins Santos, Rua Manoel José de Arruda, 3100, 78065-900 Cuiabá MT, E-mail: martinssantos.viviane@gmail.com; Walkiria Shimoya-Bittencourt: wshimoya@yahoo.com.br; Elias Nasralla Neto: enasralla@yahoo.com.br; Mara Lilian Soares Nasralla: maranasralla@gmail.com; Aline do Oliveira Sampaio: alineos14@hotmail.com; Miriani Falcão Antunes de Moura: miriani\_moura@hotmail.com

## Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica e multissistêmica de etiologia desconhecida e multifatorial. O processo inflamatório ocasionado pela AR pode causar manifestações extra-articulares e pode haver comprometimento pulmonar, com impactos significativos na morbidade e mortalidade. Deste modo, foi realizado um estudo de revisão com o objetivo de verificar se pacientes com AR apresentam déficit na capacidade e volume pulmonar, com busca nas seguintes bases de dados: Cinahl, Lilacs, Pedro e Pubmed, como também as bibliotecas online Scielo e Cochrane. Foram incluídos estudos realizados em população adulta maiores de 18 anos de ambos os sexos com diagnóstico clínico de AR. A busca forneceu inicialmente 967 artigos, dos quais 30 foram selecionados para a leitura completa, destes apenas sete foram incluídos. Realizou-se a extração dos dados e a avaliação da qualidade do estudo através da escala de Newcastle e Otawa. As alterações encontradas nos artigos são: distúrbios restritivos, obstrutivos e mistos, redução da capacidade de difusão de CO e aumento da relação volume residual/capacidade pulmonar total. Pacientes com AR possuem alteração na função pulmonar, principalmente das pequenas vias aéreas, não sendo possível compreender os mecanismos que desencadeiam essas modificações. Devido à escassez de estudos relacionados ao tema, tornam-se necessárias novas pesquisas.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, testes de função pulmonar, espirometria.

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown multisystem and multifactorial etiology. The inflammation caused by RA can cause extra articular manifestations and there may be pulmonary involvement, with significant impact on morbidity and mortality. Thus, we performed a systematic review in order to determine whether patients with RA have deficits in capacity and lung volume, with search in the following databases: Cinahl, Lilacs, Pedro and Pubmed, as well as online libraries Scielo and Cochrane. Studies conducted in adults over 18 years of both sexes with clinical diagnosis of RA were included. The search initially provided 967 articles, of which 30 were selected for full reading and only seven were included. We performed data extraction and quality assessment study by Newcastle and Otawa scale. The changes found in the articles are restrictive, obstructive and mixed disorders, reduced CO diffusing capacity, and residual volume/total lung capacity. RA patients have changes in lung function, especially of the small airways, and it is unclear the mechanisms that trigger these changes. Due to lack of studies related to the subject become necessary further research.

**Key-words:** rheumatoid arthritis, respiratory function tests, spirometry.

## Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica e multissistêmica de etiologia desconhecida e multifatorial. Acomete de 1% a 3% da população em geral e afeta três vezes mais as mulheres por volta dos 35 e 50 anos de idade [1,2].

Embora se desconheça o evento causador do processo inflamatório da AR, acredita-se que há uma resposta imunológica, envolvendo a ativação de células T dependente de antígeno, que resulta em proliferação de células T e B. Estas causam múltiplos efeitos, incluindo a estimulação de vasos sanguíneos na membrana sinovial, acúmulo de células inflamatórias e desenvolvimento de pannus invasivo que ativa os condrócitos e libera enzimas proteolíticas que degradam a cartilagem e o osso resultando em erosões e destruição da articulação [3,4].

O processo inflamatório ocasionado pela AR pode causar manifestações extra-articulares, em que pode haver comprometimento pulmonar, cardíaco, vascular, entre outros. Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes são sintomáticos e 20% assintomáticos. As manifestações ocorrem igualmente em homens e mulheres e podem aparecer em qualquer idade [2,5].

Além disso, na AR o pulmão pode ser afetado de forma estrutural ou funcional, sendo as principais manifestações a serem observadas: infiltrados pulmonares intersticiais, nódulos pulmonares únicos ou múltiplos, distúrbios das vias aéreas centrais e periféricas, comprometimento pleural, toxidade pulmonar por drogas. Os infiltrados pulmonares tem uma grande prevalência, pois há uma maior chance de progressão para fibrose pulmonar terminal com insuficiência respiratória [2,5].

O comprometimento pulmonar na AR tem resultados significantes na morbidade e mortalidade, sendo o envolvimento respiratório a segunda causa de mortalidade. Estudos apontam que 50% dos pacientes apresentam algum tipo de manifestações extra-articulares que levam ao déficit na capacidade pulmonar e em sua expansibilidade, além de ter alterações, como a fraqueza dos músculos respiratórios. A doença pulmonar intersticial é a manifestação extra-articular que ocorre em pacientes com AR, levando ao aumento do índice de morbidade e mortalidade precoce, seguida da doença pulmonar obstrutiva crônica, que é a mais frequente em tabagista. Infiltrados pulmonares podem ser a primeira manifestação da doença em até 20% dos casos, incluindo também as alterações devido aos principais medicamentos administrados [5-7].

A função respiratória está relacionada com a capacidade que o pulmão tem de se expandir, aumentando seus volumes. Isso acontece para que o ar possa entrar e chegar aos alvéolos levando oxigênio (O<sub>2</sub>) para nutrir todos os órgãos e eliminar gás carbônico (CO<sub>2</sub>). Além disso, o pulmão metaboliza compostos, filtra substâncias indesejáveis e pode ser um reservatório para o sangue. Para que essa função seja eficiente, o mesmo tem que ter uma boa relação entre a força inspiratória e sua expansão, e quando distendido ter uma boa retração elástica no momento da expiração, agindo juntamente com a cadeia de músculos responsáveis pela ação respiratória [5,8].

Alguns estudos relatam que há uma grande prevalência de morte de pacientes com AR pelas complicações pulmonares [5,6]. Esse fato suscita os questionamentos se pacientes diagnosticados com AR podem apresentar complicações pulmonares, e se essas complicações estão diretamente relacionadas com a doença. Dessa forma, torna-se importante a busca de evidências na literatura que comprovem e identifiquem os impactos que a doença causa na qualidade de vida dessas pessoas e as manifestações extra-articulares pulmonares mais frequentes.

Tendo em vista as dificuldades encontradas, uma vez que há poucos artigos que evidenciam as alterações pulmonares na AR, o objetivo deste estudo foi verificar se pacientes com AR apresentam déficit nas capacidades e volumes pulmonares devido a patologia de base.

## Material e métodos

### *Definição da questão da pesquisa*

Foi realizado um estudo de revisão sistemática no período de dezembro de 2014 a outubro de 2017. Foram incluídos estudos realizados em população adulta maiores de dezoito anos de ambos os sexos com diagnóstico clínico de AR que avaliaram a função pulmonar através de testes de capacidade pulmonar. Foram avaliados estudos observacionais e

excluídos estudos experimentais e estudos em que os pacientes tinham doença pulmonar de base.

#### *Estratégia de busca*

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Cinahl, Lilacs, Pedro e Pubmed como também as bibliotecas online Scielo e Cochrane, sem restrição quanto ao ano de publicação, nos idiomas português, francês, espanhol e inglês.

A estratégia de busca utilizada compreendeu os seguintes descritores: *functional, rheumatoid, capacity respiratory, capacity pulmonary, motor functioning, rheumatology*. Para conferir a busca de maior especificidade, foi utilizada o operador booleano "AND" que permite selecionar artigos que contenham ambos os descritores.

#### *Qualidade metodológica*

A escala de Newcastle e Ottawa (NOS) é um instrumento utilizado para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, seu conteúdo e a interpretação dos resultados. O objetivo foi desenvolver um instrumento fornecendo uma ferramenta fácil e conveniente para avaliação dos estudos observacionais e sua qualidade para ser usado em uma revisão sistemática [9].

Atribuiu-se uma estrela para cada item avaliado. Os resultados do score somam e qualificam o artigo variando de zero (pior) e 10 (melhor), sendo score alto (8 a 9 pontos), moderado (< 8 pontos) e baixo (< 3 pontos) [9].

A leitura dos artigos selecionados foi realizada por dois pesquisadores separadamente e as divergências encontradas foram discutidas em conjunto.

## **Resultados**

A busca identificou 967 artigos. Após a leitura dos títulos, foram excluídos 26 artigos duplicados. Em seguida, procedeu-se a leitura dos resumos e eleição dos artigos para leitura completa. De acordo com o objetivo do estudo e atendendo aos critérios de inclusão, 7 estudos foram selecionados para essa revisão (Figura 1).

Em seguida, realizou-se a extração dos dados e a avaliação da qualidade do estudo através da escala de Newcastle e Ottawa. A pontuação encontrada entre os artigos analisados mostrou um score entre alto (8 a 9 pontos) e moderado (7 pontos), como demonstrado na tabela I.

As informações sobre as variáveis medidas, os instrumentos utilizados, os resultados e conclusão foram extraídos dos estudos avaliados, conforme demonstrado na tabela II.

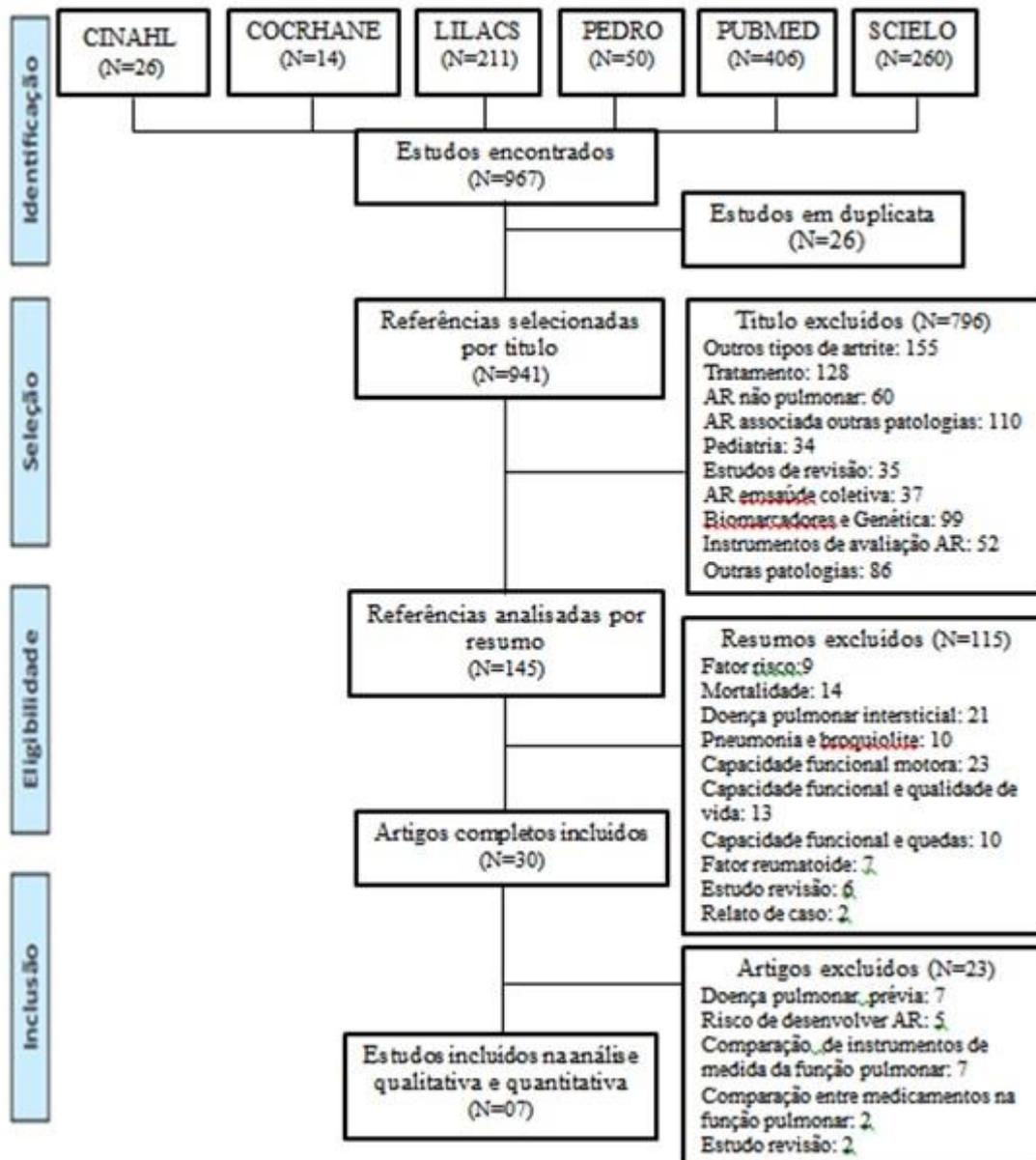


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos em cada etapa da revisão sistemática.

**Tabela I - Estudos avaliados pelos critérios de Newcastle e Ottawa**

Estudo	Seleção				Sub	Compara bilidade	Sub	Desfecho		Sub	Total
	Representativa de da Amostra	Tamanho da amostra	Não respondentes	Validação da ferramenta				Avaliação do desfecho	Teste estatístico		
Avnon et al 2009	+	+		++	4	+	1	+	+	2	7
Fredj et al 2013	+	+		++	4	++	2	+	+	2	8
Fuld et al 2003		+		++	3	++	2	+	+	2	7
Mori et al 2011	+	+		++	4	+	1	+	+	2	7
Moura et al 2012	+	+		++	4	++	2	++	+	3	9
Robles-Perez et al 2016	+	+		++	4	++	2	++	+	3	9
Alamoudi e Attar 2017	+	+		++	4	++	2	++	+	3	9

**Tabela II - Descrições dos estudos que avaliaram a função pulmonar em pacientes com artrite reumatoide. (ver PDF em anexo).**

## Discussão

A AR é uma doença que, além de atingir o sistema musculoesquelético, pode causar complicações extra-articulares, podendo atingir o sistema respiratório. Segundo Avnon *et al.* [10], os testes de função pulmonar realizados em pacientes com AR podem identificar condições clínicas relevantes a serem acompanhadas e até mesmo direcionar as ações de intervenção. Ainda, observou-se que as doenças nas pequenas vias aéreas são comuns, mas não estabelecem uma causa específica.

Nessa mesma linha de observações de alterações das pequenas vias aéreas, Fredj *et al.* [11] avaliaram 87 pacientes na Tunísia utilizando a plestimografia e a análise da difusão de monóxido de carbono (CO). Eles dividiram os resultados de acordo com as anormalidades identificadas: distúrbio obstrutivo, restritivo ou misto, ou alteração da difusão de CO isolada, ou associada à função respiratória com uma queda do volume alvéolo-capilar, ou de origem vascular com dificuldade de difusão através na membrana alvéolo-capilar, ou as duas combinadas. Os autores afirmaram que as complicações pulmonares não são causadas especificamente pela AR, porém podem estar relacionadas com a toxicidade pulmonar sendo esta determinada pela utilização de um medicamento específico no tratamento da AR – metotrexato, que pode causar lesões alveolares e brônquicas. Ainda, apontaram também que a poliartrite (PR) é mais comum em pessoas do sexo feminino [11], visto que o comprometimento pulmonar não está associado com o tempo da doença [11,12].

Em relação ao tempo de doença e contrário aos resultados de Fredj *et al.* [11], os dados de Fuld *et al.* [13] demonstraram que as manifestações pulmonares estão relacionadas com o tempo da doença, indicando que ao decorrer da vida, além do agravamento da doença, as complicações pulmonares também se agravam. Tais pacientes apresentaram alterações significativas tanto no teste de função pulmonar, como na capacidade de difusão do CO (DLco), que estava consideravelmente diminuída, e a média VR/CPT elevadas, comparadas ao estudo inicial. As alterações na difusão de CO podem sugerir uma evolução precoce de anormalidades no parênquima pulmonar e o aprisionamento de ar e obstrução das vias aéreas estão relacionados ao aumento da relação VR/CPT, indicando que o aparecimento de sintomas respiratórios pode estar associado ao tempo da doença. Ao comparar os testes de 1990 e 2000, os resultados demonstraram agravamento com o curso da mesma, conquanto os sintomas não estejam relacionados com a exposição ao tabagismo. Os resultados de Moura *et al.* [2] corroboram a teoria de que o tempo da AR pode causar complicações pulmonares.

Robles-Perez *et al.* [14] também observaram, em seu estudo, que a AR está associada a alterações na função pulmonar, levando ao aparecimento de doença pulmonar, principalmente bronquiectasia. As alterações respiratórias podem estar presentes desde o início da artrite reumatoide, mesmo que o paciente não apresente sintomas respiratórios. Assim, para controlar o fator de confundimento para tabagismo e medicamentoso, compararam os níveis sanguíneos de ACPA (*Anti-citrullinated peptide antibody*) e DLCO entre fumantes e não fumantes e entre os que usavam ou não o medicamento metotrexato e observaram que houve diferença apenas em relação à DLCO para os fumantes que obtiveram os menores valores. Outros achados deste estudo foram: o risco de apresentar doença pulmonar estava relacionado a níveis sanguíneos elevados de ACPA, assim como valores reduzidos de DLCO correlacionaram-se com maiores níveis de ACPA. No entanto, os autores relataram que o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda é desconhecido.

Um estudo que avaliou 189 pacientes japoneses diagnosticados com AR, submetidos ao teste de função pulmonar e tomografia computadorizada (TC), demonstrou que os sintomas respiratórios estão relacionados com anormalidades obstrutivas nas vias aéreas, mas que pacientes com pneumonia intersticial e TC de bronquiolite estão associadas com o uso do cigarro e a duração da doença. Entretanto, esses autores não consideraram tabagismo na exclusão dos pacientes, fator que pode causar confusão nos resultados da pesquisa, uma vez que o tabagismo, por si só, é capaz de desencadear complicações pulmonares. Assim, as complicações encontradas podem estar associadas ao tabaco e não diretamente com a AR [15].

Alamoudi e Attar [16] observaram em seu estudo que muitos pacientes com AR podem apresentar anormalidades respiratórias na ausência de sintomas respiratórios. As alterações pulmonares mais encontradas foram: pneumonia, seguida de bronquiectasia e doença pulmonar intersticial, diagnosticadas com base na alteração dos exames de espirometria, raio X e TC de tórax e na redução da DLco. Estes autores também não encontraram associação entre tabagismo e doença pulmonar. A presença de comorbidades e sexo masculino contribuíram significativamente para o desenvolvimento de manifestações pulmonares. Além disso, verificaram que os pacientes com AR que tiveram comprometimento pleuropulmonar apresentaram maior probabilidade de morrer em comparação com os que não possuíam.

Dentre os sinais e sintomas respiratórios mais prevalentes nos estudos, observam-se a presença de redução da DLco, relato de falta de ar, tosse, secreção brônquica e broncoespasmo [10,13,14,16]. Ao avaliar, especificamente, os testes de função pulmonar, foram encontrados tanto distúrbios restritivos [10,13,15] quanto obstrutivos [10,11].

A literatura aponta que o metotrexato é um medicamento comumente utilizado no tratamento de doenças reumáticas, como a AR, por reduzir a atividade da doença, morbidade e mortalidade [17]. No entanto, seu uso parece estar relacionado à indução de lesão pulmonar desencadeando complicações pulmonares e ao surgimento de doenças respiratórias, como pneumonite aguda, fibrose intersticial, distúrbios linfoproliferativos, dentre outras [17,18].

Parece que a manifestação extra-articular mais comum da AR são as alterações pulmonares que são diretamente responsáveis por 10 a 20% de toda mortalidade. Essas complicações pulmonares podem afetar o parênquima pulmonar, as vias aéreas e a pleura. Apesar de a doença pulmonar estar fortemente relacionada a AR, seja em função da toxicidade do fármaco utilizado para controle da AR e das infecções provocadas pela própria doença, as lesões pulmonares ainda são um achado frequente [19].

A maioria dos artigos atuais sobre as manifestações extra-articulares da AR não explica a gênese do distúrbio, mas avalia as disfunções que podem ocorrer relacionadas ao uso dos diversos fármacos disponíveis para o tratamento, não sendo possível a elucidação das alterações encontradas. Outra limitação desta pesquisa foi a qualidade metodológica variável dos estudos, pois nem todos os estudos abordaram o tabagismo como fator de confusão ou critério de exclusão e o uso de medicamento como causa da lesão pulmonar que ocorre na AR.

Além disso, os estudos apontam que a doença pulmonar intersticial associada a AR pode ser uma manifestação extra-articular comum. Para tanto, é necessário uma maior compreensão do processo da doença para melhorar a abordagem terapêutica da doença pulmonar intersticial da AR a fim reduzir a perda progressiva da função pulmonar e a severidade desta manifestação extra-articular [20-22].

## Conclusão

Os pacientes com artrite reumatoide possuem alteração na função pulmonar, concomitantes ou não com a presença de sintomas respiratórios, afetando principalmente as pequenas vias aéreas, não sendo possível compreender os mecanismos que desencadeiam essas modificações.

Devido à escassez de estudos relacionados ao tema, tornam-se necessárias novas pesquisas que testem a influência dos medicamentos, os testes de função pulmonar, tempo da doença e influência do tabagismo para elucidar essas alterações.

## Referências

1. Joshua V, Chatzidionisyou K, Catrina AI. Role of the lung in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2017;31:31-41.
2. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(5):679-94.
3. Goeldner I, Skare TL, Reason ITM, Utiyama SRR. Artrite reumatoide: uma visão atual. *Bras Patol Med Lab* 2011;47(5):495-503.
4. Anić B, Mayer M. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 2014;61(2):19-23.
5. Martinez JAB. Comprometimento pulmonar na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(4):297-8.
6. Pappas DA, Giles JT, Connors G, Lechtzin N, Bathon JM, Danoff SK. Respiratory symptoms and disease characteristics as predictors of pulmonary function abnormalities in patients with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R104.
7. Skare TL, Nakano I, Escuissiato DL, Batistetti R, Rodrigues TO, Silva MB. Alterações de tomografia pulmonar de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide e suas associações com variáveis clínicas, demográficas, sorológicas e terapêuticas. *Rev Bras Reumatol* 2011;54(4):331-7.
8. West JB. *Fisiologia respiratória princípios básicos*. 9a ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
9. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Welch V, Losos M, Tugwell P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa, Canada: Ottawa Health Research Institute; 2011.
10. Avnon LS, Manzur F, Bolotin A, Heimer D, Flusser D, Buskila D et al. Pulmonary functions testing in patients rheumatoid arthritis with. *Isr Med Assoc J* 2009;11(2):83-7.
11. Fredj HB, Saad HB, Mhaouech N, Bouajina I, Tabka Z, Roabt S. Pulmonary function in case of rheumatoid arthritis at a Tunisian population. *Tunis Med* 2013;91(4):248-53.
12. Noor NM, Shahrir MSM, Shahid MS, Manap RA, Azura AMS, Shah SA. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis* 2009;12(2):136-44.
13. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest* 2003;124(4):1224-31.
14. Robles-Perez A, Luburich P, Rodriguez-Sanchon B, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M et al. Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis. *Chronic Respir Dis* 2016;13(1):75-81.
15. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;21(2):164-73.
16. Alamoudi OSB, Attar SM. Pleuropulmonary manifestation in patients with rheumatoid arthritis in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med* 2017;12(4):266-71.
17. Conway R, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2017;59(1):33-46.
18. Thaniyan A, Ayman FFA, Mirghani HO, Al-Sayed BA, Merghani TH. Histopathological features of methotrexate induced pulmonary lesions in rheumatoid arthritis Patients: A Systematic Review of Case Reports. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5(2):266-70.
19. Das S, Padhan P. An Overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(3):81-6.
20. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013;7(5):97-100.

21. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):542-9.
22. Atzeni F, Boiardi G, Salli S, Benucci H, Sarzi-Puttini P. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(7):649-57.