



## Heterogeneidade na doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide: hora de separar?

Leticia Kawano-Dourado<sup>1,2,3</sup>, Karina Bonfiglioli<sup>4</sup>

A doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide (DPI-AR) é a segunda principal causa de morte em pacientes com AR; a taxa de mortalidade em 5 anos é de 35%.<sup>(1)</sup> A prevalência de DPI-AR varia muito (de 1% a 30%), dependendo das características dos pacientes com AR e de como a AR é definida.<sup>(1,2)</sup> A DPI-AR tem um espectro de manifestações que vão desde inflamação (dano alveolar difuso agudo, pneumonia em organização ou pneumonia intersticial não específica) até fibrose, que se manifesta mais comumente em forma de pneumonia intersticial usual (PIU). Curiosamente, as evidências acumuladas até aqui sugerem que PIU-AR distingue uma subpopulação de pacientes com AR nos quais os fatores de risco, o prognóstico e possivelmente a resposta ao tratamento podem ser diferentes dos observados em pacientes com DPI-AR não PIU.

A PIU-AR apresenta relação com o polimorfismo rs35705950 do promotor do gene *MUC5B*, o mesmo (e maior) fator de risco genético de fibrose pulmonar idiopática; a DPI-AR não PIU, por sua vez, não apresenta relação com esse polimorfismo.<sup>(3)</sup> O perfil molecular associado à PIU-AR também é diferente daquele associado à DPI-AR não PIU, o que significa expressão proteica diferente, provavelmente em virtude de diferentes vias patogênicas.<sup>(4)</sup> De modo semelhante, estabeleceu-se uma relação entre a atividade da doença articular e a incidência de DPI-AR não PIU; entretanto, ainda não se sabe se a atividade da doença articular apresenta relação com a PIU-AR.<sup>(5)</sup>

Os estudos sobre a DPI-AR diferem entre si no que diz respeito à proporção de pacientes com PIU-AR em comparação com a de pacientes com DPI-AR não PIU, o que pode explicar, pelo menos parcialmente, os achados divergentes.

Neste número do JBP, Rosseti-Severo et al. relatam os fatores de risco de DPI-AR em um estudo realizado em um único centro.<sup>(6)</sup> Dos 134 pacientes com AR

submetidos a TCAR de tórax e prova de função pulmonar, 36% apresentavam DPI-AR, a qual se relacionou com idade > 62 anos e atividade da doença articular de moderada a alta.<sup>(6)</sup> A DPI-AR não foi classificada em PIU-AR e DPI-AR não PIU.<sup>(6)</sup> Curiosamente, os achados de Rosseti-Severo et al.<sup>(6)</sup> são consistentes com os de estudos anteriores.<sup>(5,7)</sup> Por exemplo, em um estudo realizado por Sparks et al., mais de 80% da população do estudo foi composta por mulheres, e a pneumonia intersticial não específica correspondeu a mais de 80% do subfenótipo DPI-AR.<sup>(8)</sup> No estudo de Rosseti-Severo et al., 89% da população do estudo foi composta por mulheres.<sup>(6)</sup> Portanto, podemos especular que a maioria dos pacientes apresentava DPI-AR não PIU.

É importante mencionar que o grupo controle no estudo de Rosseti-Severo et al.<sup>(6)</sup> foi composto por pacientes com AR sem DPI, o que significa que o grupo controle provavelmente incluiu pacientes com doença das vias aéreas associada à AR. É possível que isso explique o motivo pelo qual fatores de risco como tabagismo e presença de anticorpos da doença não se relacionaram com a DPI-AR no estudo.<sup>(6)</sup>

As evidências acumuladas até o momento sugerem que PIU-AR é significativamente diferente de DPI-AR não PIU. Portanto, deve-se ter isso em mente ao investigar os fatores de risco de doença incidente, a progressão da doença e a resposta ao tratamento. O relato sistemático da proporção de pacientes com PIU-AR em estudos sobre DPI-AR é um grande começo. No entanto, não podemos nos esquecer de que essa separação (subfenotipagem) pode ainda não ser suficiente para esclarecer a DPI-AR completamente.

“Você só encontra aquilo que está procurando”.

Mary Leakey

### REFERÊNCIAS

1. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality [published correction appears in J Rheumatol. 2019 Feb;46(2):218]. J Rheumatol. 2019;46(4):360-369. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171315>
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1700-1706. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211138>
3. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2018;379(23):2209-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801562>
4. Kass DJ, Nouraei M, Glassberg MK, Ramreddy N, Fernandez K, Harlow L, et al. Comparative Profiling of Serum Protein Biomarkers in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis [published correction appears in Arthritis Rheumatol.

1. HCOR Research Institute, Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil.

2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, Oslo, Norway.

4. Divisão de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

- 2020 Apr;72(4):597]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):409-419. <https://doi.org/10.1002/art.41123>
5. 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):1472-1482. <https://doi.org/10.1002/art.40904>
  6. Rosseti-Severo C, Chomiski C, Borba do Valle M, Escuissato D, Paiva E, Storrer K. Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Bras Pneumol.* 2022;48(6):e20220145.
  7. Restrepo JF, del Rincón I, Batafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(9):1529-1536. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8>
  8. Esposito AJ, Sparks JA, Gill RR, Hatabu H, Schmidlin EJ, Hota PV, et al. Screening for preclinical parenchymal lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3234-3245. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab891>