



Avaliação de fatores de risco em pacientes com doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide

Carolina Rossetti Severo¹ , Carolina Chomiski¹ , Marina Borba do Valle¹ , Dante Luiz Escussato¹ , Eduardo dos Santos Paiva¹ , Karin Mueller Storrer¹ 

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Recebido: 08 maio 2022.

Aprovado: 21 agosto 2022.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (PR), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco para doença pulmonar intersticial (DPI) em pacientes com artrite reumatoide (AR), bem como a associação com uso de metotrexate e com a atividade da doença articular. **Métodos:** Estudo retrospectivo, transversal, realizado entre março e dezembro de 2019 em um centro de saúde terciário, no seguimento de pacientes com AR submetidos a provas de função pulmonar (PFP) e tomografia computadorizada de tórax. Avaliamos as características tomográficas, como a presença de DPI e sua extensão, bem como a atividade da doença articular. Medidas funcionais, como capacidade vital forçada (CVF) e a medida de difusão de monóxido de carbono (DCO) também foram avaliadas. Em seguida, aplicou-se uma análise de regressão logística multivariada para identificar os fatores de risco associados à DPI. **Resultados:** Foram avaliados 1.233 pacientes, dos quais 134 foram elegíveis para este estudo. A maioria era do sexo feminino (89,6%), com idade média de 61 anos e fator reumatoide positivo (86,2%). A DPI associada à AR (DPI-AR) foi detectada em 49 pacientes (36,6%). Encontramos associação de DPI-AR com idade \geq 62 anos, sexo masculino, história de tabagismo, crepitações finas na ausculta pulmonar e diminuição da DCO. Idade \geq 62 anos e atividade articular moderada ou alta da AR foram fatores independentes associados à DPI-AR, com odds ratio de 4,36 e 3,03, respectivamente. O uso de metotrexato não foi associado à maior prevalência de DPI. **Conclusão:** A idade e a atividade da doença da AR são importantes fatores de risco associados à DPI-AR. O metotrexato não foi associado ao desenvolvimento de DPI-AR no presente estudo.

Descritores: Artrite reumatoide; Doença pulmonar intersticial; Doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica crônica, com prevalência que varia de 0,3% a 1% da população, com maior incidência em mulheres com idade entre 30 e 50 anos.⁽¹⁾

Embora as manifestações articulares sejam mais prevalentes, manifestações extra-articulares da AR podem ocorrer em cerca de 40% dos pacientes, sendo o mais comum nódulos reumatoides, síndrome de Sjögren secundária e doença pulmonar.⁽²⁾

A associação de doença pulmonar com AR foi descrita pela primeira vez em 1948.⁽³⁾ Desde então, uma ampla gama de acometimento pulmonar por esta doença tem sido bem descrita, como pleurisia/derrame pleural, nódulos reumatoides, síndrome de Caplan, hipertensão pulmonar, bronquiolite, bronquiectasias e doença pulmonar intersticial (DPI).^(4,5)

A DPI é uma forma importante de doença pulmonar relacionada à AR.^(5,6) Em estudos com tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, sua

prevalência varia de 28% a 58%,⁽⁶⁻⁸⁾ mas estima-se que apenas 5% a 10% sejam clinicamente relevantes.^(9,10)

Este estudo tem como objetivo avaliar os fatores de risco para DPI em pacientes com AR em acompanhamento ambulatorial em um serviço terciário de saúde, bem como avaliar a associação da DPI com o uso de metotrexato e a atividade da doença articular.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, que incluiu pacientes com idade \geq 18 anos, em acompanhamento por AR em ambulatório de um serviço terciário de saúde no Brasil, de março a dezembro de 2019, que realizaram provas de função pulmonar (PFPs) e TCAR de tórax por qualquer motivo.

Pacientes com sobreposição de outra colagenose ou doença pulmonar, submetidos à radioterapia com potencial para lesão pulmonar induzida por radiação ou procedimentos de ressecção pulmonar, foram excluídos.

Endereço para correspondência:

Carolina Rossetti Severo. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Rua General Carneiro, 181, CEP 80060-150, Curitiba, PR, Brasil.
Tel.: +55 41 99105-1832. E-mail: carolina_severo@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Todos os pacientes foram diagnosticados com AR por um reumatologista, de acordo com critérios diagnósticos específicos.^(11,12)

Os dados de atividade da doença articular foram coletados de prontuários médicos e foi considerada a última medida antes da tomografia computadorizada. Foram utilizados os seguintes instrumentos validados: o *Disease Activity Score-28* para AR (DAS-28) com proteína C reativa (DAS28-PCR), o DAS-28 com velocidade de hemossedimentação (DAS28-VHS) e o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Para a análise, estratificamos os pacientes em dois grupos: atividade baixa/remissão e atividade moderada/alta. Escolhemos esse sistema de estratificação com base no fato de que baixa atividade de doença articular ou remissão são recomendadas como alvos de tratamento na prática clínica.^(13,14)

Sintomas respiratórios como tosse, expectoração e grau de dispneia pela escala *Medical Research Council* modificada (mMRC), bem como dados do exame físico (baqueteamento digital, crepitações finas, saturação periférica de oxigênio em repouso), uso de medicamentos para tratamento atual da AR, o uso prévio de metotrexato em qualquer momento (duração em anos e dose máxima utilizada), dosagem de fator reumatoide (FR) e antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP).

As imagens de TCAR foram avaliadas de forma independente, em ordem aleatória, por dois radiologistas de tórax. Diante da divergência na interpretação dos resultados, a decisão final foi alcançada por consenso de ambos os radiologistas. A concordância interobservador entre os radiologistas não foi calculada. Os achados da TCAR foram categorizados em DPI ausente, limitada ou extensa, de acordo com a extensão do acometimento em cinco níveis e algoritmo de classificação proposto por Goh et al.⁽¹⁵⁾ As tomografias com mais de 20% de envolvimento foram categorizadas como DPI extensa, e as com qualquer alteração intersticial com menos de 20% foram caracterizadas como DPI limitada.

Medidas de função pulmonar, como capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), relação VEF1/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, também foram avaliadas a medida de difusão do monóxido de carbono (DCO) e a relação da DCO/volume alveolar (DCO/VA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com os softwares Excel® e SPSS Statistics v. 22.0.

Os resultados da variável quantitativa foram descritos em média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram descritas em frequência e percentual. A curva ROC foi ajustada para avaliar a existência de pontos de corte para idade relacionada à DPI (sim ou não) (≥ 62 anos, $p = 0,013$, especificidade 56,3% e

sensibilidade 69,7%). Para a comparação das três avaliações da extensão da doença (ausente, limitada ou extensa) com as variáveis quantitativas, foram aplicados o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e o teste post-hoc de Dunn. As comparações da avaliação da extensão da doença (limitada ou extensa) foram feitas com o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Quanto às variáveis categóricas, a comparação foi feita com o teste do qui-quadrado. Um modelo multivariado foi ajustado para incluir sexo, crepitações finas, idade e DCO como variáveis explicativas (aquelas que apresentaram $p < 0,05$ na análise univariada), para avaliar o controle da atividade da doença articular, as variáveis foram ambas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) e clinicamente relevantes.

Modelos de regressão logística foram ajustados para análise univariada e multivariada dos fatores associados à DPI. O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância estatística das variáveis e a medida de associação estimada foi calculada por uma razão de chances com intervalos de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

RESULTADOS

Entre os 1.233 pacientes atendidos de março a dezembro de 2019, 1.052 não foram elegíveis para este estudo por dados insuficientes de TCAR e/ou PFPs, não preencherem critérios para o diagnóstico de AR, dados conflitantes ou indisponíveis (Figura 1). Outros 47 pacientes foram excluídos do estudo devido aos seguintes critérios de exclusão: presença de outra doença pulmonar, presença de doença do colágeno sobreposta, história de radioterapia com potencial para lesão pulmonar induzida por radiação ou história de ressecção pulmonar. Assim, 134 pacientes foram incluídos no presente estudo.

Os participantes eram predominantemente do sexo feminino (89,6%), com média de idade de 61 anos. A maioria dos pacientes não tinha histórico de tabagismo (53%) e, entre os fumantes, a quantidade média foi de 22,8 maços-ano. A maioria dos pacientes apresentou FR positivo (86,2%), o anti-CCP foi coletado em apenas 18 participantes (o anti-CCP não é um exame facilmente disponível em nosso sistema público de saúde) (Tabela 1).

Quase todos os pacientes tinham história de uso prévio de metotrexato ou estavam em uso no momento da análise (93,2%).

Em relação às escalas de atividade articular (DAS28-PCR, DAS28-VHS ou CDAI), os pacientes foram estratificados de acordo com os diferentes níveis de atividade da doença. Alguns apresentaram discrepâncias entre as escalas no momento da avaliação, porém mais de 50% da amostra foi categorizada como em remissão ou com baixa atividade, independente da escala analisada. Além disso, o CDAI foi o escore de atividade da doença mais utilizado em nosso estudo, portanto, usamos essa ferramenta para estratificar

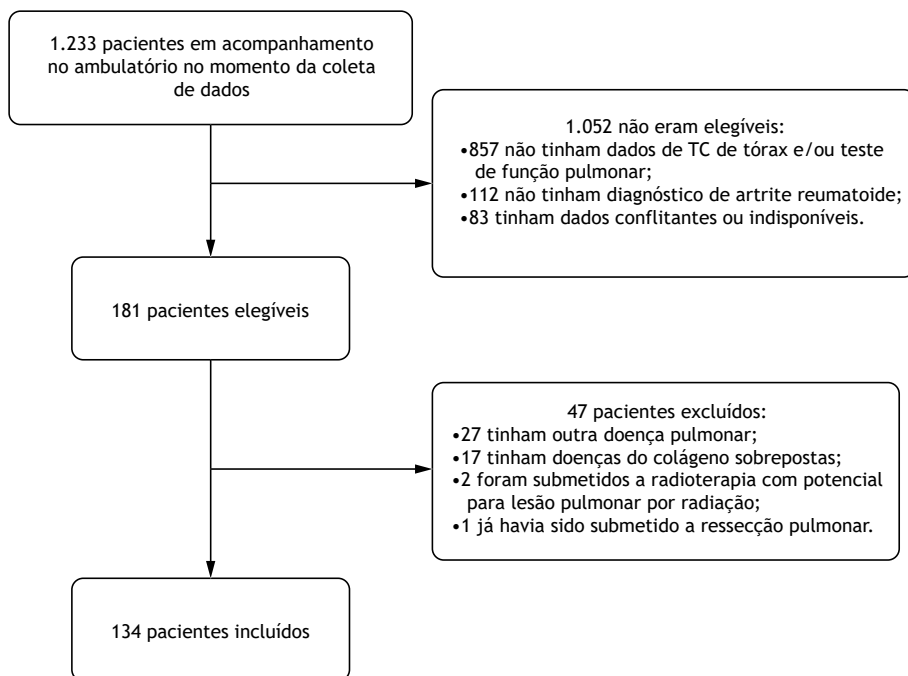


Figura 1. Design de estudo.

os pacientes com atividade da doença moderada/alta para a análise univariada.

DPI-AR esteve presente em 49 pacientes (36,6%), 24,6% foram considerados como doença de extensão limitada e 11,9% como doença extensa. Comparando pacientes com e sem DPI, idade ≥ 62 anos, história de tabagismo e presença de crepitações finas foram fatores independentes para DPI-AR. Embora a maioria dos pacientes apresentasse função pulmonar preservada, os valores de DCO foram notavelmente maiores entre aqueles sem DPI (Tabela 2).

A idade de 62 anos foi utilizada por ser o ponto de corte com significância estatística indicado pela análise da curva ROC ($p = 0,013$) e teve 69,7% de sensibilidade. A análise multivariada demonstrou que ter idade ≥ 62 anos e apresentar atividade de doença moderada/alta (em qualquer um dos escores) foram fatores independentes para DPI-AR com odds ratio de 4,36 e 3,03, respectivamente (Tabela 3).

Em relação aos pacientes tratados com metotrexato ($n = 124$), não houve associação de tratamento prévio com metotrexato e presença de DPI ($p = 0,219$). Além disso, quando avaliada a extensão da DPI, 9,7% dos pacientes com história de uso de metotrexato apresentaram doença extensa e 65,3% ausência de DPI ($p = 0,008$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo indica que idade ≥ 62 anos, sexo masculino, história de tabagismo e crepitações finas

são fatores de risco associados à DPI-AR (presentes em 36,6% da amostra). Valores mais elevados de DCO estão inversamente associados com DPI-AR.

A avaliação dos fatores de risco é de extrema importância para a DPI-AR, não apenas por sua relevante prevalência, mas também pelo impacto do diagnóstico tanto nas opções de tratamento quanto na mortalidade.^(9,10,16) Embora a AR seja mais comum no sexo feminino, o sexo masculino é considerado um fator de risco para DPI-AR. Essa associação foi encontrada neste estudo e já havia sido demonstrada por outros autores.^(10,16,17)

A presença de autoanticorpos relacionados à AR, especialmente em títulos elevados, tem sido sugerida como um fator de risco para DPI-AR.^(2,10,17-19) Kelly et al. demonstraram que títulos elevados de anti-CCP estão fortemente associados com DPI-AR.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo, não foi encontrada associação positiva entre FR ou anti-CCP positivos e DPI-AR; no entanto, diferentes métodos foram utilizados para a dosagem de FR, o que pode ter contribuído para criar um viés. Além disso, apenas um pequeno número de pacientes realizou anti-CCP, o que também pode ter influenciado os resultados aqui encontrados. Dito isso, uma meta-análise publicada recentemente mostrou que pacientes com FR ou anti-CCP positivos têm maior risco de desenvolver DPI-AR, mas a análise de subgrupos por região indicou que, embora pacientes da Ásia, África e Europa com anti-CCP positivo tenham apresentado maior risco de DPI-AR, não foi estatisticamente significativo para a população americana, com dois

Tabela 1. Características da população de linha de base.

Características clínico-epidemiológicas [n = 134]	
Sexo feminino, n (%)	120 (89,6)
Idade em anos, média ± desvio-padrão	61 ± 11
História de tabagismo atual ou anterior, n (%) [n = 132]	62 (47)
Duração da doença em anos, média ± desvio-padrão	13 ± 9
Fator reumatoide positivo, n (%) [n = 130]	112 (86,2)
Presença de sintomas respiratórios, n (%) [n = 133]	106 (79,7)
Atividade da doença articular DAS28-PCR [n = 105]	
Remissão, n (%)	51 (48,6)
Baixa atividade, n (%)	16 (15,2)
Moderada atividade, n (%)	31 (29,5)
Alta atividade, n (%)	7 (6,7)
Atividade da doença articular DAS28-VHS [n = 99]	
Remissão, n (%)	28 (28,3)
Baixa atividade, n (%)	22 (22,2)
Moderada atividade, n (%)	36 (36,4)
Alta atividade, n (%)	13 (13,1)
Atividade da doença articular CDAI [n = 115]	
Remissão, n (%)	12 (10,4)
Baixa atividade, n (%)	53 (46,1)
Moderada atividade, n (%)	34 (29,6)
Alta atividade, n (%)	16 (13,9)
Características funcionais pulmonares [n = 134]	
CVF absoluto, média ± desvio-padrão	2,99 ± 0,99
CVF relativa, média ± desvio-padrão	98,2 ± 22
DCO absoluto, média ± desvio-padrão [n = 121]	19,9 ± 5,34
DCO relativo, média ± desvio-padrão [n = 121]	96,4 ± 27,9
Extensão tomográfica [n = 134]	
Ausente, n (%)	85 (63,4)
Limitada, n (%)	33 (24,6)
Extensa, n (%)	16 (11,9)

CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; CVF: capacidade vital forçada; DAS28-PCR: Escore de atividade de doença-28 para AR (DAS-28) com proteína C reativa; DAS28-VHS: Escore de atividade de doença-28 para AR (DAS-28) com velocidade de hemossedimentação; DCO: Difusão de monóxido de carbono.

Tabela 2. Características dos pacientes com artrite reumatoide (AR) estratificada por presença e ausência de doença pulmonar intersticial (DPI).

	n = 134	DPI-AR ausente	AR-DPI presente	p
Idade ≥ 62 anos	67	32 (47,8%)	35 (52,2%)	<0,001
Sexo masculino	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0,008
Histórico de tabagismo	45	22 (48,9%)	23 (51,1%)	0,024
Presença de sintomas respiratórios	106	67 (63,2%)	39 (36,8%)	0,738
Presença de crepitações finas	26	9 (34,6%)	17 (65,4%)	0,001
Tratamento prévio com metotrexato	124	81 (65,3%)	43 (34,7%)	0,219
Atividade de doença moderada/alta	50	29 (58%)	21 (42%)	0,075
Fator reumatoide positivo	112	68 (60,7%)	44 (39,3%)	0,172
CVF (%) média ± desvio-padrão	134	100,8 ± 19,6	93,7 ± 25,2	0,073
DCO (%) média ± desvio-padrão	121	101,5 ± 26,6	87,6 ± 28,2	0,010

CVF: capacidade vital forçada; DCO: difusão de monóxido de carbono; DPI-AR: doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide.

estudos dos Estados Unidos e um estudo do México incluídos nessa análise.⁽¹⁹⁾ Isso permite questionar se a população americana tem um padrão diferente.

Apesar de os sintomas respiratórios não terem sido associados à presença de doença intersticial na amostra

estudada, um terço dos pacientes assintomáticos apresentavam DPI na TCAR. Um estudo de coorte espanhol teve resultado semelhante, pois 33,7% dos 90 pacientes com DPI-AR eram assintomáticos.⁽¹⁸⁾ Isso sugere que a presença de sintomas não deve

Tabela 3. Análise multivariada.

	p	OR	IC95%
Idade ≥ 62 anos	0,005	4,36	1,57 - 12,09
Sexo masculino	0,215	3,29	0,50 - 21,7
Presença de estertores finos	0,774	1,22	0,32 - 4,58
DCO absoluto	0,235	0,94	0,86 - 1,04
Atividade de doença moderada/alta	0,027	3,03	1,14 - 8,09

DCO: difusão de monóxido de carbono.

Tabela 4. Associação de tratamento prévio com metotrexato com extensão tomográfica de doença pulmonar intersticial.

		Extensão tomográfica			p
		Ausente	Limitada	Extensiva	
Tratamento prévio com metotrexato	Não	4 (44,4%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	0,008
	Sim	81 (65,3%)	31 (25%)	12 (9,7%)	

ser usada isoladamente para determinar a presença de DPI em pacientes com AR.

Crepitações finas na ausculta pulmonar foram associadas ao diagnóstico de DPI-AR, demonstrando que uma ausculta pulmonar cuidadosa deve ser realizada em todos os pacientes com AR, independentemente de suas queixas relacionadas aos sintomas respiratórios. É um exame de baixo custo e sem contraindicações que pode contribuir para um diagnóstico precoce. Estudo prospectivo cego com amostra de 148 pacientes mostrou correlação entre crepitações finas bilaterais e presença de DPI fibrótica. Esse tipo de anormalidade na ausculta foi o fator preditivo mais relacionado ao padrão usual de pneumonia intersticial (PIU) na TCAR, que é o padrão tomográfico mais frequente observado em pacientes com DPI-AR.⁽²⁰⁾ Estudos com estetoscópios digitais e análise sonora de estertores em velcro mostraram que essa nova tecnologia tem melhor precisão se comparada à ausculta tradicional, apresentando precisão de 84% a 90% contra 60% a 70%, respectivamente.^(21,22)

Na análise multivariada, atividade moderada ou alta da doença articular foram considerados fatores independentes associados à DPI-AR, com odds ratio de 3,03. Isso sugere a importância de controlar a inflamação sistêmica para a prevenção do desenvolvimento de DPI-AR. Isso já foi sugerido em um estudo de coorte prospectivo com 1.419 pacientes, que mostrou que a atividade articular na AR está associada a um maior risco de desenvolver DPI.⁽²³⁾ Outros estudos demonstram que o escore CDAI também está associado à atividade de DPI.^(24,25)

Em nosso estudo, a média da DCO foi normal no grupo DPI-AR, porém foi consideravelmente menor do que no grupo sem DPI-AR. Apesar de vários pontos de corte já terem sido propostos na literatura para facilitar

o rastreamento de DPI, não há consenso,^(21,26,27) e mesmo com um ponto de corte de DCO baixo (47%), a acurácia e sensibilidade foram baixas (54,9% e 30,8%, respectivamente).⁽²¹⁾

A grande maioria dos pacientes do presente estudo foi tratada com metotrexato em algum momento; Vale ressaltar que 65% destes pacientes não tinham DPI e a DPI extensa esteve presente apenas em 9,7% dos casos, sugerindo um fator de proteção. Embora o metotrexato tenha sido historicamente considerado um fator causal de DPI, evidências recentes corroboram os achados do nosso estudo.^(17,28-30)

Os resultados aqui apresentados devem ser interpretados considerando algumas limitações. A natureza retrospectiva do desenho da pesquisa é uma grande limitação do nosso estudo. Além disso, o estudo foi realizado em um único centro e, por ser um perfil de saúde pública, alguns dados estavam incompletos, como o anti-CCP. No entanto, a maioria dos dados encontrados está de acordo com a literatura, fato que corrobora a relevância deste estudo.

Em conclusão, a idade e a atividade da doença da AR foram fatores de risco importantes associados à DPI-AR. O uso de metotrexato não foi associado ao desenvolvimento de DPI-AR no presente estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CRS: investigação, coleta de dados, análise formal, visualização e redação do texto original. CC: investigação e análise formal. MBV: investigação e coleta de dados. DLE e ESP: investigação, análise formal e redação do manuscrito revisado. KMS: conceituação, investigação, análise formal, visualização e redação do manuscrito revisado. Todos os autores contribuíram para a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.08.006>. PMID:17045630.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel ES, Matteson ES. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.8.722>. PMID:12860726.

3. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *BMJ*. 1948;2(4583):816-20. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816>. PMID:18890308.
4. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*. 1994;193(2):375-82. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.193.2.7972746>. PMID:7972746.
5. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):667-85, viii. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70109-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70109-X). PMID:9917959.
6. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020;6(4):337-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s40674-020-00160-z>. PMID:33282632.
7. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):528-35. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9609016>. PMID: 9279235.
8. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):817-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3561-5>. PMID:28191607.
9. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):217-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1492-5>. PMID:20503061.
10. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-82. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu1165>. PMID:24758887.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>. PMID:20872595.
12. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540-55. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24042>. PMID:31709779.
13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39480>. PMID:26545940.
14. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>. PMID:25969430.
15. Goh NSL, Desai SR, Veeraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC>. PMID:18369202.
16. 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 - A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-91. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>. PMID:20155830.
17. Kiely P, Busby AD, Nikiforou 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;9(5):e028466. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466>. PMID:31061059.</jrn>
18. Bonilla Hernán MG, Gómez-Carrera L, Fernández-Velilla Peña M, Álvarez-Sala Walther R, Balsa A. Prevalence and clinical characteristics of symptomatic diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(5):281-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceeng.2021.01.011>. PMID:34583914.
19. Xie S, Li S, Chen B, Zhu Q, Xu L, Li F. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4533-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05808-2>. PMID:34189672.
20. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S, Cerri S, Dimitrov B, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):103. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0670-0>. PMID:29914454.
21. Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Venerito V, Fedele AL, Trevisani M, et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the InSPIRAte validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):111. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0875-x>. PMID:31221137.
22. Pancaldi F, Sebastiani M, Cassone G, Luppi F, Cerri S, Della Casa G, et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis. *Comput Biol Med*. 2018;96:91-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.03.006>. PMID:29550468.
23. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1472-82. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40904>. PMID:30951251.
24. Rojas-Serrano J, Mejía M, Rivera-Matias P, Herrera-Bringas D, Pérez-Román D, Pérez-Dorame R, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): a possible association between disease activity and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1741-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-06040-8>. PMID:35112192.
25. Pérez-Dórane R, Mejía M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):12-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.007>. PMID:24913966.
26. Wang T, Zheng XJ, Liang BM, Liang ZA. Clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2015;5(1):14897. <http://dx.doi.org/10.1038/srep14897>. PMID:26443305.
27. Yilmazer B, Gümüştaş S, Coşan F, İnan N, Ensaroğlu F, Erbağ G, et al. High-resolution computed tomography and rheumatoid arthritis: semi-quantitative evaluation of lung damage and its correlation with clinical and functional abnormalities. *Radiol Med (Torino)*. 2016;121(3):181-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-015-0590-5>. PMID:26493688.
28. Carrasco Cubero C, Chamizo Carmona E, Vela Casasempere P. Systematic review of the impact of drugs on diffuse interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(9):504-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.015>. PMID:34756311.
29. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology*. 2021;60(1):346-52. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa327>. PMID:32780828.
30. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>. PMID:32646919.