

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
SAÚDE DO ADULTO

ANA LUISA BAGNO DE ALMEIDA

AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DE RASTREIO DA DOENÇA PULMONAR
INTERSTICIAL PRÉ-CLÍNICA
EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

BELO HORIZONTE

2024

ANA LUISA BAGNO DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DE RASTREIO DA DOENÇA PULMONAR
INTERSTICIAL PRÉ-CLÍNICA
EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Viana Mancuzo

Coorientadora: Dra. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

BELO HORIZONTE

2024

Almeida, Ana Luisa Bagno de.
AL447a Avaliação dos métodos de rastreio da Doença Pulmonar Intersticial
pré-clínica em pacientes com artrite reumatóide [recurso eletrônico] / Ana
Luisa Bagno de Almeida. - - Belo Horizonte: 2024.
108f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientadora: Eliane Viana Mancuzo.
Coorientadora: Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Artrite Reumatóide. 2. Doenças Pulmonares Intersticiais. 3. Teste de
Caminhada. 4. Programas de Rastreamento. 5. Dissertação Acadêmica. I.
Mancuzo, Eliane Viana. II. Guimarães, Maria Fernanda Brandão de
Resende. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina. IV. Título.

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria da Silveira Caires Lima CRB-6/1707



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 8h00min do dia dezesseis de agosto de dois mil e vinte e quatro, pela plataforma Lifesize, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de ANA LUÍSA BAGNO DE ALMEIDA, número de registro 2022686068, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora **Profa. Eliane Viana Mancuzo**, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Profa. Eliane Viana Mancuzo (UFMG) - ORIENTADORA**, **Profa. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães (HC-UFMG) - COORIENTADORA**, **Profa. Gilda Aparecida Ferreira (UFMG)**, **Profa. Valeria Maria Augusto (UFMG)** e **Profa. Lícia Maria Henrique da Mota (UNB)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: "AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DE RASTREIO NA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL PRÉ-CLÍNICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 16 de agosto de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães**, **Usuário Externo**, em 22/08/2024, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilda Aparecida Ferreira**, **Professora do Magistério Superior**, em 22/08/2024, às 21:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo**, **Professora do Magistério Superior**, em 22/08/2024, às 22:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Valeria Maria Augusto**, **Membro de comissão**, em 01/09/2024, às 00:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lícia Maria Henrique da Mota**, **Usuária Externa**, em 11/09/2024, às 12:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3429418** e o código CRC **F2E66F83**.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram
a perseguir meus sonhos, e ao meu marido,
que esteve comigo em todos os momentos desta jornada

AGRADECIMENTOS

Ao pensar a quantas mãos este trabalho foi feito, percebo que não existe pesquisa sem colaboração. Nestes últimos dois anos, a ajuda foi sempre proporcional aos planos de enriquecer este projeto, e por isso, muito tenho a agradecer. Porém, mesmo com uma longa lista, o primeiro agradecimento somente poderia ser destinado a eles, aos pacientes. Sem eles nada disso seria possível. Obrigada por confiarem em nós e acreditarem na ciência.

Para mim, entrar na pós-graduação sempre foi um objetivo. Quando chegou o momento, a pessoa que me auxiliaria neste processo não poderia ter sido outra dentro da reumatologia senão minha coorientadora, Dra. Maria Fernanda Brandão. A ela, uma imensa gratidão; por acreditar em meu potencial, pelas oportunidades oferecidas, por me mostrar os caminhos e caminhar ao meu lado. Gratidão também a minha orientadora, Professora Eliana Mancuzo. Um exemplo para nós da UFMG, de pesquisadora, médica, professora e ser humano. Sem medir esforços, conseguiu todo o apoio que necessitamos e me guiou com leveza durante todo o curso. Obrigada por me aceitar em seu projeto e fazer este sonho se tornar realidade. Trabalhar com vocês é, e sempre será, motivo de muito orgulho para mim.

Não poderia deixar de agradecer também à Patrícia Toledo, mestranda que dividiu as primeiras fases (e mais árduas) deste projeto comigo, e a Mariana Drummond, atual residente da reumatologia, que tem sido meu apoio nos ambulatórios de artrite reumatoide. O cuidado ético com os participantes da pesquisa é um desafio que vocês superaram com maestria.

Gostaria de agradecer também as equipes do Centro de Pesquisas, do Laboratório de Função Pulmonar e da Radiologia do HC/UFMG/EBSERH por receber nossos pacientes

e responder às nossas demandas sempre que necessitamos. Ao Laboratório de Nefropatologia da Faculdade de Medicina da UFMG, em especial a Professora Ana Cristina Simões e seu aluno, Pedro, por abrir as portas para nosso projeto e me ensinar os detalhes sobre o trabalho de bancada.

Aos membros da minha banca de qualificação, Professora Gilda Aparecida Ferreira e Dra. Camila Farnese pela colaboração e comentários enriquecedores que contribuíram para melhoria do trabalho final. Ao departamento de reumatologia do HC/UFMG/EBSERH e todos os preceptores e professores que me inspiraram e me incentivaram a seguir no caminho acadêmico.

À Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo apoio financeiro, que nos permitirá dar seguimento a este projeto.

Aos meus pais, Ricardo e Alessandra, por todo apoio incondicional ao longo dessa jornada, que se iniciou há mais de quinze anos, quando saí de casa para fazer ensino médio. Sem vocês não teria chegado até aqui. E especialmente à minha mãe, Alessandra, que é minha inspiração de vida e de resiliência, por sempre ter me mostrado que o estudo e a dedicação eram os melhores caminhos para atingir meus objetivos. Amo vocês.

À minha família e amigos, fonte de apoio, por toda torcida e compreensão nos momentos de ausência.

E em especial, gostaria de agradecer ao meu marido, Pedro Henrique, que há doze anos me incentiva e me apoia. Que em muitos momentos foi minha fonte de força e me ajudou a não desistir, deixando a rotina mais leve mesmo quando a sobrecarga de trabalho e a distância se faziam presentes. Obrigada por acreditar em mim e compartilhar do meu propósito de vida. Eu amo você.

A todos vocês, que fizeram parte deste capítulo da minha história, eis a minha dissertação.

“O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre a mais, no meio da alegria, e inda mais alegre ainda no meio da tristeza! A vida inventa! ... A gente principia as coisas, no não saber por que, e desde aí perde o poder de continuação porque a vida é mutirão de todos, por todos remexida e temperada. O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas, mas que elas vão sempre mudando.”

Trecho do livro *O Grande Sertão Veredas*,

Guimarães Rosa, 1956

RESUMO

Introdução: O diagnóstico precoce da doença pulmonar intersticial relacionada a artrite reumatoide (DPI-AR) ainda é um desafio na prática clínica. As recomendações atuais em relação ao rastreio de pacientes com doença pré-clínica são baseadas apenas em evidências com níveis baixos ou muito baixos de certeza. Sabendo disso, a individualização das indicações de rastreio feita a partir de parâmetros mensuráveis é uma necessidade ainda não atingida sobre o assunto que merece ser mais estudada. **Objetivos:** Avaliar a associação entre os métodos de rastreio de doença pulmonar intersticial (DPI), incluindo os níveis séricos de Krebs von den Lungen-6 (KL6), o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e a espirometria com volumes e difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) com os achados sugestivos de DPI-AR pré-clínica na tomografia computadorizada (TC) de tórax. **Métodos:** O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HC/UFGM/EBSERH) entre os anos de 2022 e 2023. Os pacientes dos ambulatórios de artrites iniciais e AR estabelecida foram incluídos consecutivamente. Todos eram previamente diagnosticados com AR, eram assintomáticos do ponto de vista respiratório e não possuíam diagnóstico prévio de DPI-AR. Os dados clínicos e sociodemográficos foram coletados e descritos. Os pacientes realizaram TC de alta resolução (TCAR) de tórax para identificar achados de DPI, incluindo a presença de reticulação com ou sem vidro fosco, bronquiectasias de tração, faveolamento ou vidro fosco isolado. As análises de associação e de validade concorrente foram realizadas via teste de correlação de Pearson, teste de correlação bisserial e teste de correlação bisserial por ponto. O teste Cohen de Kappa foi realizado para avaliar a concordância de variáveis categóricas. Os pontos de corte para as variáveis que apresentaram associação foram

calculados através da construção de curva ROC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC/UFGM e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). **Resultados:** 37 pacientes foram incluídos. A maioria deles era do sexo feminino (86,5%), não tabagista (62,2%) e apresentava níveis elevados de fator reumatoide (FR) e/ou anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) (81%). A média de idade da amostra era de 54,4 anos, com uma mediana de tempo de duração de doença de 4,6 anos. Todas as alterações encontradas na TCAR de tórax eram discretas, ocupando menos de 5% do volume pulmonar e nenhum exame apresentou faveolamento. 29,7% das TCARs eram completamente normais, enquanto as alterações intersticiais foram encontradas em 35% delas. Um caso (2,7%) apresentou sobreposição entre achados sugestivos de DPI e alterações de vias aéreas. As alterações de vias aéreas e as outras alterações somaram 35,1% dos casos. A distância caminhada no TC6M (DTC6M) se associou com os achados de DPI na TCAR ($r_{pb} = 0,547$; $p = 0,001$) e a distância de 462,55 metros foi capaz de diferenciar os pacientes com achados sugestivos de DPI-AR na TCAR daqueles sem estas alterações (ASC= 0,813; IC95%: 0,665 – 0,960; $p = 0,003$). Níveis séricos elevados de KL6 também se associaram aos achados de DPI-AR na TCAR de tórax ($r_{pb} = 0,33$; $p = 0,044$) e foram capazes de diferenciar TCAR com presença de alterações intersticiais de TCAR normal ($p = 0,043$). Apesar disso, o KL6 não diferenciou as alterações intersticiais das outras alterações ($p = 0,593$) e sua curva ROC não atingiu significância estatística ($p = 0,61$). Em relação a espirometria, os valores absolutos de DLCO ($r_{pb} = 0,46$; $p = 0,006$), de capacidade vital forçada ($r_{pb} = 0,43$; $p = 0,008$) e volume expiratório forçado de primeiro segundo ($r_{pb} = 0,42$; $p = 0,010$) também se associaram aos achados de DPI-AR na TCAR. **Conclusão:** DTC6M inferiores a 462,55m e maiores níveis de KL6 sérico se associaram a presença de alterações intersticiais na TCAR de tórax de pacientes com AR assintomáticos do ponto de vista respiratório. Estudos

adicionais com uma amostra maior são necessários para validar os resultados encontrados neste estudo.

Palavras-chave: artrite reumatoide; doença pulmonar intersticial pulmonar; rastreio; teste de caminhada de 6 minutos;

ABSTRACT

Introduction: Early diagnosis of interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis (ILD-RA) remains a challenge in clinical practice. Current recommendations for screening patients with pre-clinical disease are based on evidence with low or very low certainty. Given this, the individualization of screening indications through measurable indicators remains an unmet need that deserves further investigation. **Objectives:** To evaluate the association between interstitial lung disease (ILD) screening methods, including serum Krebs von den Lungen-6 (KL6) levels, the 6-minute walk test (6MWT), and spirometry with lung volumes and carbon monoxide diffusion lung capacity (DLCO), with suggestive findings of pre-clinical ILD-RA on high-resolution chest computed tomography (HRCT). **Methods:** The study was conducted at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais/Brazilian Hospital Service Company (HC/UFGM/EBSERH) between 2022 and 2023. Patients from the early arthritis and established RA clinics were included consecutively. All participants were previously diagnosed with RA, were respiratory asymptomatic, and had no prior diagnosis of ILD-RA. Clinical and sociodemographic data were collected and described. Patients underwent HRCT of the chest to identify ILD findings, including the presence of reticulation with or without ground-glass opacities, traction bronchiectasis, honeycombing, or isolated ground-glass opacities. Association and concurrent validity analyses were performed using Pearson correlation coefficient, biserial correlation test, and point-biserial correlation test. Cohen's Kappa test was conducted to evaluate the

agreement of categorical variables. Cut-off points for variables showing associations were calculated through receiver operating characteristic (ROC) curve construction. The study was approved by the HC/UFGM Ethics Committee, and all patients signed a written informed consent form. **Results:** Thirty-seven patients were included. The majority were female (86.5%), non-smokers (62.2%), and had high levels of autoantibodies (81%). The mean age of the sample was 54.4 years, with a median disease duration of 4.6 years. All HRCT findings were subtle, occupying less than 5% of lung volume, and no scan showed honeycombing. 29.7% of HRCTs were completely normal, while interstitial changes were found in 35% of them. One case (2.7%) presented overlap between suggestive ILD findings and airway changes. Other findings and airway changes accounted for 35.1% of cases. The 6MWT distance (6MWD) was associated with ILD findings on HRCT (rpb= 0.547; p= 0.001) and 462.55 meters was able to distinguish patients with suggestive ILD-RA findings on HRCT from those without such changes (AUC=0.813; 95% CI: 0.665 – 0.960; p= 0.003). Higher serum KL6 levels were also associated with ILD-RA findings on HRCT (rpb= 0.33; p=0.044) and were able to differentiate HRCTs with interstitial changes from normal HRCTs (p=0.046). However, KL6 did not differentiate interstitial changes from other changes (p=0.593), and its ROC curve did not reach statistical significance (p=0.61). Regarding spirometry, absolute DLCO values (rpb= 0.46; p=0.006), forced vital capacity (rpb= 0.43; p=0.008), and forced expiratory volume in the first second (rpb= 0.42; p=0.010) were also associated with ILD-RA findings on HRCT. **Conclusion:** A 6MWD of less than 462.55 meters and higher serum KL6 levels were associated with the presence of interstitial changes on HRCT in asymptomatic patients with RA from a respiratory perspective. Further studies with larger samples are needed to validate the findings of this study.

Keywords: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; screening; 6 minute walk test

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama simplificado que descreve a estrutura da mucina 1-----	40
Figura 2. Fluxograma de inclusão de pacientes -----	63
Figura 3. Curva ROC do KL6 em função dos resultados da TCAR do tórax -----	70
Figura 4. Curva ROC da DTC6M em função dos resultados da TCAR do tórax----	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios classificatórios para artrite reumatoide ACR/EULAR 2010 -----	24
Tabela 2. Padrões de tomografia computadorizada de alta resolução na fibrose pulmonar idiopática -----	28
Tabela 3. Índices compostos de atividade de doença com seus diferentes pontos de corte -----	57
Tabela 4. Diluição de reagentes padrões -----	60
Tabela 5. Características clínicas da amostra -----	65
Tabela 6. Resultados da função pulmonar -----	66
Tabela 7. Resultados da tomografia computadorizada -----	68
Tabela 8. Correlação entre KL6, TC pulmonar e teste de caminhada de seis minutos -----	69
Tabela 9. Tabela 9 - Níveis séricos de KL6 (dados contínuos) e função pulmonar (dados contínuos) -----	69
Tabela 10. Distribuição dos níveis de KL6 entre os três grupos de alterações na TC ---	70
Tabela 11. Comparações entre os níveis de KL6 e os três grupos de alterações na TC -	71
Tabela 12. Correlação entre tomografia computadorizada e prova de função pulmonar-	72
Tabela 13. Análises de correlação entre DTC6M e o resultado da TC -----	73
Tabela 14. Estatística da curva ROC para a DTC6M -----	73

LISTA DE SIGLAS

ACPAs – *anti-citrullinated protein antibodies*

ACR/CHEST - *American College of Rheumatology/American College of Chest Physicians*

ACR/EULAR - *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*

Anti-CarP – *anti-carbamylated protein antibodies*

Anti-CCP – *anti-cyclic citrullinated peptide*

Anti-TNF – *anti-tumor necrosis factor*

AR - artrite reumatoide

ATS - *American Thoracic Society*

AUC - *area under the curve*

BAL – *bronchoalveolar lavage*

bFGF – *basic fibroblast growth factor*

°C – grau Celsius

CDAI - *Clinical Disease Activity Index*

COVID19 – *coronavirus disease 2019*

CPT - capacidade pulmonar total

CVF - capacidade vital forçada

CVF/VEF1 – capacidade vital forçada sobre velocidade de fluxo expiratório de primeiro segundo

CVL – capacidade vital lenta

DAD - dano alveolar difuso

DAS28 - *Disease Activity Score 28*

DLCO – *Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*

DPI - doença pulmonar intersticial

DPI- AR - doença pulmonar intersticial relacionada a artrite reumatoide

DPI-DTC - doença pulmonar intersticial associada às doenças do tecido conjuntivo

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

DRGE - doença do refluxo gastroesofágico

DTC - doenças do tecido conjuntivo

DTC6M - distância caminhada após 6 minutos

EA - exacerbação aguda

ERS/ATS - *European Respiratory Society/American Thoracic Society*

FAN – fator antinuclear

FC – frequência cardíaca

FPF - fibrose pulmonar familiar

FPI - fibrose pulmonar idiopática

FPP - fibrose pulmonar progressiva

FR - fator reumatoide

GAP – *Gender, age and physiology*

HAP – hipertensão arterial pulmonar

HAQ - *Health Assessment Questionnaire*

HLA-DRB1 – *Human leukocyte antigen DRB1*

HLA-DR2 - *Human leukocyte antigen DR2*

HR - *hazard ratio*

HRCT – *high resolution computed tomography*

HU- *Hounsfield*

IC – insuficiência cardíaca

iJAK - inibidores da *Janus Kinase*

ILA – *interstitial lung abnormality*

ILD - *interstitial lung disease*

ILD-AR – *Rheumatoid Arthritis-interstitial lung disease*

IL-6 – interleucina-6

IMC – índice de massa corporal

kDa – kilodaltons

KL6 - *Krebs von den Lungen-6*

M - metros

MEAs - manifestações extra articulares

MMCD – medicamento modificador do curso da doença

MUC5B - mucina do tipo 5B

MUC1 - mucina do tipo 1

MTX - metotrexato

nm – nanômetros

PDGF – *platelet-derived growth factor*

PFP – prova de função pulmonar

PINE - pneumonia intersticial não específica

PIU - pneumonia intersticial usual

%prev – porcentagem prevista

REDCap - *Research Electronic Data Capture*

RTEL1- *Regulator of telomere elongation helicase 1*

ROC - *receiver operating characteristic*

SFTPC – *Surfactant protein C*

SpO2 - saturação periférica de O2 (SpO2)

TACE - *TNF alpha converting enzyme*

TCAR - tomografia computadorizada de alta resolução

TCD4+ - *T cell D4+*

TC6M – teste de caminhada de 6 minutos

TERT – *telomerase reverse transcriptase*

TGF beta – *transforming growth factor beta*

Th17 – *T helper 17*

TMB - tetrametilbenzidina

TNF - *tumor necrosis factor*

Ul - microlitro

U/ml – unidade por mililitro

USG – ultrassonografia

VEF1 – volume expiratório do primeiro segundo

VHS – velocidade de hemossedimentação

VNTR - *variable number tandem repeat*

VRS – *vessel related-structure*

%HAA – high attenuation area percentage

6MWT – *six-minute walk teste*

6MWD – *6-minute walk distance*

SUMÁRIO

1. Introdução	21
2. Antecedentes científicos	22
2.1 Artrite reumatoide	22
2.2 Doença pulmonar intersticial relacionada a artrite reumatoide	25
A. Epidemiologia	25
B. Tipos de acometimento intersticial	26
C. Fisiopatologia	30
D. Apresentação clínica	32
E. Prognóstico	33
F. Diagnóstico	34
G. Tratamento	36
H. KL6	38
I. TC6M	47
3. Justificativa	53
4. Objetivos	55
4.1 Objetivo primário	55
4.2 Objetivos secundários	56
5. Metodologia	56
5.1 Desenho do estudo	56
5.2 Procedimentos e métodos de avaliação	58
5.3 Análise de dados	61
5.4 Aspectos éticos	62
6. Resultados	63
7. Discussão	74

8. Artigo	80
9. Considerações finais	83
10. Referências	84
11. Apêndices	102
11.1 I – Termo de consentimento livre esclarecido	102
11.2 II – Ficha clínica	106
11.3 III – Tabela de inclusão de pacientes	108

1) Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune que é caracterizada, principalmente, pela gravidade de seu acometimento articular.¹ Entretanto, ela também é responsável por uma inflamação sistêmica crônica capaz de desencadear diversas manifestações extra articulares (MEAs), o que piora o prognóstico dos seus pacientes.² Com a evolução do tratamento da AR nos últimos anos houve uma tendência na redução da frequência e da gravidade das MEAs,³ o que não ocorreu com a doença pulmonar intersticial relacionada a artrite reumatoide (DPI-AR).⁴

A DPI-AR é uma MEA potencialmente grave, que está associada a um aumento de morbidade e mortalidade nesta população.⁵ Chama a atenção sua similaridade com a fibrose pulmonar idiopática (FPI)^{6;7;8} e a pouca resposta ao tratamento direcionado a fisiopatologia da doença de base. Além disso, o comportamento heterogêneo da doença pulmonar dificulta a estratificação exata dos pacientes para a elaboração de estudos de alto impacto.⁹

Recentemente a força-tarefa formada pelo *American Collage of Rheumatology/American College of Chest Physician* (ACR/CHEST) publicou um documento com recomendações sobre o rastreio de DPI relacionada a doença do tecido conjuntivo (DPI-DTC) em fase pré-clínica. Neste documento foi recomendada a avaliação por tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) e testes de função pulmonar, incluindo a espirometria com volumes e a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO, do inglês *Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) para os pacientes com AR e elevado risco de desenvolver DPI-AR, destacando-se aqueles com altos níveis de fator reumatoide (FR), altos títulos de anticorpo anticitrulina cíclica (anti-CCP, do inglês *anti-cyclic citrullinated peptide*), tabagistas, idosos (pacientes acima de 60 anos), homens, com elevado índice de massa corporal (IMC) e elevados índices de atividade de

doença. O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) não foi recomendado pela ausência de estudos que avaliaram seu uso neste contexto. Estas recomendações são condicionais, baseadas em evidências com níveis baixos ou muito baixo de certeza.¹⁰

Desta forma, a individualização das indicações de rastreio de DPI-AR feita através de indicadores mensuráveis é uma necessidade ainda não atingida sobre o assunto. As pesquisas recentes têm avançado com o objetivo de encontrar métodos diagnósticos e, principalmente, prognósticos com maior sensibilidade e especificidade, que permitam a identificação precoce e individualizada dos pacientes que irão evoluir com doença pulmonar clinicamente significativa.¹¹

Dentre estes marcadores, o Krebs von den Lungen-6 (KL6) é uma glicoproteína produzida por pneumócitos tipo II em regeneração muito utilizada para avaliação de diversas DPIs em países asiáticos.¹² Os estudos envolvendo o KL6 têm tido resultados promissores, porém ainda são carentes de validação externa.^{13; 14}

Desta forma, o objetivo principal do presente estudo é avaliar a associação entre os métodos de rastreio de DPI, incluindo os níveis séricos de KL6, TC6M e a espirometria, e os achados da TCAR do tórax de pacientes com AR assintomáticos do ponto de vista respiratório.

2) Antecedentes científicos

2.1 Artrite reumatoide

A AR é uma doença autoimune sistêmica crônica com acometimento articular predominante. A hiperplasia sinovial, umas de suas principais características fisiopatológicas, apresenta elevado potencial erosivo, podendo ocasionar alterações cartilaginosas e ósseas, com consequente deformidade e perda de função articular.¹

A AR é considerada uma das doenças inflamatórias mais comuns.¹⁵ Estudos recentes de prevalência mundial mostram uma grande variabilidade regional, o que pode

ser explicado pela influência genética e ambiental em sua fisiopatologia.¹⁶ Apesar disso, estima-se que em média 0,5% da população mundial seja portadora de AR¹⁷. No Brasil, essa prevalência deve ser um pouco menor, em torno de 0,22%.¹⁸ As mulheres são até 8 vezes mais acometidas que os homens, com um pico de incidência entre a terceira e quinta década de vida.^{19; 20}

A suscetibilidade genética é o principal fator de risco para desenvolvimento da AR. Dentre as alterações genéticas, a presença do epítipo compartilhado, uma sequência bem caracterizada entre os aminoácidos 70 a 74 na cadeia hipervariável do HLA-DRB1, recebe especial atenção por ser fator de risco e de pior prognóstico para seus portadores.²¹ Além da presença do epítipo compartilhado, mais de outros 100 alelos já foram reconhecidos como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da AR.¹⁹

Evidências sugerem que as alterações imunológicas se iniciam anos antes da manifestação clínica da AR. O estresse sofrido nas mucosas através da exposição a fatores externos como o tabagismo, poluentes e patógenos virais e bacterianos, desencadeiam alterações proteicas pós transducionais como a citrulinização e carbamilação. A partir deste ponto, ocorre a ativação do sistema imune inato e adaptativo com aumento na expressão de citocinas e quimiocinas. Em 80% dos casos também haverá a formação de anticorpos como o FR, os anticorpos antipeptídeos citrulinados (ACPAs, do inglês *anti-citrullinated protein antibodies*) e antipeptídeos carbamilados (anti-CarP). Desta forma acredita-se que o desenvolvimento da doença é um continuum desde a predisposição genética até o quadro de poliartrite, quando ocorre infiltração celular nos tecidos sinoviais.²²

Clinicamente a AR apresenta-se de forma característica com acometimento poliarticular crônico (por mais de 6 semanas) e simétrico de pequenas articulações, principalmente das mãos e dos pés. Entretanto, qualquer articulação sinovial pode ser

acometida.²² Nos quadros iniciais a artralgia inflamatória aditiva com rigidez matinal prolongada evolui para poliartrite persistente. Além disso, segundo os critérios classificatórios elaborados pela *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) em 2010²³ (Tabela 1), a elevação de provas inflamatórias e a positividade para autoanticorpos como o FR e o anti-CCP também são característicos. Segundo este critério, valores iguais ou maiores a 6 pontos, obtidos a partir da soma de cada domínio, classificam o paciente com artrite reumatoide.

Tabela 1. Critérios classificatórios para artrite reumatoide ACR/EULAR 2010*

ACOMETIMENTO ARTICULAR (0-5)	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações	2
4-10 pequenas articulações	3
>10 articulações pequenas (com pelo menos uma pequena)	5
SOROLOGIA (0-3)	
FR negativo e ACPA negativo	0
FR OU ACPA positivo em baixos títulos	2
FR OU ACPA positivo em altos títulos	3
DURAÇÃO DE SINTOMAS (0-1)	
<6 semanas	0
>6 semanas	1
PROVAS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA (0-1)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1

Legenda: FR – fator reumatoide; ACPA – anticorpo antipeptídeos citrulinados; PCR – proteína C reativa; VHS – velocidade de hemossedimentação. *Valores iguais ou maiores a 6 classificam o paciente com artrite reumatoide

Protocolos nacionais e internacionais orientam início precoce de tratamento da AR com uso de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) sintéticas. Os corticosteroides devem ser usados pelo menor tempo e na menor dose necessária. O tratamento deve ser orientado pela estratégia “tratar para atingir o alvo” (do inglês *treat to target*) utilizando métricas objetivas de atividade de doença como o Escore de Atividade de Doença (DAS28, do inglês *Disease Activity Score 28*)²⁴, Índice de atividade de doença simplificado (SDAI, do inglês *Simple Disease Activity Index*)²⁵ ou o Índice de Atividade Clínica de Doença (CDAI, do inglês *Clinical Disease Activity Index*)²⁶ a fim de se atingir alvos de remissão ou baixa atividade de doença. Para isso, reavaliações regulares com trocas de tratamento para associação de MMCDs sintéticos ou uso de MMCDs biológicos ou sintéticos alvo específicos podem ser necessárias.^{27 28; 29}

Além do quadro articular, a inflamação sistêmica crônica ocasionada pela AR é capaz de desencadear diversas MEAs como cutâneas, vasculares, renais, hematológicas, pulmonares e neurológicas. Juntamente com elevação do risco cardiovascular, as MEAs aumentam a morbimortalidade dos pacientes e denotam gravidade de doença.²

Dentre as MEAs, o acometimento pulmonar merece enfoque especial. Segunda causa de mortalidade entre os pacientes com AR⁴, até 40% dos pacientes apresentarão manifestações respiratórias ao longo do curso da sua doença. Essas manifestações podem envolver o interstício, a pleura, as vias aéreas ou mesmo o componente vascular pulmonar. Além disso, podem preceder a manifestação articular em até 20% dos casos, dificultando seu diagnóstico etiológico.³⁰

2.2 Doença pulmonar intersticial relacionada a AR

A) Epidemiologia

O acometimento pulmonar intersticial é considerado a manifestação pulmonar mais comum da AR segundo alguns trabalhos.³¹ Apesar disso, a sua prevalência exata ainda é motivo de discordância entre os estudos, com valores oscilando entre 2% e 70%.^{32;}³³ ³⁴ Essa grande diferença dos resultados encontrados é consequência da variabilidade entre os métodos de avaliação, critérios diagnósticos e populações selecionadas.

Segundo a definição proposta em 2020 pela sociedade internacional multidisciplinar de radiologia no documento *Fleischner Society Position Paper*, as alterações intersticiais pulmonares incidentais identificadas na TCAR de pacientes com DTC, incluindo a AR, devem ser denominadas DPI pré-clínica. Esta recomendação tem como objetivo diferenciá-las das anormalidades pulmonares intersticiais (ILAs, do inglês, *interstitial lung abnormalities*) encontradas na população geral devido ao maior risco de progressão em pacientes com DTC.³⁵

Neste sentido, estima-se que 60% dos pacientes com DPI-AR encontram-se em fase pré-clínica da doença e o acometimento clinicamente significativo, por sua vez, ocorre em aproximadamente 5 a 17% dos pacientes com AR.³⁶

A DPI-AR é mais comum em homens, idosos, tabagistas, após longo tempo de doença articular e entre aqueles que possuem FR e/ou anti CCP positivos.³² Apesar disso, estudos que avaliaram pacientes com AR inicial mostraram que até 40% apresentam alterações intersticiais na TCAR do tórax no primeiro ano de doença.³⁷

O padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) é a forma de apresentação de DPI-AR mais comum, o que difere das outras DTC nas quais predomina a pneumonia intersticial não específica (PINE).³⁴

B) Tipos de acometimento pulmonar intersticial

O padrão PIU é considerado a manifestação clássica das doenças pulmonares fibrosantes³⁸. Predominando em regiões subpleurais e parasseptais, ele ocasiona distorção

da arquitetura pulmonar normal. O faveolamento, caracterizado pela presença de cistos organizados em camadas secundários a destruição dos espaços aéreos distais, e as bronquiectasias e bronquiolectasias de tração parecem estar fisiopatologicamente associados.³⁹ Em sua histopatologia, as áreas heterogêneas de fibrose que se interpõem com áreas de pulmão normal, o predomínio distal e subpleural e a presença de focos de fibroblastos são característicos. Radiologicamente, o padrão PIU pode ser classificado em quatro categorias – PIU, PIU provável, inespecífico para PIU e diagnóstico alternativo (TABELA 2) – a depender da presença de achados típicos como o faveolamento, espessamento irregular de septos interlobulares, reticulação e bronquiectasias de tração, além da distribuição periférica e predomínio nos lobos inferiores. Em geral, as opacidades em vidro fosco estão ausentes e, quando presentes, são discretas.³⁸

Tabela 2. Padrões de tomografia computadorizada de alta resolução na fibrose pulmonar

	PIU	PIU provável	Indeterminado	Diagnóstico alternativo
Confiança	>90%	70-89%	51-69%	<50%
Distribuição	Predomínio subpleural e basal Frequentemente heterogêneo Ocasionalmente difuso Pode ser assimétrico	Predomínio subpleural e basal Frequentemente heterogêneo	Difuso, sem predominância subpleural	Predomínio peribroncovascular, poupando a região subpleural (PINE) Perilinfático (sarcoidose) Lobos superiores e médios (DPI-DTC, HP, sarcoidose) Poupando região subpleural (fibrose relacionada ao fumo)
Achados	Faveolamento com ou sem bronquiectasia de tração Espessamento irregular do septo interlobular Sobreposição com padrão reticular e vidro fosco leve	Padrão reticular com bronquiectasias de tração Pode ter vidro fosco leve Sem poupar região subpleural	Características de fibrose que não sugerem nenhuma etiologia específica	Cistos Atenuação em mosaico ou sinal das três densidades Vidro fosco predominante Nódulos centrolobulares Nódulos, consolidações

Tabela adaptada do artigo G, R. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Legenda: PINE – pneumonia intersticial não específica. DPI-DTC – doença pulmonar intersticial relacionada ao tecido conjuntivo. HP- pneumonia de hipersensibilidade

A segunda forma mais comum de apresentação da DPI-AR é o padrão PINE.³⁰

Seu acometimento, mais homogêneo, caracteriza-se por uma distribuição uniforme. As opacidades em vidro fosco bilaterais e simétricas predominam na TCAR do tórax, podendo haver reticulações finas e bronquiectasias de tração, poupando as regiões

subpleurais. O faveolamento, quando presente, não deve ser predominante. Histopatologicamente pode-se observar infiltrado inflamatório, inclusive com centros germinativos, e uma fibrose uniforme, sem heterogeneidade temporal ou espacial e sem focos de fibroblastos.⁴⁰

Outras formas menos comuns de acometimento pela DPI-AR incluem a pneumonia organizante, o dano alveolar difuso, a pneumonia intersticial linfocítica e a pneumonia intersticial descamativa.³¹

A pneumonia organizante é caracterizada pela presença irregular de tecido conjuntivo frouxo dentro do lúmen de bronquíolos e espaços alveolares associado a espessamento septal e infiltrado inflamatório crônico. Tomograficamente as consolidações subpleurais e peribroncovasculares circundadas por atenuação em vidro fosco são dinâmicas e mudam sua localização ao longo do tempo. Já a pneumonia intersticial linfocítica é secundária à infiltração celular mononuclear proeminente, podendo haver a formação de centros germinativos e espessamento septal. Na tomografia apresenta-se com atenuação em vidro fosco ou nódulos centrolobulares além de espessamento septal e cistos perivasculares.³⁰

A pneumonia intersticial descamativa é um tipo raro de DPI, classicamente associada ao tabagismo e à exposição a poluentes, é caracterizada pela presença de macrófagos com pigmentação amarronzada preenchendo os espaços alveolares. Porém, outros infiltrados celulares também podem acontecer, como o infiltrado eosinofílico e formação de folículos linfóides. A TCAR do tórax tipicamente mostra-se com opacidades em vidro fosco bilaterais com predomínio periférico associado a irregularidades reticulares.⁴¹ Por fim, o dano alveolar difuso (DAD) é um quadro exsudativo agudo e que evoluiu para fases proliferativas e fibróticas, com infiltrado celular difuso, proliferação de fibroblastos e hiperplasia de pneumócitos, além de edema septal que é visto na

tomografia como atenuação em vidro fosco e focos de consolidação, espessamento septal e bronquiectasias de tração. O DAD pode sobrepor quadros de intersticiopatias pré-existentes.⁴²

C) Fisiopatologia

A etiologia da DPI-AR ainda não é totalmente conhecida. Apesar disso, sabe-se da importância de fatores como o tabagismo, a produção de ACPAs e as alterações genéticas em seu desenvolvimento. Teorias atuais descrevem uma história natural semelhante para desenvolvimento da AR soropositiva e da DPI-AR. Neste sentido, postula-se que quando o processo de citrulinização inicial ocorre no tecido sinovial, a resposta inflamatória pode migrar para o tecido pulmonar, ocasionando o PINE como expressão da DPI-AR. Por sua vez, quando a citrulinização ocorre primeiro no pulmão, a DPI-AR apresenta-se com padrão PIU.⁴³

Em relação a predisposição genética, coortes japonesas avaliaram a associação entre os genes do HLA e as manifestações pulmonares da AR e foram capazes de descrever certa especificidade entre elas. Neste sentido, o HLA-DR2, incluindo o HLA-DRB1*15 e HLA-DRB1*16, foram considerados fatores de risco para a DPI-AR. Por sua vez, os alelos HLA-DRB1 parecem reduzir o risco de desenvolvimento da DPI-AR, enquanto o HLA-DQB1*03:02 aumentou o risco para o desenvolvimento do acometimento de vias aéreas, mostrando diferenças na predisposição genética para o desenvolvimento de formas específicas de acometimento pulmonar na AR.⁴⁴

Os autoanticorpos característicos da AR (FR e anti-CCP) também são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da DPI-AR, sendo este risco diretamente influenciado por seus títulos sorológicos.⁴⁵ Os ACPAs, em especial, estão associados a maior frequência e gravidade de DPI-AR e são considerados fatores de risco especificamente para padrão PIU de acometimento.⁴⁶ Apesar disso, a DPI-AR também

pode ocorrer em pacientes com doença soronegativa.⁴⁷ Possíveis explicações para este fato seriam a discordância entre a positividade de ACPAs tecidual e sorológico em biópsias pulmonares de pacientes com DPI-AR e a especificidade limitada dos kits de ensaios para detecção destes anticorpos.^{6; 48} Entretanto, seguindo a literatura atual ainda não está claro se a forte correlação entre DPI-AR e os ACPAs é um epifenômeno ou se eles possuem papel fisiopatológico essencial nesta manifestação.⁴⁴

Outro ponto relevante de discussão é a similaridade entre a DPI-AR e a FPI. Chama a atenção a predominância do padrão PIU, o que aproxima estas duas entidades e diferencia a DPI-AR das outras DTC. Alguns fatores de risco compartilhados já foram identificados através de estudos genéticos e a mutação de ganho de função na região promotora do MUC5B (rs35705950) é o principal deles.⁴⁹ O MUC5B é uma mucoproteína produzida por células submucosas que auxilia na função ciliar das vias aéreas. Ela está associada ao desenvolvimento de fibrose pulmonar, particularmente com padrão PIU, em pacientes com AR e FPI.⁷ Em relação ao seu papel prognóstico, este tem se mostrado divergente entre as duas patologias. Ao contrário do que é descrito para FPI, a variante do MUC5B não foi associada a menor mortalidade ou progressão de doença na DPI-AR.⁵⁰

Ainda em relação às semelhanças genéticas, as mutações na proteína C relacionadas ao surfactante pulmonar (*SFTPC*) e as mutações em genes relacionados a atividade do complexo da telomerase (*TERT*, *PARN* e *RTEL1*) que ocasionam a senescência em fibroblastos, células epiteliais e linfócitos TCD4+ também foram encontradas de forma mais frequente em pacientes com DPI-AR através de estudos de sequenciamento de exoma⁸. Essas mutações, anteriormente descritas em pacientes com fibrose pulmonar familiar (FPF) e FPI, são responsáveis por alterações no funcionamento

celular, ocasionando produção de citocinas, quimiocinas, proteases e fatores de crescimento que culminam no remodelamento e fibrose tecidual local.⁵¹

Em relação aos mecanismos imunológicos, deve-se destacar a importância da resposta do tipo Th17 em ambas as patologias. O aumento de expressão de receptores de Th17 em fibroblastos presentes em áreas de fibrose pulmonar em pacientes com DPI-AR, assim como em áreas não acometidas de pulmões de pacientes com FPI foi observado em estudo chinês recente.⁵²

Apesar de toda semelhança descrita, biópsias pulmonares de pacientes com DPI-AR mostraram-se com maior componente de infiltrado celular inflamatório e menos focos de fibroblastos comparadas a biópsias de pacientes com FPI. Isso pode justificar a diferença nas respostas terapêuticas entre as duas doenças.⁵³

D) Apresentação clínica

Pacientes com DPI-AR em geral apresentam-se com sintomas respiratórios inespecíficos como tosse seca e dispneia aos esforços com evolução insidiosa e seu reconhecimento pode ser difícil devido a limitação funcional secundária ao quadro articular. Além disso, fatores confusionais em relação aos sintomas de fadiga devido a inflamação sistêmica também podem ocorrer.³⁴ Sintomas como febre, dor torácica e sibilância são menos comuns.⁵⁴

Entretanto, a apresentação clínica pode variar de acordo com o padrão de acometimento pulmonar. Os pacientes com padrão PIU, por exemplo, podem permanecer em fase pré-clínica por longos períodos.⁵⁵ Os quadros de DAD por sua vez, caracterizam-se por serem agudos e acompanhados de sintomas sistêmicos.⁴²

As alterações ao exame físico podem estar ausentes nas fases iniciais do acometimento pulmonar. As crepitações, presentes em 75% dos pacientes, parecem ser

mais precoces, enquanto sinais de insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar ocorrem em fases terminais.⁵⁶

E) Prognóstico

A evolução nas doenças pulmonares fibrosantes é caracteristicamente heterogênea. As DPI-DTC em geral apresentam evolução mais lenta e menos agressiva quando comparadas à FPI.⁵⁷ Apesar disso, casos de fibrose pulmonar progressiva (FPP), com deterioração rápida da função respiratória e elevada mortalidade também podem acontecer nas DPI-DCT.⁵⁸

Segundo coortes históricas, em média, 30% dos pacientes com DPI-AR apresentarão progressão em avaliações radiográficas seriadas. Ao avaliar isoladamente os pacientes com doença pré-clínica, essa proporção é ainda maior, em torno de 57%.³⁶ A lista de fatores associados ao maior risco de progressão na DPI-AR é longa e inclui: idade avançada, sexo masculino, padrão PIU de acometimento pulmonar, níveis basais de capacidade vital forçada (CVF) e DLCO inferiores ao predito, além da maior redução destes parâmetros após seis meses de acompanhamento, índices elevados de atividade de doença, ACPAs em altos títulos, tabagismo e obesidade.^{36; 58}

Em relação ao prognóstico, pacientes com maior volume de acometimento pulmonar ao diagnóstico, idade avançada, padrão PIU de acometimento pulmonar e associação com enfisema pulmonar, além de função pulmonar deteriorada apresentam um pior prognóstico e elevada mortalidade.⁵⁸

A exacerbação aguda é outro fator que pode influenciar o prognóstico dos pacientes com DPI-AR. Está associada a elevada mortalidade e necessidade de suporte ventilatório e pode ter como gatilhos infecções, microaspirações, trauma mecânico ou uso de MMCDs. É definida como piora súbita de sintomas respiratórios associados a

infiltrado em vidro-fosco difuso ou consolidações sobre as alterações prévias de DPI e pode ocorrer em até 11% dos pacientes com padrão PIU de acometimento pulmonar.⁵⁹

Pacientes com DPI-AR apresentam maior mortalidade comparados a controles saudáveis e a pacientes que convivem com AR sem acometimento pulmonar, com uma mortalidade em cinco anos de aproximadamente 40%. Além disso, a DPI-AR está associada a maior gravidade da doença articular, a maior incapacidade física, pior qualidade de vida e a elevados custos financeiros.³⁶ Entre os pacientes com DPI-AR, aqueles com padrão PIU de acometimento apresentam maior mortalidade em comparação aos padrões não-PIU.⁹

F) Diagnóstico

Em geral, a radiografia de tórax é o primeiro exame a ser solicitado para pacientes com sintomas pulmonares. Porém, em casos de acometimento intersticial pulmonar ela possui baixa sensibilidade e especificidade, tendo valor diagnóstico apenas em alguns casos agudos como sobreposições a infecções ou derrame pleural.⁶⁰

Por sua vez, a TCAR do tórax pulmonar possui elevada sensibilidade e permite que as alterações parenquimatosas sejam vistas precocemente, sendo atualmente considerada o exame de escolha para o diagnóstico da DPI-AR.³¹ Além disso, através da TCAR do tórax é possível avaliar o padrão e a extensão de acometimento pulmonar, fatores relacionados ao seu prognóstico.⁶¹ Entretanto, por ser um exame de interpretação subjetiva, deve ser considerado que sua acurácia poderá variar de acordo com a experiência do examinador.⁶²

As provas de função pulmonar (PFP), incluindo o TC6M, a espirometria com volumes pulmonares e a medida de DLCO são menos sensíveis e específicas que a TCAR do tórax⁶³ mas possuem elevado valor prognóstico, sendo utilizadas no acompanhamento dos pacientes com DPI-AR.⁶⁴ Em geral, pacientes com DPI apresentam-se com distúrbio

ventilatório restritivo, caracterizado pela redução da capacidade pulmonar total (CPT) e da capacidade vital forçada (CVF) abaixo do limite inferior da normalidade, com relação CVF/VEF1 normal. Além disso, a redução da DLCO abaixo do limite inferior da normalidade é o parâmetro mais sensível para avaliação de progressão, severidade e morbidade nestes casos.⁶⁵

As PFP não devem ser utilizadas de forma isolada para o diagnóstico da DPI-AR. Apesar de possuírem moderada sensibilidade, são pouco acuradas na avaliação de pacientes com comprometimento multicompartimental, como é o caso dos pacientes com AR, que podem apresentar alterações em vias aéreas, pleura e caixa torácica, além das intersticiais.⁵⁸ Além disso, a espirometria é um exame tecnicamente exigente, o que pode impossibilitar que seja realizado de forma adequada por alguns pacientes.⁶⁶

O TC6M é um teste de baixa complexidade, seguro, que avalia a capacidade cardiopulmonar de pacientes com doenças pulmonares crônicas. Por ser um teste de resistência submáximo, ele avalia também a influência de fatores extrapulmonares como a coexistência de doenças cardiovasculares, fragilidade, sarcopenia e câncer na capacidade funcional do paciente. Atualmente é considerado um importante método prognóstico em diversas doenças pulmonares, incluindo as intersticiais,⁶⁷ mas ainda não foi avaliado como instrumento diagnóstico das DPIs.¹⁰

A ultrassonografia de tórax (UTS) foi negligenciada por muito tempo, devido à baixa qualidade da imagem em órgãos cheios de ar, como os pulmões. Porém, evidências acumuladas nos últimos anos reconhecem que o UTS é uma ferramenta útil para a detecção da DPI-AR, uma vez que demonstrou ter moderada a forte correlação com os achados da TCAR.⁶⁸ A presença de nódulos subpleurais, mas também o número de linhas B no parênquima pulmonar e o espessamento pleural devem ser considerados para

o diagnóstico.⁶⁹ Apesar disso, a ausência de padronização entre os protocolos e aparelhos utilizados ainda impedem a recomendação de seu uso com esta finalidade.⁷⁰

Considerando o nível de evidência relacionado aos instrumentos diagnósticos atualmente disponíveis e sua elevada sensibilidade e especificidade, a biópsia cirúrgica deve ser reservada para investigação de lesões com suspeita neoplásica ou em casos de dúvida diagnóstica e a broncoscopia para excluir infecções, linfoma, sarcoidose ou hemorragia alveolar.^{65;71}

Todo paciente com AR e sintomas respiratórios, como tosse persistente, dispneia sem causa aparente ou presença de crepitações na ausculta respiratória deve ser investigado. Ainda não há consenso na literatura sobre o rastreamento de pacientes assintomáticos. Apesar disso, existe uma tendência em recomendar a investigação sistemática de pacientes com alto risco para DPI-AR, como os homens, idosos, tabagistas, com longa duração de doença, que apresentam FR e/ou anti-CCP positivos e aqueles com atividade articular persistentemente elevada.^{56 10; 64; 72}

G) Tratamento

Até o presente momento existem poucas recomendações em relação ao tratamento da DPI-AR na literatura internacional. O documento mais recente, publicado pelo *ACR/CHEST* em 2024 abrange recomendações sobre o tratamento de diversas DPI-DTC, o que inclui a DPI-AR.⁷³

Em geral, os estudos mais recentes recomendam que os pacientes com doença pulmonar pré-clínica sejam tratados com MMCDs de acordo com a manifestação articular e, que sejam regularmente avaliados em relação a possíveis progressões da doença pulmonar.⁷⁴ Por sua vez, pacientes com doença clinicamente significativa e/ou progressiva devem ser considerados a receberem tratamento específico para manifestação

pulmonar.^{71; 73} Em geral, essas indicações são extrapoladas de conceitos utilizados para pacientes com FPI e incluem a existência de fatores de pior prognóstico como ⁵⁸:

- acometimento de mais de 20% do volume pulmonar na TCAR do tórax;
- CVF inicial menor que 60% do predito;
- DLCO inicial menor que 50% do predito;
- redução relativa de mais de 10% da CVF predita;
- redução relativa de 5 a 10% da CVF predita associada a piora de sintomas respiratórios ou progressão radiográfica;
- redução relativa de mais de 15% da DLCO predita;
- aumento de volume de acometimento pulmonar na TCAR do tórax associado a piora de sintomas respiratórios;

Do ponto de vista tomográfico, a fibrose pulmonar progressiva pode ser definida como a mudança no padrão de acometimento pulmonar, como a evolução da classificação de ‘possível PIU’ ou padrão indeterminado para ‘PIU típico’, assim como o aumento da extensão ou surgimento de novas áreas de faveolamento, opacidades reticulares, bronquiectasias/bronquioloectasias de tração ou mesmo de vidro fosco em contexto de outros achados sugestivos de fibrose, além da redução do volume lobar.⁵⁸

As evidências para o uso de medicações específicas também são escassas devido a falta de estudos clínicos randomizados incluindo essa população. Por esse motivo, as recomendações atuais recaem sobre o uso de MMCDs biológicas como o rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, que apresentaram benefícios como estabilidade ou até melhora discreta dos parâmetros funcionais em relatos de caso e coortes.^{61; 73} Os resultados de segurança e eficácia para o uso dos inibidores do TNF alfa são dúbios, deixando-os como opções terapêuticas menos prováveis.⁵⁷ O uso dos glicocorticoides deve ser recomendado

para casos com padrão inflamatório e com apresentação aguda/subaguda, devendo-se evitar o uso para tratamento de casos crônicos e fibrosantes.^{61; 75}

O uso de imunossupressores consagrados para tratamento de outras DPI-DTC, como ciclofosfamida, micofenolato e azatioprina, na DPI-AR apresentam-se como opções terapêuticas menos recomendadas devido a ausência de benefício na atividade articular da doença.⁵⁷ Apesar disso, micofenolato e ciclofosfamida devem ser considerados em casos de acometimento grave e progressivo.⁷³ O metotrexato por sua vez, pilar no tratamento da AR, parece ser protetor para o surgimento da DPI-AR, além de aumentar a sobrevida dos pacientes, sendo recomendado sua suspensão apenas em casos sugestivos de hipersensibilidade.^{76; 77; 78}

Recentemente, medicações anti-fibróticas, como nitentanibe, foram aprovadas para uso em casos de FPP. Neste caso, a indicação se restringe a pacientes com padrão PIU.⁷⁹ Além disso, os inibidores da *Janus Kinase* (iJAK) estão sendo estudados, com possíveis benefícios.^{80; 81; 82}

O tratamento não medicamentoso deve incluir a abordagem de comorbidades como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão pulmonar e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), a vacinação contra influenza, COVID19 e pneumococo, cessação de tabagismo, a reabilitação pulmonar e a prescrição de oxigênio suplementar para pacientes hipoxêmicos.⁸³

H) KL6

Segundo a definição proposta pelo *Biomarkers Definition Working Group* um biomarcador é algo que pode ser medido de forma objetiva e que serve como um indicador de um processo biológico normal, patológico ou uma resposta a uma intervenção terapêutica. Desta forma são considerados biomarcadores ideais aqueles que são

específicos do processo pesquisado, que se alteram de forma precoce, que são constantes nas diferentes populações e podem ser obtidos facilmente⁸⁴.

Assim como em várias outras patologias, os biomarcadores séricos têm sido tema de inúmeros estudos nos últimos anos na DPI-AR. Uma revisão sistemática publicada em 2023¹¹ identificou 104 biomarcadores já avaliados para fins de diagnóstico ou de prognóstico na DPI-AR, dentre os quais 12 foram negativamente relacionados ao acometimento pulmonar. Citocinas, quimiocinas, anticorpos, marcadores genéticos, fatores de crescimento, proteínas da matriz extracelular, marcadores tumorais, proteínas do epitélio pulmonar ou surfactante são exemplos de substâncias que foram dosadas com o objetivo de diagnosticar DPI-AR, diferenciar DPI-AR de outras DPIs e avaliar o risco de progressão neste grupo de pacientes. Apesar dos resultados positivos em grande número dos estudos, poucos foram ajustados para possíveis confundidores e a maioria ainda não foi validado externamente.

O *Krebs von den Lungen-6* (KL6) é um exemplo de um biomarcador sérico promissor liberado, inclusive, para uso clínico no Japão. Uma das justificativas para isso é que apesar de não ser específico para casos de DPI-AR (e também se alterar em pacientes com FPI e outras DPI-DTCs) ele foi eficaz em diferenciar o acometimento de vias aéreas do acometimento intersticial nos pacientes com AR, além de ter se relacionado a fatores prognósticos como exacerbação aguda, progressão de doença e mortalidade¹¹. Apesar disso, a ausência de estudos de qualidade que incluam pacientes não asiáticos impossibilita a formulação de recomendações sobre seu uso em outras populações.

O KL6 é uma glicoproteína de alto peso molecular (200 kDa) produzida por pneumócitos do tipo II e por células epiteliais bronquiolares. Classificada como uma mucina do tipo 1 (MUC1), ela é uma glicoproteína transmembrana. As mucinas estão presentes em vários tecidos epiteliais e estão envolvidas em processos naturais de

proteção, reparo e sobrevivência, além de processos patogênicos como a oncogênese. A MUC1/KL6 especificamente é formada por uma cauda citoplasmática que contém 72 aminoácidos, um domínio transmembrana único e uma região extracelular de 200 a 500 nm altamente glicosilada composta por 20 a 100 repetições de uma sequência de 20 aminoácidos (VNTR, do inglês *variable number tandem repeat*).⁸⁵ e sítios de glicosilação N-terminal e O-terminal. (Figura 1)

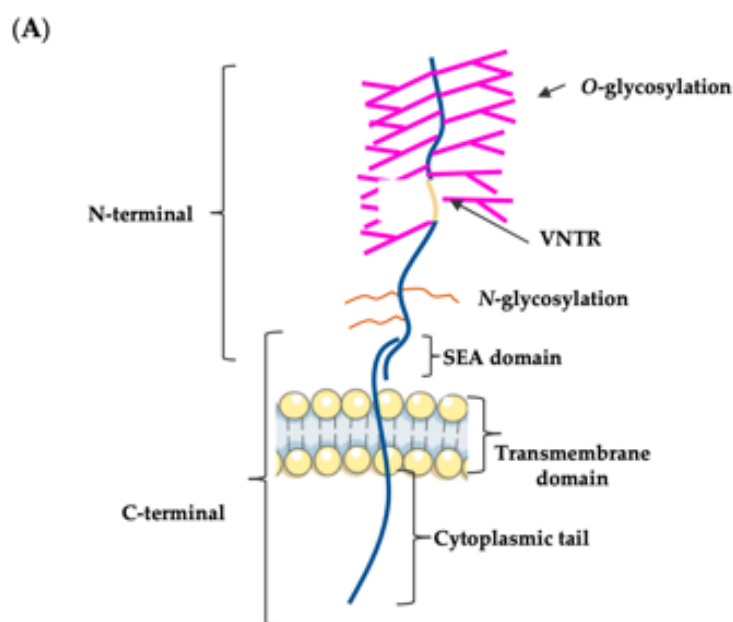


Figura 1 – Diagrama simplificado que descreve a estrutura do KL6. Fonte: Int. J. Mol. Sci. 2021

Inicialmente codificado como um único polipeptídio, ele é posteriormente clivado em duas subunidades, N terminal e C terminal que são ligadas por pontes de hidrogênio estáveis. A cadeia N terminal, extracelular, é altamente conservada e rica em resíduos de prolina, treonina e serina. Sendo o componente glicosilado, ela é responsável pelo processo de proteção celular, funcionando como uma barreira contra invasões celulares e de patógenos, além de reduzir a interação entre as células e entre as células e a matriz extracelular. A partir da ação da enzima conversora do TNF alfa (TACE, do inglês *TNF alfa converting enzyme*) o domínio extracelular do KL6 pode ser clivado e derramado no

fluido de revestimento pulmonar. Além disso, é possível que alguma forma solúvel do KL6 resulte de processos genéticos como splicing alternativo.⁸⁶

No pulmão, a expressão do KL6 parece ser específica dos pneumócitos tipo II e de células epiteliais bronquiolares. Ela passa a ser aumentada na superfície de pneumócitos em regeneração, além de estar presente em estruturas como estroma frouxo e células endoteliais de vasos linfáticos presentes em áreas de destruição pulmonar. Fora do tecido pulmonar, células tumorais pancreáticas e mamárias e, em menor grau, os tumores de estômago, fígado e cólon também expressam a molécula.⁸⁵

Por ser uma molécula grande, a quebra da barreira alvéolo-capilar ou o aumento de sua permeabilidade parece ser necessário para que seus níveis séricos se alterem proporcionalmente aos níveis teciduais durante os processos de agressão pulmonar. Um estudo que avaliou a dosagem do KL6 no lavado broncoalveolar (BAL) também encontrou correlação direta entre sua dosagem sérica e o número total de células, linfócitos, neutrófilos e albumina no BAL destes pacientes.⁸⁷

Em relação ao seu papel fisiopatológico na DPI, o KL6 demonstrou em estudos *in vitro* uma ação quimiotática e proliferativa sobre fibroblastos, sendo um potencializador da ação de agentes pró-fibróticos e de fatores de crescimento como fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF, do inglês *basic fibroblast growth factor*), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês *platelet-derived growth factor*) e fator de crescimento transformador (TGF beta, do inglês *transforming growth factor beta*). Além disso, mostrou ser capaz de inibir a apoptose de fibroblastos de forma aditiva e até mais intensamente que estas citocinas. Desta forma, apesar de haver uma desregulação positiva na via Fas-Fas ligante em pulmões de pacientes com DPI, que induz a apoptose de células epiteliais das vias aéreas, o KL6 parece proteger os fibroblastos deste efeito.¹²

Em relação a sua codificação genética, um estudo que comparou pacientes asiáticos e europeus caucasianos⁸⁸ mostrou que polimorfismos no nucleotídeo 568 (exon 2; rs4072037) do gene MUC1 podem alterar as concentrações séricas do KL6 e, como era de se esperar, a frequência de cada polimorfismo foi diferente entre as duas etnias. Além disso, em estudo mais recente, Sara Remuzgo-Martinez demonstrou uma diferença na frequência dos genótipos MUC1 rs4072037 TC e CC, e do alelo C entre pacientes da mesma etnia, mas com diferentes patologias (FPI e DPI relacionada a síndrome antissintetase), sendo este um possível biomarcador genético capaz de diferenciar estas duas patologias.⁸⁹

O uso de KL6 como método diagnóstico e prognóstico nas DPIs já foi alvo de diversos estudos e mais recentemente de metanálises que avaliaram de forma agrupada estes resultados. Em relação ao seu valor diagnóstico, Wang e col. encontrou uma sensibilidade de 0,87 e uma especificidade de 0,91 para o diagnóstico de fibrose pulmonar utilizando o biomarcador sérico, o que gerou uma área sobre a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) de 0,95.¹³ Ao incluir estudos com diversas DPIs – e não apenas quadro de fibrose estabelecida – Zhong e col. e Zhang e col. obtiveram resultados semelhantes, com sensibilidade de 0.76, especificidade de 0.89 e AUC de 0.88 e sensibilidade de 0.85 e especificidade de 0,97, respectivamente.^{14; 90} Apesar dos resultados positivos, todas metanálises identificaram uma grande variabilidade nos pontos de corte definidos como diagnósticos nos estudos originais. As diferenças entre os métodos utilizados para dosagem do biomarcador, o tipo e a severidade da doença pulmonar e principalmente as diferenças entre as etnias dos pacientes incluídos nos estudos foram apontadas como possíveis fontes da heterogeneidade dos resultados.^{13; 14;}

Em relação aos desfechos prognósticos, Aloisio e col. sugeriu que níveis séricos aumentados de KL6 estariam relacionados a maior risco de exacerbação aguda na FPI. Porém, devido a predominância de estudos asiáticos na metanálise e a utilização de diversos métodos de dosagem do KL6 nos estudos originais, seu poder de associação tornou-se limitado.⁹¹ Por sua vez, Zhang. e col. analisou estudos que incluiu pacientes com diversas DPIs e concluiu que os níveis séricos de KL6 dos pacientes que estão progredindo a doença pulmonar (segundo os critérios do estudo INBULD⁷⁹), dos que possuem doença pulmonar grave (definido como mais de 30% de acometimento pulmonar na TCAR do tórax, CVF<50% do previsto e necessidade de oxigênio suplementar ou com índice de saturação menor que 300%) e daqueles que estão experimentando uma exacerbação aguda da doença são maiores do que o pacientes sem estas complicações em 325.98U/ml, 703.41 U/ml e 545.44 U/ml respectivamente. Neste estudo, o hazard ratio (HR) do KL6 para prever progressão foi de 1.98 (1.07-367). Em relação a mortalidade, a dosagem sérica de KL6 de pacientes não sobreviventes foi 383.53U/ml maior que a de pacientes sobreviventes e o HR para predição de mortalidade foi de 2.05 (1.50-2.78). Na análise de subgrupos, o KL6 foi mais acurado em estimar a mortalidade entre os pacientes com AR e FPI.⁹²

Os estudos que avaliaram a utilidade do KL6 sérico em pacientes com AR de forma específica também são diversos. Um dos primeiros, uma coorte japonesa publicada em 1997 correlacionou níveis séricos de KL6 acima de 520 u/ml com atividade da DPI-AR avaliada através de PFP e radiografia de tórax.⁹³ Algum tempo depois, Tsuchiya e col. ao comparar imagens tomográficas, observou que níveis elevados de KL6 ocorreu especificamente em pacientes com padrões PIU, PINE, DAD e bronquiólite, mas não em pacientes com pneumonia organizante ou bronquiectasia⁹⁴

A acurácia do KL6 em diferenciar pacientes com AR com e sem acometimento intersticial pulmonar tem sido avaliada através de várias pequenas coortes ao redor do mundo e, da mesma forma que foi observado nas metanálises de estudos com outras patologias, chama a atenção a diferença entre os pontos de corte encontrados. Um estudo chinês com 153 pacientes obteve uma sensibilidade de 0.61 e uma especificidade de 0.78, com AUC 0.749 (95% CI 0.660–0.824, $p < 0.001$) para ponto de corte de 373.65 U/ml.⁹⁵ De forma semelhante, um outro estudo chinês com apenas 50 pacientes utilizou um ponto de corte de 399 U/ml e obteve uma sensibilidade e especificidade um pouco maiores, de 0.85 e 0.9, respectivamente, com AUC de 0.916 (95% CI 0.790–0.978). Neste estudo o KL6 não foi capaz de diferenciar pacientes com DPI-AR e DPI-DTC, mas níveis elevados do biomarcador se correlacionaram com maiores áreas de fibrose na TCAR do tórax.⁹⁶ Por sua vez, Avouac e col. utilizou um ponto de corte maior, de 632 U/ml, e obteve sensibilidade 0.68 e especificidade de 0.83, com AUC de 0.79 (95% CI 0.72–0.86, $p < 0.001$) ao avaliar 147 pacientes franceses com AR. Neste estudo, ele também demonstrou que os níveis séricos de KL6 são elevados entre os pacientes com padrão PIU de acometimento (980 ± 120 vs. 660 ± 95 U/mL, $p = 0.040$) e com maiores áreas de acometimento pulmonar (1836 ± 547 vs. 852 ± 120 U / mL, $p = 0.031$).⁹⁷

Mais recentemente, um estudo que avaliou a acurácia da utilização do KL6 associado a USG de tórax em uma coorte egípcia propôs um novo ponto de corte, de 277.5U/ml, mantendo níveis adequados de sensibilidade (0.87) e especificidade (0.88) com AUC de 0.878. Neste estudo os autores encontraram uma correlação negativa do KL6 com a CVF ($r = -0.93$, $p > 0.001$) e a VFE1 ($r = -0.91$, $p > 0.001$) e positiva com a taxa de mortalidade para níveis de KL6 acima de 1245U/ml⁹⁸. Paralelamente, um estudo coreano recente relacionou negativamente os níveis de KL6 com a CVF ($r = -0.223$,

$p=0.006$) e a DLCO ($r=-0.226$, $p=0.007$) de pacientes com AR, sem encontrar correlação com os parâmetros do TC6M.⁹⁹

Em 2021 Wang e col. publicou um artigo em que ele propõe o uso do KL6 e da USG de tórax para rastreio de DPI precoce em todos pacientes com AR diagnosticada, utilizando neste caso um ponto de corte de 500U/ml para o biomarcador¹⁰⁰. Por fim, está em andamento um estudo Chines denominado RISE que irá incluir pacientes sem diagnóstico de DPI-AR, mas que são considerados de alto risco para seu desenvolvimento (aqueles que possuem FR e/ou anti-CCP positivos e aqueles com longo tempo de duração de doença). Através de avaliação clínico e laboratorial extensa espera-se conhecer a prevalência e os fatores preditivos da DPI-AR, além de avaliar o papel do KL6 como biomarcador nesta população específica.¹⁰¹

A possível influência dos tratamentos com MMCDs sintéticos e biológicos sobre as dosagens séricas de KL6 é um outro ponto importante de ser discutido ao avaliar a sua utilidade na DPI-AR. Sabemos que estas medicações são possíveis indutores de lesão pulmonar e como era de se esperar, os níveis séricos de KL6 mostraram-se elevados em casos de lesões associadas ao uso de anti-TNF alfa e metotrexato (MTX) com descrição de posterior redução após suspensão do fármaco e melhora do quadro.^{102; 103} Porém, alguns estudos subsequentes trouxeram dúvidas sobre sua utilidade neste contexto. Uma das primeiras coortes japonesa que avaliou o assunto sugeriu que os níveis séricos de KL6 poderiam se elevar e reduzir espontaneamente em pacientes tratados com MTX e, principalmente com MMCDs biológicos sem correlação com eventos pulmonares clinicamente significativos.¹⁰⁴ Em seguida, uma nova coorte, também japonesa avaliou pacientes em uso de MMCDs biológicos e realizou TCAR do tórax para todos os pacientes que tiveram aumento do KL6 durante o acompanhamento. Este estudo mostrou que 20% dos pacientes com elevação de KL6 tiveram progressão radiográfica da fibrose

pulmonar, mesmo que sem associação com eventos clínicos relevantes. Apenas os anti-TNF alfa causaram aumento do biomarcador e o uso de MTX não influenciou nesse aumento. As possíveis explicações aventadas pelos autores relacionadas a este fato seriam o dano dos pneumócitos induzido por essa classe de biológico ou até mesmo o estímulo a produção/liberação de KL6 por essas células. Um possível efeito da medicação nos métodos de dosagem e o desenvolvimento de DPI pré-clínica são outras hipóteses plausíveis.¹⁰⁵ Confirmando esses achados, o estudo nacional de segurança de biológicos japonês mostrou elevação de 6.8% a 15.6% nos níveis de KL6 de pacientes em tratamento com anti-TNF alfa sem relação com alterações patológicas em 95.7% deles, sugerindo que as alterações devem ser seguidas de uma investigação com observação cuidadosa ou mesmo descontinuação do fármaco caso não se encontre uma causa relacionada.¹⁰⁶ Por fim, um pequeno estudo italiano com apenas 15 pacientes, sendo quatro com diagnóstico de DPI-AR, mostrou que o uso de baricitinibe foi associado a um aumento de DLCO nos dois grupos (com e sem DPI) e redução significativa de KL6 nos pacientes com DPI após 6 meses de observação.⁸²

Em relação ao valor prognóstico do KL6 em pacientes com DPI-AR, Kinoshita e col. concluiu que níveis séricos acima de 520U/ml se correlacionaram a maior extensão de acometimento pulmonar e a maiores graus de fibrose.¹⁰⁷ Outro estudo japonês retrospectivo, com 9 anos de seguimento incluiu 125 pacientes com DPI-AR, dos quais 33 (26.4%) experimentaram uma exacerbação aguda (EA). Estes pacientes tinham níveis de KL6 mais elevados na época do diagnóstico e na dosagem anterior a EA em relação aos pacientes que não tiveram essa complicação e um delta anual de KL6 maior ou igual a 8.8% foi definido como ponto de corte ótimo para prever EA, com sensibilidade de 0.7 e especificidade de 0.76. Além disso, a EA se associou com mortalidade geral e mortalidade por causas pulmonares nesta coorte.¹⁰⁸ Outro estudo longo, com 20 anos de seguimento,

coreano associou níveis de KL6 acima de 640U/ml com padrão PIU e valores acima de 780U/ml com mortalidade no grupo com padrão PIU (HR, 4.659; 95% CI, 1.258–17.261; $p = 0.021$). Além disso, o KL6 se correlacionou inversamente com parâmetros de função pulmonar (CVF, DLOC e CPT) nos dois grupos, PIU e não-PIU.¹⁰⁹ Recentemente outro estudo japonês, maior, com 312 pacientes e 10 anos de seguimento, reafirmou que pacientes com maiores elevações de KL6, mesmo que por longos períodos, tiveram maiores taxas de mortalidades.¹¹⁰

I) TC6M

O TC6M é um teste de esforço submáximo que mede a capacidade funcional de pacientes com doenças pulmonares crônicas. Nele, os pacientes são orientados a caminhar a máxima distância que conseguirem em um período de 6 minutos, o que permite uma avaliação integrada dos sistemas envolvidos no exercício, como o sistema pulmonar, cardiovascular, a circulação sistêmica e periférica, além do metabolismo muscular.¹¹¹

Sua padronização foi publicada em 2002 pela *American Thoracic Society* (ATS)¹¹² e atualizada pela força-tarefa formada pela *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS) em 2014. As recomendações deste documento são principalmente acerca de fatores externos que podem influenciar a distância caminhada após 6 minutos (DTC6M), como as instruções e uso de frases de encorajamento, o uso de oxigênio suplementar e seu transporte, além das características do local onde o teste será realizado,¹¹³ e incluem⁶⁷:

- Marcar a linha de partida com fita colorida brilhante;
- Marcar o comprimento do corredor a cada 3 metros (m);
- Marcar os pontos de retorno com um cone;
- Os pacientes devem estar vestidos com roupas confortáveis e deve-se permitir o uso de auxiliares de marcha de uso habitual;

- O paciente deve estar usando a terapia de oxigênio prescrita; ele deve puxar seu reservatório de oxigênio que deve estar acoplado a rodinhas. Se isso não for possível, o avaliador deve caminhar ligeiramente atrás para evitar definir o ritmo;

- Deve-se fazer uma anotação de como o paciente foi assistido com oxigênio, pois os testes subsequentes devem ser realizados da mesma forma;

- O oxigênio não deve ser titulado durante o estudo porque o oxigênio suplementar e sua portabilidade afetam o desempenho do exercício e a distância percorrida;

- O paciente deve descansar por pelo menos 10 minutos antes do início do teste;

- Durante o tempo de descanso inicial, a pressão arterial, a frequência cardíaca, a saturação periférica de oxigênio (SpO₂), escala de dispneia e fadiga de base devem ser documentadas;

- A SpO₂ contínua deve ser monitorada para capturar o nadir da SpO₂;

- Se o paciente parar durante o teste, o cronômetro não deve ser parado. Deve-se anotar o momento em que o paciente parou e recomeçou a caminhar;

- As razões para a cessação prematura do teste pelo paciente incluem sintomas de dor no peito, dispneia intolerável ou dor nas pernas;

- O avaliador pode interromper o teste com base na aparência do paciente ou se a SpO₂ cair abaixo de 80%;

- A distância percorrida é medida contando o número de voltas completas e arredondando para a distância em metros mais próximo para a volta parcial final;

- Ao cessar o teste, os parâmetros medidos durante o período pré-teste são repetidos;

Considerações de segurança:

- O técnico ou outros prestadores de teste devem ser certificados em suporte básico de vida e reanimação cardiopulmonar;

- O acesso a equipamentos de emergência, incluindo um carrinho de emergência e medicamentos, como nitroglicerina sublingual, aspirina e broncodilatadores deve ser estar garantido;

Atualmente o TC6M é recomendado para avaliar a resposta ao tratamento após intervenções cirúrgicas (transplante pulmonar, lobectomia, cirurgia de redução de volume pulmonar), reabilitação pulmonar e tratamento clínico de doenças crônicas como o DPOC, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e insuficiência cardíaca (IC). Além disso, ele também é indicado para medir a capacidade funcional em pacientes com DPOC, fibrose cística, IC e doença vascular periférica. Em relação a seu valor prognóstico, o TC6M demonstrou ser capaz de prever morbidade e mortalidade em pacientes com IC, DPOC, HAP e FPI.¹¹³

Considerado um exame seguro, as contraindicações absolutas ao teste incluem principalmente os quadros de cardiopatia e pneumopatia agudas e descompensadas, enquanto estágios avançados de gravidez e o comprometimento ortopédico que dificultem o paciente de caminhar são contraindicações relativas.¹¹³ Um estudo observacional que avaliou a segurança do TC6M incluiu 741 pacientes que estavam realizando reabilitação pulmonar e foram submetidos ao TC6M conforme as recomendações. Apenas 43 (6%) eventos adversos foram observados, sendo os mais comuns a dessaturação abaixo de 80%, a dor torácica e a taquicardia. Nenhum paciente teve sequelas a longo prazo destes eventos.¹¹⁴

O principal resultado do TC6M é a DTC6M. Este é um parâmetro que se mostrou confiável, com elevado coeficiente de correlação intraclasse (0,82 a 0,99) e baixa variação de coeficiente nas comorbidades avaliadas (DPOC, IC, FPI). Apesar disso, estudos em pacientes com DPOC demonstram uma influência importante do efeito do aprendizado

na DTC6M. Em uma grande coorte observacional publicada por Hernandez e col. em 2011 que incluiu 1514 pacientes com DPOC, a realização do TC6M em dias seguidos aumentou a distância caminhada, em média, em 27m (7%).¹¹⁵ Este efeito se manteve, mas com menor magnitude, por até 3 meses em uma coorte prospectiva de pacientes com DPOC que estavam em programa de reabilitação pulmonar.¹¹⁶ Do ponto de vista clínico, a DTC6M apresentou uma correlação forte com a capacidade física (coeficientes de correlação entre 0,4 e 0,93) e uma correlação fraca a moderada com o VEF1 e a DLCO, (coeficientes de correlação entre 0,31 e 0,55) e com a qualidade de vida relatada pelos pacientes (coeficientes de correlação entre 0,03 e 0,65). Além disso, menores DTC6M apresentaram uma importante correlação com a mortalidade no DPOC, FPI e HAP.¹¹⁷

A dessaturação (queda de SpO₂ maior ou igual a 4%) durante o TC6M é outro parâmetro que também foi associado a piores desfechos, como o prejuízo na atividade física diária, declínios mais rápidos de VEF1 e a maior mortalidade em pacientes com DPOC.^{118; 119} Este parâmetro, apesar de ter se mostrado confiável nos estudos, apresentou maiores níveis de variabilidade entre os pacientes com esclerose sistêmica.¹¹⁷ Para a sua detecção de maneira confiável é recomendado realizar a monitorização da SpO₂ de forma contínua durante o TC6M, já que os menores níveis nem sempre ocorrem ao final do teste.¹²⁰

A recuperação da frequência cardíaca (FC) após um minuto do final do TC6M, quando reduzida, também foi associada a piores desfechos, inclusive a mortalidade em pacientes com FPI e HAP.^{121; 122; 123} Nos pacientes com DPOC, essa redução foi associada a gravidade de doença, piores níveis de dispneia e qualidade de vida e a exacerbações futuras.¹²⁴ Apesar disso, os estudos em diferentes patologias utilizaram pontos de corte distintos para a recuperação da FC, dificultando a recomendação para seu uso.¹¹³

Em pacientes com fibrose pulmonar, especificamente, o TC6M se mostrou mais reprodutível que o teste de exercício cardiopulmonar e se correlacionou fortemente com a taxa máxima de consumo de oxigênio medida durante a intensidade máxima de um exercício incremental (VO₂ max).¹²⁵ Por sua vez, a demanda ventilatória medida pelo pico de produção de dióxido de carbono, o pico de ventilação e a taxa de troca respiratória, foram menores, o que pode justificar a maior tolerabilidade do TC6M por pacientes com doenças respiratórias crônicas.^{126; 127}

Em relação aos desfechos nesta população, Mura e col. incluiu 70 pacientes com diagnóstico recente de FPI em uma coorte prospectiva, e concluiu que a DTC6M inferior a 72% do previsto foi um preditor independente de mortalidade, com um risco relativo de 3,27.¹²⁸ Em uma outra coorte norte americana com 454 pacientes com FPI em protocolo pré-transplante, a menor DTC6M foi um melhor preditor de mortalidade em 6 meses que a redução da CVF.¹²⁹

Além da DTC6M, a dessaturação (SpO₂ < 88%) durante o teste e uma recuperação de FC inferior a 13 batimentos por minuto (bpm) também foram associadas a maiores mortalidades em pacientes com FPI, com riscos relativos de 5 e 4,47, respectivamente.^{121; 130} A recuperação da FC reduzida também se associou a presença de hipertensão pulmonar no cateterismo direito de pacientes com FPI (OR = 4.0, 95% CI: 1.17-13.69, P = 0.02).¹³¹ Um outro parâmetro avaliado nos pacientes com FPI é o produto distância-saturação, que é obtido através da multiplicação da DTC6M e a menor SpO₂ observada no teste. Este parâmetro foi mais acurado em prever a mortalidade em 12 meses em uma coorte observacional com 81 pacientes com FPI que a DTC6M ou a dessaturação isoladamente.¹³²

Em uma revisão da literatura publicada por Brown e col. em 2018, os autores pontuaram as principais utilidades do TC6M na FPI, que incluem:¹³³

- avaliar seu prognóstico, sendo pior em pacientes com DTC6M inferiores a 250m, SpO₂ < 88% e recuperação de FC após um minuto $\leq$ 13bpm;
- avaliar a necessidade de oxigênio suplementar;
- identificar pacientes que mais se beneficiam de reabilitação pulmonar, sendo eles aqueles com menores DTC6M, maiores níveis de dispneia e menor recuperação de FC;
- avaliar a probabilidade pré-teste de hipertensão pulmonar;
- avaliar a capacidade funcional e grau de dispneia do paciente,
- avaliar a gravidade e progressão da doença;
- avaliar indicação de transplante pulmonar

Baseado nestas indicações, esta mesma revisão propõe um esquema de decisões terapêuticas baseadas nos resultados do TC6M, que incluem encaminhamento para reabilitação pulmonar, encaminhamento para equipes de transplante, aumento da prescrição de oxigênio, avaliação de hipertensão pulmonar e discussões sobre terminalidade. Além disso, devido ao seu valor prognóstico importante, o TC6M tem sido incluindo como desfecho em estudos clínicos de tratamentos da FPI como o interferon, sildenafil, imunoglobulina e pirfenidona.¹³³

Na literatura revisada, não foi encontrada nenhuma evidência publicada sobre o uso do TC6M como exame de triagem para DPIs. Acreditamos que este fato se justifique pela baixa especificidade para o diagnóstico de doenças pulmonares quando usado de forma isolado, já que seu resultado pode ser influenciado por condições extrapulmonares.¹¹¹ Neste sentido, o comprometimento multissistêmico das DTCs traz

ainda mais confundidores, já que a DTC6M pode ser impactada por outras manifestações da doença de base, incluindo o acometimento osteomuscular e cardíaco, que prejudicam a mobilidade.¹⁰

3) Justificativa

A evolução no tratamento da AR trouxe consigo uma redução na prevalência e na gravidade das MEAs.³ Este fato; porém, não parece ser verdadeiro para o acometimento pulmonar, que continua sendo a segunda causa de mortalidade geral entre os pacientes com AR,⁴ e está associado a uma maior mortalidade na população de AR inicial (com até dois anos de doença) comparado a controles saudáveis.^{5; 134}

Em publicação recente, Anna Stainer e col. aponta de forma crítica as necessidades ainda não atingidas em relação ao conhecimento da DPI-AR. Entre elas, a capacidade de identificarmos os pacientes com alto risco para desenvolver acometimento pulmonar e mais, a identificação precoce dos pacientes que necessitarão de tratamento devido à doença clinicamente significativa parece ser crucial para a elaboração de estudos clínicos randomizados estruturados com grupos de pacientes bem definidos, trazendo solidez às evidências sobre a terapêutica na DPI-AR.¹³⁵

Neste sentido, o primeiro desafio encontrado no estudo desta patologia envolve sua questão epidemiológica. Como já citado na seção anterior, a literatura diverge de forma significativa em relação ao número de pacientes com acometimento do interstício pulmonar e uma das justificativas para este fato é a elevada porcentagem de pacientes com doença pré-clínica e a ausência de evidências robustas que embasem as recomendações em relação ao rastreio nesta população.¹⁰ Além disso, os métodos diagnósticos mais utilizados atualmente – TCAR do tórax e provas de função pulmonar – estão sujeitos a intervariabilidade de seus resultados, o que para alguns autores deixa as estimativas existentes ainda menos precisas.¹³⁶ Com o objetivo de melhorar a acurácia

fornecida pela análise das TCAR, a avaliação quantitativa da TC de tórax vem sendo estudada no âmbito das DPIs com resultados promissores. Trata-se de um processo automatizado realizado por softwares específicos, que avaliam as densidades em Hounsfield (HU) de cada elemento (voxel) do parênquima pulmonar e através destes valores, são construídos histogramas de distribuição das densidades.¹³⁷ Um dos produtos desta análise, a porcentagem de área de alta atenuação (%HAA, do inglês, *high attenuation area percentage*) é uma alteração precoce vista em pacientes assintomáticos e com TCAR normal que foi associada a piores parâmetros funcionais, evolução com anormalidades pulmonares visualizadas por radiologistas, além de desfechos como hospitalização e mortalidade.¹³⁸ Apesar dos resultados promissores, esta tecnologia ainda é pouco disponível e carece de estudos que validem seu uso na prática clínica.

O comportamento clínico heterogêneo é outro dificultador. Sabe-se que alguns pacientes permanecem assintomáticos e com pequeno acometimento pulmonar por anos, enquanto outros evoluem de forma rápida e progressiva para doença pulmonar terminal, demonstrando a necessidade de tratamentos distintos para subgrupos diferentes de pacientes. Em contrapartida, os dados referentes aos fatores de risco para progressão da doença pulmonar são diversos e diferem entre as coortes existentes, impossibilitando identificar de forma precoce e precisa os pacientes que necessitarão de tratamento específico.⁵⁷ Um exemplo é o uso da redução de medidas pulmonares fisiológicas como a CVF e a DLCO, parâmetros que denotam acometimento pulmonar estabelecido, ou já em progressão, como fatores de risco para progressão.¹³⁹

Outro exemplo que merece ser citado é o uso das alterações tomográficas como fator de risco e prognóstico. Sabe-se que a discordância entre o padrão de acometimento pulmonar e a extensão da doença pode tornar o valor prognóstico da TCAR do tórax incerto.⁵⁸ Sendo este um método no máximo semiquantitativo e com grande variabilidade

nos padrões descritos por radiologistas de centros terciários e por radiologistas da comunidade em geral,⁴⁹ o seu uso com este fim pode ser inadequado, principalmente em casos iniciais de acometimento pulmonar, em que muitas vezes as alterações são inespecíficas e os padrões podem se sobrepor.⁵⁷

A junção destes parâmetros através de escores multidimensionais têm sido avaliada com bons resultados em identificar e prognosticar estes pacientes.¹⁴⁰ Exemplos são os parâmetros GAP (do inglês, *gender, age e physiology*) e o escore de Goh's (que utiliza parâmetros fisiológicos e tomográficos) derivados de estudos de FPI. Eles foram avaliados para predição de mortalidade e tempo livre de transplante, respectivamente, em pacientes com DPI-AR com resultados modestos. Porém, apesar de fornecerem distinções prognósticas amplas em grandes coortes, eles não foram capazes de quantificar os riscos individuais destes pacientes^{58; 141}.

Frente ao baixo desempenho dos parâmetros clínicos, fisiológicos e tomográficos em identificar os pacientes sob risco de desenvolver DPI-AR e em prognosticá-los de forma objetiva e individual, as pesquisas em busca de um biomarcador ideal para DPI-AR estão em ativa expansão.

Sendo assim, o presente estudo se justifica pela necessidade ainda não atingida de avaliar os métodos de rastreio de DPI, incluindo os níveis séricos de KL6, o TC6M e as PFP, em pacientes com DPI-AR pré-clínica, e, desta forma, produzir evidências que embasem seu uso na prática clínica.

4) Objetivos:

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a correlação entre os níveis séricos de KL6, o TC6M e os parâmetros da espirometria com volumes e DLCO com os achados sugestivos de DPI na TCAR do tórax de pacientes com AR assintomáticos do ponto de vista respiratório.

Os objetivos secundários são:

- Correlacionar os níveis séricos de KL6 com as PFP, incluindo espirometria com volumes e DLCO e TC6M.
- Avaliar a acurácia dos parâmetros que se associaram a presença de alterações intersticial na TCAR do tórax em prever DPI pré-clínica.

5) Metodologia

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado nos ambulatórios de reumatologia e de doenças pulmonares intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HC/UFGM/EBSERH). Os dados foram obtidos no período de 01/11/2022 a 30/09/2023. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico prévio de artrite reumatoide de acordo com os critérios classificatório do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)* (Tabela 1)²³ que não possuíam diagnóstico prévio de DPI e que eram assintomáticos do ponto de vista respiratório. Foram excluídos pacientes com sobreposição de outras DTC, pacientes com sinais clínicos de edema e congestão pulmonar, derrame pleural, diagnóstico prévio de hipertensão pulmonar ou IC, neoplasia em atividade, infecções pulmonares crônicas ou história de internação por causas pulmonares após o diagnóstico de AR.

Os pacientes que assentiram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice I) foram incluídos consecutivamente. Mediante entrevista e análise de prontuário no dia da inclusão foram coletados os dados clínicos e epidemiológicos. Estes dados foram catalogados e armazenados no banco de dados REDCap (do inglês, *Research Electronic Data Capture*) e incluíam: a data do início dos sintomas, a data do diagnóstico, sexo, idade, história de

tabagismo e carga tabágica, manifestações extra articulares, comorbidades de acordo com a escala de comorbidade de Charlson¹⁴², presença de erosões ósseas, positividade de auto anticorpos (fator antinuclear [FAN], FR e anti-CCP) e seus níveis séricos; uso de medicamentos prévios e atuais; dose de glicocorticoide atual; provas inflamatórias disponíveis (VHS e PCR); índices de atividade de doença (CDAI e DAS 28 – PCR ou VHS) e de funcionalidade mensurada pelo HAQ (do inglês, *Health Assessment Questionnaire*). Os índices de atividade de doença (DAS28 e CDAI) foram avaliados como variáveis contínuas e categóricas, classificando o paciente em remissão, baixa atividade, moderada atividade ou alta atividade de acordo com a faixa em que se encontra seu resultado, que depende do número de articulações edemaciadas e dolorosas, avaliação global do paciente e do médico (CDAI) e PCR ou VHS (DAS28 PCR ou VHS) (Tabela 3). Para o cálculo do tempo de duração de doença foi considerado o intervalo entre o início dos sintomas até a data de realização dos exames. Caso fossem realizados em dias diferentes, a data da coleta da amostra sanguínea foi escolhida como referência.

Tabela 3 – Índices compostos de atividade de doença com seus diferentes pontos de corte

Índice	Categoria de atividade de doença	Resultado
DAS28	Remissão	$\leq 2,6$
	Baixa	$>2,6 - 3,2$
	Moderada	$>3,2 - 5,1$
	Alta	$>5,1$
CDAI	Remissão	$\leq 2,8$
	Baixa	$>2,8 - 10$
	Moderada	$>10 - 22$
	Alta	>22

Legenda: DAS28 - *Disease Activity Score 28*; CDAI - *Clinical Disease Activity Index*

Além do preenchimento da ficha clínica (Apêndice II), uma data específica era agendada para realização dos exames complementares propostos. A princípio, todos os exames deveriam ser realizados no mesmo dia. Porém, por indisponibilidade da equipe

ou do paciente intervalos de até 120 dias entre a TCAR do tórax e a coleta de sangue e de até 180 dias entre as PFP e os demais exames foram aceitos caso nenhum evento clínico significativo ocorresse neste período. As datas de realização de cada exame estão disponíveis no apêndice III.

5.2 Procedimentos e instrumentos de avaliação

A) Provas de função pulmonar

Um sistema Vyntus Body (Vyair Medical, Inc., Mettawa, USA) foi utilizado para a determinação dos volumes pulmonares absolutos, parâmetros espirométricos e DLCO, de acordo com critérios internacionais.^{143; 144} As seguintes variáveis foram estudadas: CPT, capacidade vital lenta (CVL), CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF. As medidas foram expressas em valores absolutos e em porcentagem prevista (%prev) para a população brasileira.^{144; 145; 146} O método da respiração única foi utilizado para a determinação da DLCO, considerando os valores sugeridos por Guimarães e col.¹⁴⁷

O TC6M foi realizado em um corredor de 30m utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA) de acordo com padrões internacionais.^{113; 117} As seguintes variáveis foram obtidas no início e no final do teste: SpO₂, FC, frequência respiratória, pontuação de dispneia na escala de Borg. A FC em %prev em relação à FC máxima para adultos, FC após 1 min de recuperação do TC6M e DTC6M foram medidas ao final do teste. Dessaturação de oxigênio $\geq 4\%$ ou redução da FC < 12 bpm após 1 min de recuperação do TC6M foram consideradas alterados.¹¹⁷ A DTC6M foi expressa em valores absolutos e em %prev para a população brasileira.¹⁴⁸

B) Dosagem sérica do KL6

Foram coletados 4ml de sangue total em tubo contendo o anticoagulante EDTA. Após centrifugação por 15 minutos a 3000 rpm, o sobrenadante foi removido e

armazenado em freezer a -80°C do no Centro de Pesquisa do HC/UFGM/EBSERH para posterior análise. Os níveis plasmáticos de KL6 foram obtidos por teste sorológico imunoenzimático (ELISA) utilizando o kit da empresa BioSystems que foi realizado no Laboratório de Nefropatologia, na Faculdade de Medicina da UFGM. O método aplica o princípio do sanduíche duplo de anticorpo biotilado, em que anticorpos monoclonais anti-KL6 estão previamente aderidos aos micropoços da placa fornecida pelo kit. As amostras e reagentes são acrescentadas a estes poços e o KL6 presente na amostra se liga ao anticorpo basal. Nova camada de anticorpo anti-KL6 conjugada a biotina e estreptavidina conjugada com a enzima peroxidase de rábano (HRP) são acrescentados aos poços, e em seguida a placa é incubada até a formação de um complexo. Após a lavagem da placa para remover os ligantes não específicos, uma nova solução de substrato é adicionada e a coloração ocorre proporcionalmente a quantidade de KL6 presente na amostra. Após adicionar a solução que interrompe a coloração, a absorbância é medida em 450nm por leitor específico.

A preparação dos reagentes do kit foi realizada conforme as técnicas descritas. Inicialmente foi adicionado 120ul do diluente padrão a 120ul do reagente padrão (1600 U/ml) e após homogeneização por 15 minutos desta solução, novas diluições sequenciais foram realizadas conforme a tabela abaixo:

Tabela 4 – Diluição de reagentes padrões

Concentração padrão	Frasco padrão	Diluições
1600 U/ml	Reagente padrão	Padrão original fornecido pelo Kit
800 U/ml	Padrão No. 5	120 ul Reagente padrão + 120 ul diluente padrão
400 U/ml	Padrão No. 4	120 ul padrão N.5 + 120ul diluente padrão
200 U/ml	Padrão No. 3	120 ul padrão N.4 + 120ul diluente padrão
100 U/ml	Padrão No. 2	120 ul padrão N.3 + 120ul diluente padrão
50 U/ml	Padrão No. 1	120 ul padrão N.2 + 120ul diluente padrão
0 U/ml	Padrão No. 0	50ul diluente padrão

Fonte: tabela adaptada do manual do kit GENLISA BioSystems. Legenda: U/ml – unidade por mililitro; N. – número; ul – microlitro.

Após a lavagem da placa, além de manter dois controles negativos, os poços padrões foram preparados adicionando 50ul do diluente padrão e 50ul de cada reagente padrão (No. 0 a 5) em seus respectivos poços. As amostras foram analisadas em duplicata. Após aquecimento e homogeneização das amostras, 40ul de plasma foram adicionados aos respectivos poços, seguido de 10ul de anticorpo anti-KL6 biotinilado e 50ul de estreptavidina conjugada com HRP. A placa foi homogeneizada e incubada a 37 graus Celsius (°C) por 60 minutos. Em seguida, a placa foi lavada 4 vezes utilizando-se tampão de lavagem para retirar todos os resíduos e o reagente de coloração tetrametilbenzidina (TMB) foi adicionado. Após nova incubação por 10 minutos a 37°C a solução que interrompe a reação foi adicionada e leitura da absorbância feita após 15 minutos.

A média de absorbância de cada duplicata foi calculada. Para formar o gráfico padrão do experimento este valor foi adicionado ao eixo Y com a respectiva concentração padrão correspondente no eixo X. Após construir a curva do gráfico ligando estes pontos, as concentrações de cada amostra foram obtidas com o auxílio do Excel.

C) Tomografia de tórax

Os pacientes foram submetidos a exames de TCAR do tórax com cortes finos de 1mm, utilizando um aparelho de tomografia computadorizada Multidetector Aquilion de 64 canais (Canon Medical System, USA), na posição supina e com inspiração máxima, no setor de radiologia do HC/UFG/EBSERH.

Após o estabelecimento de critérios de qualidade para análise das imagens, os exames foram laudados individualmente por uma radiologista com experiência na avaliação de exames do tórax (CJR) e por uma pneumologista especialista em DPI (EVM). As discordâncias em relação aos achados na TCAR do tórax foram posteriormente debatidas e, nestes casos, o resultado foi obtido após acordo entre as especialistas.

Devido a sua maior especificidade, as alterações sugestivas de fibrose pulmonar (presença de reticulado com ou sem vidro fosco, bronquiectasia e bronquiloectasias de tração, faveolamento e o vidro fosco isolado) foram consideradas como alterações intersticiais mesmo se estivessem presentes de forma isolada. As alterações de vias aéreas (aprisionamento aéreo, espessamento brônquico, enfisema) e as outras alterações (nódulos, cistos, espessamento pleuroapical, estrias subpleurais) foram descritas, mas incluídas de forma conjunta na categoria de outras alterações, e, caso não houvesse sobreposição com alguma alteração sugestiva de fibrose pulmonar, estes exames foram considerados normais para a presença de alterações intersticiais.

5.3 Análise de dados

A análise descritiva foi realizada utilizando medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa.

Para verificar a distribuição normal dos dados quantitativos foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Como o tamanho da amostra era pequeno e alguns dados não apresentaram distribuição normal, foi utilizado o procedimento de *bootstrap* com 1000 réplicas de amostragem simples.¹⁴⁹

As análises de associação e de validade concorrente foram realizadas via teste de correlação de Pearson quando as variáveis eram contínuas; teste de correlação bisserial por ponto quando as associações eram entre variáveis contínuas e categóricas; teste de correlação bisserial quando eram entre variáveis ordinais e categóricas. Avaliação de concordância foi realizada através do teste Cohen de Kappa quando ambas as variáveis eram categóricas em dois níveis (2x2).

Além disso, foi realizada análise da área sob a curva ROC para determinar o ponto de corte das variáveis que foram associadas a presença de intersticiopatia capazes de discriminar e classificar os pacientes pelo resultado da TCAR do tórax. O ponto de corte foi selecionado a partir das coordenadas da curva ROC onde a sensibilidade e a especificidade-1 foram maximizadas. Intervalos de confiança de 95% dos indicadores de sensibilidade, especificidade e da razão de verossimilhança positiva e negativa foram calculados. O nível de significância adotado foi alfa de 5%. Os dados foram analisados nos programas estatísticos *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS® 23.0, JASP 0.18.3.0 e Jamovi 2.5.3.

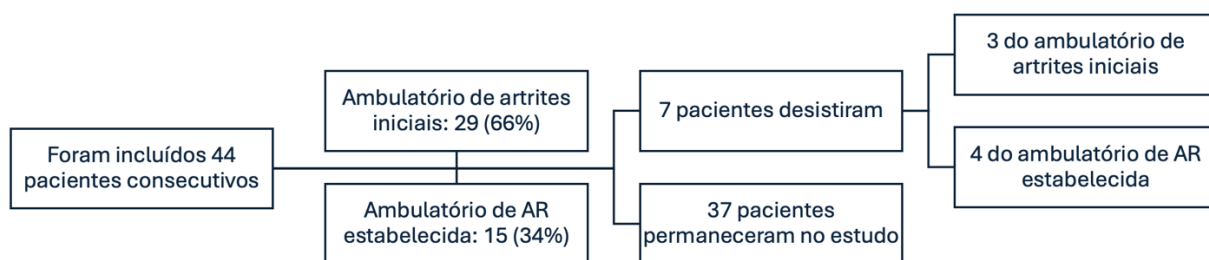
5.4 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, número 61270022.5.0000.5149. Todos os pacientes que concordaram e aceitaram participar do estudo assinaram TCLE.

6) Resultados

Foram inicialmente incluídos no estudo 44 pacientes consecutivos, dos quais 29 (66%) estavam em acompanhamento regular no ambulatório de artrites iniciais e 15 (34%) no ambulatório de artrite reumatoide do HC/UFG/EBSERH. Durante o processo de inclusão, 7 pacientes interromperam a participação no estudo, permanecendo 37 pacientes (Figura 2). As características clínicas e sociodemográficas da amostra estão descritas na tabela 5. A média de idade era de $54,4 \pm 13,75$ anos, sendo que 13 (35,1%) deles tinham idade superior a 60 anos. A maioria era do sexo feminino (86,5%) e o tempo de início dos sintomas variou entre 0,56 e 50,56 anos, com mediana de 4,6 anos.

Figura 2 – Fluxograma de inclusão de pacientes



Em relação as MEAs, apenas 2 pacientes (5,4%) apresentavam sintomas secos, sem ocorrência de outras MEAs conhecidas. 19 pacientes (54,3%) apresentavam erosões nas radiografias, 16 (43,2%) tinham FAN positivo e 31 (83,8%) tinham FR e/ou anti-CCP positivos, sendo que a maioria (81%) tinham altos títulos destes autoanticorpos (> 3 vezes o limite superior de referência). Em média os pacientes apresentavam-se com moderada atividade de doença (DAS28 PCR médio $3,46 \pm 1,33$ e CDAI médio $13,2 \pm 11,96$) e com leve redução funcional (HAQ médio $1,17 \pm 0,96$).

Em relação aos hábitos de vida, a maioria dos pacientes (62,2%) nunca havia fumado, e aqueles que eram ou tinham sido tabagistas apresentavam uma carga tabágica

média de 18,87 anos-maço $\pm$ 30,98. O índice de comorbidade de Charlson corrigido pela idade foi de $2,54 \pm 1,57$, sendo as comorbidades mais comuns hipertensão arterial sistêmica (51,4%), diabetes mellitus sem lesão de órgão alvo (27%), dislipidemia (24,3%) e osteoartrite (27%). Aproximadamente a metade dos pacientes estava em uso de corticoide (54,1%) com uma dose média equivalente a 2,93mg de prednisona ($\pm$ 3,09mg). A grande maioria dos pacientes (94,6%) estava em uso de MMCD sintéticos, seja em monoterapia ou em associação com outros MMCDs, enquanto apenas um pequeno número usava terapia avançada (biológicos ou moléculas alvo específicas) como anti-TNF alfa (8,1%), iJAK (10,8%), rituximabe (8,1%) e tocilizumabe (3,7%).

Tabela 5 – Características clínicas da amostra (n=37)

Variáveis	Estatística descritiva
Idade, anos	54,41 (13,75)
Sexo feminino, n / %	32 / 86,5
Tabagismo, n / %	
ex-tabagista	12 / 32,4
tabagista	2 / 5,4
nunca fumou	23 / 62,2
Carga tabágica, anos-maço	18,87 (30,98)
Tempo de início dos sintomas, anos*	4,60 (0,56 a 50,56)
Fator reumatoide, n / %	
baixo: <3x LSN	7 / 18,9
alto: >3x LSN	22 / 59,5
sem informação	8 / 21,6
Anti-CCP, n / %	
baixo: <3x LSN	2 / 5,4
alto: >3x LSN	27 / 73,0
sem informação	8 / 21,6
DAS 28 PCR	3,46 (1,33)
CDAI	13,20 (11,96)
HAQ	1,17 (0,96)
PCR	10,4 (8,59)
Índice comorb. Charlson	2,54 (1,57)
MEAS; n / %	2 / 5,4
Medicamentos - atual, n / %	
corticoide	20 / 54,1
antiTNF	3 / 8,1
rituximabe	3 / 8,1
tocilizumabe	1 / 3,7
iJAK	4 / 10,8
MMCD sintético, n / %	
MTX	22 / 59,5
HQC	1 / 2,7
LFN	18 / 48,6
SSZ	0 / 0,0
AZA	1 / 2,7

Legenda – anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado; anti-TNF: antifator de necrose tumoral; AZA: azatioprina; CDAI: *The Clinical Disease Activity Index for Rheumatoid Arthritis*; DAS-28 PCR: *Disease Activity Score-28* com Proteína C Reativa; MMCD: medicamento modificador do curso da doença; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; HQC: hidroxicloroquina; iJAK: inibidor da Janus Kinase; LFN: leflunomida; LSN: limite superior de normalidade; MEAS: manifestações extra articulares; MTX: metotrexato; SSZ: sulfassalazina. Dados expressos como média (desvio-padrão), frequência absoluta / relativa e mediana (valor mínimo e máximo) *

Três pacientes não conseguiram completar o TC6M. Entre os que tiveram dados disponíveis, 8 (25%) apresentaram variação de FC inferior a 12 bpm após um minuto de recuperação, 2 (5,9%) apresentaram dessaturação igual ou maior a 4% durante o teste e 13 (35,1%) caminharam menos que a distância esperada para sua idade. A média da distância percorrida foi de $451,08\text{m} \pm 105,58$.

Em relação a espirometria, três pacientes não tiveram a DLCO mensurada e, entre aqueles com informações disponíveis, apenas 4 (10,8%) apresentaram redução leve de suas medidas. A média da DLCO nesta amostra foi de $19,02 \text{ ml/min/mmHg} \pm 4,0 \text{ ml/min/mmHg}$, correspondendo a $96,53\% \pm 16,8$ do valor previsto. Em média os pacientes apresentavam CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF maiores que o limite inferior do previsto. As análises indicaram que 2 exames (5,4%) revelaram distúrbio restritivo leve, 6 (16,2%) apresentaram distúrbio obstrutivo leve a moderado e 1 (2,7%) mostrou um padrão de distúrbio combinado (obstrutivo-restritivo) (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados da função pulmonar

Variáveis	Estatística descritiva
CVF (L)	2,96 (0,69)
CVF (% predito)	88,80 (18,77)
VEF1 (L)	2,38 (0,59)
VEF1 (% predito)	89,92 (12,54)
CPT (L)	4,55 (0,68)
CPT (% predito)	90,37 (11,53)
VEF1/CVF	80,00 (7,64)
DLCO ml/min/mmHg	19,02 (4,00)
DLCO %predito	96,53 (16,18)

Legenda: CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão pulmonar para o monóxido de carbono; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: índice de Tiffeneau. Dados expressos como média (desvio-padrão).

As alterações observadas em todas as TCAR do tórax foram discretas, afetando menos de 5% do volume do parênquima pulmonar. Nenhum paciente apresentou faveolamento e as alterações mais comuns foram as reticulações sem vidro fosco (13,5%) e o aprisionamento aéreo (13,5%). 11 exames (29,7%) foram considerados normais, enquanto 5 (13,5%) apresentaram outras alterações como nódulos, cistos, estrias subpleurais e espessamento pleuroapical. Oito (21,6%) apresentaram características sugestivas de envolvimento das vias aéreas, incluindo aprisionamento aéreo, espessamento brônquico e enfisema, sendo que um deles também possuía outras alterações (nódulos e cistos). Doze pacientes (32,4%) apresentaram alterações características de doença intersticial, como reticulações com e sem vidro fosco, bronquiectasias e vidro fosco isolado, e, desses pacientes, um também apresentava nódulos. Um exame (2,7%) foi classificado com alterações mistas por apresentar associação de espessamento brônquico e vidro fosco sem fibrose. (Tabela 7). A amostra foi homogênea em relação à presença de alterações intersticiais e o tempo de início dos sintomas não influenciou significativamente a classificação da TCAR do tórax ($\chi^2= 2,56$; $p=0,170$).

Tabela 7 – Resultados da tomografia computadorizada

Variáveis	Frequência absoluta / relativa
Exames normais	11/29,7%
Alterações intersticiais	
Reticulações com vidro fosco	2 / 5,4
Reticulações sem vidro fosco	5 / 13,5
Bronquiectasias de tração	3 / 8,1
Bronquioloectasias	0 / 0,0
Faveolamento	0 / 0,0
Vidro fosco isolado	4 / 10,8
Alterações de vias aéreas	
Enfisema	3 / 8,1
Aprisionamento aéreo	5 / 13,5
Espessamento brônquico	2 / 5,4
Outras alterações	
Nódulo	3 / 8,1
Cisto	2 / 5,4
Espessamento pleuroapical	1 / 2,7

O valor médio do KL6 sérico nesta população foi de 606 U/mL $\pm$ 362,64 U/mL, com 20 pacientes (54,1%) apresentando valores inferiores a 500U/mL. A análise inferencial revelou uma correlação significativa ($r_{pb}= 0,33$; $p=0,044$) entre os níveis de KL6 e a classificação da TCAR do tórax em três categorias (alterações intersticiais, outras alterações e normal), indicando que maiores níveis de KL6 estão associados à presença de alterações na TCAR do tórax. Não foi encontrada associação significativa entre os níveis de KL6 e a DTC6M ($r_p= 0,05$; $p=0,760$) (Tabela 8). Os níveis de KL6 também não se associaram aos resultados da espirometria (Tabela 9).

Tabela 8 – Correlação entre KL6, TC pulmonar e DTC6M

Variáveis	Níveis séricos de KL6	
	Correlação (IC 95%)	p valor
Classif. TC ^(l)	0,333 (0,022 – 0,605)	0,044
DTC6M ^(f)	0,054 (-0,248 – 0,283)	0,760

Legenda: classif. TC: classificação da Tomografia Computadorizada (presença de alterações intersticiais, presença de outras alterações e normal); DTC6M: distância no teste de caminhada de seis minutos. KL6: Krebs von den Lungen; (l): coeficiente de correlação de pontos bisserial; (f): coeficiente de correlação de Pearson; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 9 – Correlação entre níveis séricos de KL6 e função pulmonar

Variáveis	Níveis séricos de KL6	
	Correlação (IC 95%)	p valor
DLCO ml/min/mmHg	-0,013 (-0,305 – 0,315)	0,944
DLCO % predito	0,198 (-0,109 – 0,562)	0,262
VEF1/CVF	-0,087 -0,502 – 0,382)	0,608
VEF1 %predito	-0,024 (-0,323 – 0,267)	0,886
VEF1 (L)	0,148 (-0,209 – 0,504)	0,382
CVF %predito	-0,049 (-0,347 – 0,408)	0,775
CVF (L)	0,224 (-0,112 – 0,525)	0,183
CPT %predito	0,092 (-0,560 - 0,456)	0,628
CPT (L)	0,137 (-0,187 – 0,453	0,471

Correlação: coeficiente de correlação de Pearson; Legenda: CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão pulmonar para o monóxido de carbono; KL6: Krebs von den Lungen; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: índice de Tiffeneau. *coeficiente de correlação de pontos bisserial;

Diante do resultado significativo, foi avaliado se haveria um ponto de corte de KL6 que discriminasse os grupos em função dos resultados na TCAR do tórax. No entanto, a análise da curva ROC não conseguiu estabelecer um ponto de corte estatisticamente significativo ($p = 0,061$) (Figura 3). Apesar disso, as comparações entre as classificações da TCAR do tórax e os valores de KL6 mostraram uma diferença significativa entre aqueles classificados como TC normal comparado com os que apresentaram TC com alterações intersticiais ($p=0,043$). A diferença média nos valores de KL6 entre pacientes com alterações intersticiais e aqueles com outras alterações ou TCAR do tórax normal foi de 74,07 ($\pm 137,20$) e 300,99 ($\pm 143,3$) respectivamente (Tabelas 10 e 11).

Figura 3 - Curva ROC do KL6 em função dos resultados da TCAR do tórax

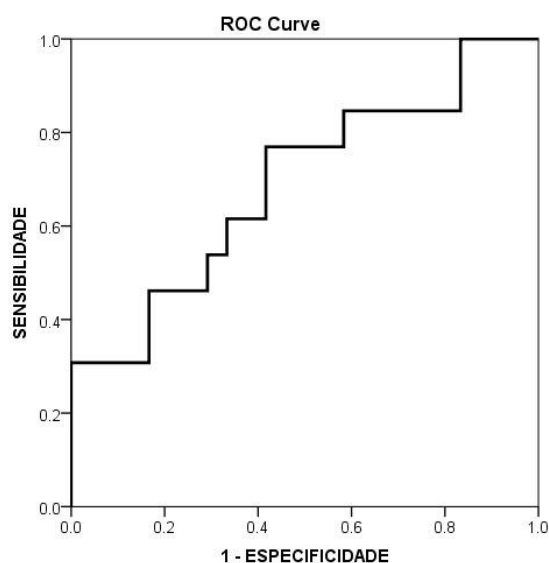


Tabela 10 – Distribuição dos níveis de KL6 entre os três grupos de alterações na TC

	n	Média	DP	IC95%		Mínimo	Máximo
Alt. intersticiais	13	792.27	421.10	509.37	1075.17	321.71	1477.00
Outras alterações	13	565.35	325.21	368.82	761.87	318.47	1285.24
Normal	11	491.28	305.18	306.86	675.70	271.12	1179.06

Legenda: N: número; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 11 - Comparações entre os níveis de KL6 e os três grupos de alterações na TC. *

Variáveis		Diferença média	DP	Sig.	IC 95%	
Alt. intersticiais	Outras alterações	74.07	137.20	.593	-204.75	352.90
	Normal	300.99	143.30	.043*	9,77	592.21
Outras alterações	Alt. intersticiais	-74.07	137.20	.593	-352.90	204.75
	Normal	226.92	143.30	.123	-64.30	518.14

Legenda: *Comparações via Anova oneway e *post hoc* com teste T-Student; DP: desvio padrão; sig.: significância estatística; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; KL6: Krebs von den Lungen; TC: tomografia computadorizada

Os parâmetros da espirometria também se correlacionaram com as classificações da TCAR do tórax em três categorias. Menores valores absolutos de CFV ($r_{pb}= 0,430$; $p=0,008$), VEF1 ($r_{pb}= 0,420$; $p=0,010$) e DLCO ($r_{pb}= 0,460$; $p=0,006$) apresentaram associações moderadas com os achados sugestivos de DPI na TCAR do tórax. Não houve associação significativa entre os valores relativos ou a CPT com as alterações na TCAR do tórax. (Tabela 12)

Tabela 12 – Correlação entre tomografia computadorizada e prova de função pulmonar

Variáveis	Classificação da Tomografia computadorizada	
	r_{pb} (IC 95%)	p valor
CVF (L)	0,43 (0,15 – 0,67)	0,008
CVF (% predito)	0,08 (-0,16 – 0,54)	0,634
VEF1 (L)	0,42 (0,17 – 0,63)	0,010
VEF1 (% predito)	0,24 (-0,12 – 0,58)	0,148
CPT (L)	0,27 (-0,01 – 0,59)	0,141
CPT (% predito)	-0,05 (-0,36 – 0,36)	0,785
VEF1/CVF	0,09 (-0,21 – 0,39)	0,575
DLCO ml/min/mmHg	0,46 (0,23 – 0,67)	0,006
DLCO %predito	0,09 (-0,23 – 0,37)	0,597

Legenda: CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão pulmonar para o monóxido de carbono; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF: índice de Tiffeneau. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; r_{pb} : coeficiente de correlação de pontos bisserial

A DTC6M mostrou correlação com os resultados da TCAR do tórax quando classificados em duas (presença ou ausência de alterações intersticiais) ($r_{pb}= 0,521$; $p=0,002$) e em três categorias (alterações intersticiais, outras alterações e normal) ($r_{pb}= 0,547$; $p= 0,001$). Estes resultados indicam que menores DTC6M estão associadas à presença de alterações intersticiais na TC. (Tabela 13). Em média, os pacientes com alterações intersticiais caminharam 377,67m, enquanto os pacientes sem alterações intersticiais caminharam, em média, 491,12m, havendo uma diferença significativa na DTC6M entre estes dois grupos ($p=0,013$).

Tabela 13 - Análises de correlação entre DTC6M e o resultado da TC

	Correlação de ponto bisserial			
	n	r_{pb}	p valor	IC95%
DTC6M - TC_classif. _2categ	34	0,521	0,002	0,258 - 0,704
DTC6M - TC_classif. _3categ	34	0,547	0,001	0,358 - 0,719

Legenda: DTC6M: distância do teste de caminhada de 6 minutos; N: número; TC: tomografia computadorizada. Classif. 2 categ: classificação da Tomografia Computadorizada (presença ou ausência de alterações intersticiais; Classif. 3 categ: classificação da Tomografia Computadorizada (presença de alterações intersticiais, presença de outras alterações e normal); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; r_{pb}: coeficiente de correlação de pontos bisserial

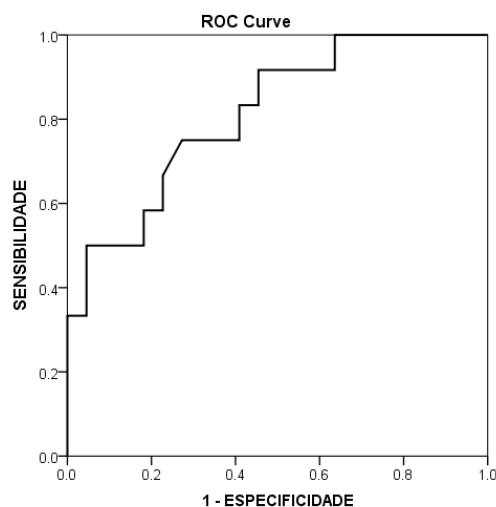
Diante desses achados, foi avaliado através da curva ROC (Figura 4) o ponto de corte da DTC6M que melhor discriminaria os resultados da TCAR do tórax. Uma distância percorrida de 462,55m no TC6M foi capaz de diferenciar os pacientes que apresentaram alterações intersticiais na TCAR do tórax daqueles que tiveram resultado normal ou com outras alterações, com um elevado poder estatístico ($k=0,88$) e um tamanho de efeito classificado como excelente¹⁵⁰ (ASC= 0,813; IC95%: 0,665 – 0,960; $p=0,003$). (Tabela 14). Este tamanho de efeito, quando transformado para o d de Cohen¹⁵¹ (indicador mais popular de tamanho de efeito) corresponderia a um d de Cohen=1,26.

Tabela 14 – Estatística da curva ROC para a DTC6M

Estatística	Valor	IC 95%
Sensibilidade	75.00%	42.81% - 94.51%
Especificidade	72.73%	49.78% - 89.27%
Razão de verossimilhança positiva	2.75	1.29 - 5.86
Razão de verossimilhança negativa	0.34	0.12 - 0.95
Prevalência de alt. intersticial na TC (*)	35.29%	19.75% - 53.51%
Valor preditivo positivo (#)	60.00%	41.31% - 76.17%
Valor preditivo negativo (#)	84.21%	65.95% - 93.62%
Acurácia (#)	73.53%	55.64% - 87.12%

Legenda: (*) Prevalência neste estudo (#) Dependente da prevalência. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. DTC6M: distância do teste de caminhada de 6 minutos;

Figura 4 - Curva ROC da DTC6M em função dos resultados da TCAR do tórax (corte = 462,55m)



7) Discussão

Este estudo piloto, unicêntrico, realizado nos ambulatórios de reumatologia e de doenças pulmonares intersticiais do HC/UFGM/EBSERH encontrou uma associação estatisticamente significativa entre a DTC6M e a presença de DPI pré-clínica em pacientes com AR. Além disso, a dosagem sérica de KL6 e alguns parâmetros da espirometria, como a CVF e a DLCO, também se associaram aos resultados da TCAR do tórax, sugerindo que estes exames poderiam ser realizados na avaliação pré-teste de DPI-AR em fase pré-clínica.

Devido à elevada prevalência, mas baixa taxa de progressão para doença clinicamente significativa, o rastreamento da DPI-AR apresenta-se como um assunto particularmente desafiador.³⁶ Neste sentido, a diretriz publicada em 2024 pela força-tarefa composta pelo ACR/CHEST recomenda, de maneira informal, que o rastreio de DPI-AR em fase pré-clínica não se restrinja apenas aos pacientes classificados como alto risco para o desenvolvimento da doença. A justificativa apresentada no documento é que indivíduos sem os fatores de risco clínicos clássicos também podem desenvolver comprometimento pulmonar intersticial. Além disso, segundo este painel de especialistas,

é preferível realizar o diagnóstico do acometimento pulmonar em estágios pré-clínicos, mesmo que haja a possibilidade de não haver progressão para forma clínica da doença.¹⁰

Na prática, o diagnóstico da DPI-AR em estágios pré-clínicos pode ter influência sobre o cuidado do paciente. Além da possibilidade de acompanhamento regular com o objetivo de identificar precocemente a progressão, maior atenção a escolha terapêutica e medidas como, controle mais rigoroso de atividade de doença, tratamento de tabagismo e obesidade podem influenciar o prognóstico dos pacientes.⁵⁸ Além disso, o atraso no diagnóstico do acometimento pulmonar pode trazer impactos negativos como aumento de mortalidade. Em uma coorte prospectiva espanhola que incluiu 106 pacientes com DPI-AR, Cano-Jimenez e col. demonstrou que o atraso diagnóstico foi um preditor independente de mortalidade nesta população.¹³⁹

Em relação aos métodos de rastreio, as recomendações feitas pela diretriz do colégio americano de reumatologia recaem sobre a utilização da TCAR e da espirometria com volumes e DLCO. Até o presente momento, o TC6M ainda não havia sido avaliado como método de triagem na DPI-DTC e, por isso, o documento faz recomendação contra sua utilização para esta finalidade.¹⁰ Apesar disso, observamos nesta coorte que DTC6M inferiores a 462,55m foram capazes de discriminar pacientes com alterações intersticiais ainda incipientes na TCAR do tórax, apontando que este pode ser um exame elegível para esta finalidade.

Em nosso estudo, os pacientes caminharam em média, $451,08\text{m} \pm 105,58\text{m}$, o que representa distâncias superiores às registradas em grande coorte brasileira de pacientes com AR,¹⁵² mas inferiores à média observada em indivíduos brasileiros saudáveis com mais de 40 anos, $(638\text{m} \pm 35\text{m})$.¹⁵³ Considerando que a idade é um fator relacionado de forma independente com a DTCM,¹⁵³ a média de idade em nossa amostra (54,4 anos) pode ter influenciado esse resultado. Ademais, a baixa frequência de

comorbidades, e principalmente a exclusão de alguns grupos, como os pacientes cardiopatas, também pode ter contribuído para a média da DTC6M observada nesta amostra.

Quanto ao valor prognóstico, o do TC6M já é bem estabelecido na literatura.¹⁵⁴ Em um estudo neste mesmo centro, Mancuzo e col¹¹¹ demonstrou que distâncias percorridas menores que 330m ou inferiores a 70% do predito foram associados a menor sobrevida entre pacientes com FPI brasileiros. Avaliando a população com AR, menores DTC6M já foram associadas a um maior risco de hospitalização ou morte por causas cardiovasculares (HR: 2.98, 95%CI: 1.37-6.51, $p = 0.006$) em uma coorte brasileira¹⁵² e a piores autoavaliações em relação a saúde, como a autoeficácia no exercício e a avaliação global do paciente, em uma coorte norueguesa.¹⁵⁵

Ao avaliarmos os níveis séricos de KL6, também encontramos uma associação positiva entre suas dosagens elevadas e a presença de alterações intersticiais na TCAR do tórax. Resultados semelhantes foram descritos em coortes internacionais, que relataram maiores concentrações desse biomarcador em pacientes com DPI-AR, especialmente aqueles com padrão PIU e fibrose pulmonar.^{95; 96; 97} No entanto, esses estudos incluíram pacientes já diagnosticados com DPI. Em nosso estudo, a amostra foi composta exclusivamente por pacientes assintomáticos do ponto de vista respiratório, sem diagnóstico prévio de comprometimento intersticial, evidenciando que este biomarcador pode ser útil na identificação de pacientes com DPI-AR em estágios iniciais.

O valor médio do KL6 na amostra foi de 606 U/mL $\pm$ 362,64 U/mL, superior aos níveis já associados ao diagnóstico de DPI-AR em outras coortes.^{95; 96; 98} Revisões e metanálises publicadas sobre o assunto já identificaram a influência da etnia e dos métodos de dosagem do KL6 em seus pontos de corte, o que dificulta a construção de evidências que sustentem recomendações sobre seu uso.¹⁴ Considerando que a população

brasileira é multirracial, avaliar a influência da etnia nesses resultados pode ser ainda mais complexo. Outro aspecto relevante nesta amostra é a baixa frequência de uso de terapia avançada entre os pacientes (29,7%), o que também pode ter influenciado os resultados, uma vez que o uso dessas medicações está associado a elevações nos níveis de KL6 sem relação com eventos clínicos significativos.¹⁰⁶

Como a definição de DPI-AR ainda é muito heterogênea entre os estudos, a escassez de coortes que avaliaram separadamente os pacientes assintomáticos e com doença pré-clínica limita nosso conhecimento do comportamento desse biomarcador nesse contexto. Um estudo com 21 pacientes publicado por Kashiwabara K que teve como objetivo a avaliação do papel do KL6 no diagnóstico precoce da DPI, demonstrou que os níveis séricos elevados do biomarcador foram capazes de distinguir os pacientes com alterações na TCAR do tórax relacionadas ao decúbito daqueles com alterações intersticiais verdadeiras mas discretas, como a presença de espessamento inter e intralobular, opacidades em vidro fosco e linhas subpleurais curvilíneas (607 ± 297 U/mL versus 318 ± 143 U/mL, $p = 0.0090$).¹⁵⁶

Além disso, em nossa análise, os níveis séricos do KL6 não foram capazes de distinguir os pacientes com acometimento intersticial daqueles com outras alterações, o que difere do que já foi descrito na literatura.¹⁵⁷ Apesar disso, em nossa coorte, os níveis séricos de KL6 foram, em média, mais elevados nos pacientes com alterações sugestivas de DPI-AR em comparação aos pacientes com outras alterações ou com TCAR do tórax normal (797,27 versus 565,35 versus 491,28, respectivamente), sugerindo que o tamanho da amostra pode ter influenciado esse resultado. Além disso, o biomarcador foi capaz de diferenciar os pacientes com sinais de intersticiopatia daqueles com TCAR do tórax normal ($p = 0.043$).

Um outro resultado encontrado foi a associação entre os valores absolutos de CVF e DLCO com a presença de alterações intersticiais na TCAR do tórax. Estes parâmetros já haviam sido relacionados anteriormente à progressão da DPI e a maior mortalidade entre os pacientes com DPI-AR.⁵⁸ Em relação ao uso da espirometria como método de triagem na DPI pré-clínica, um estudo recente de uma coorte populacional na Suécia que avaliou a prevalência de ILA encontrou uma razão de chances de 1,33 ($p < 0,001$) e 1,49 ($p < 0,001$) para presença de padrão restritivo na espirometria e para redução de DLCO, respectivamente. Essa associação estatística foi ainda maior quando as alterações tomográficas apresentavam sinais iniciais de fibrose (odds 3,61 [padrão restritivo] $p < 0,001$ e odds 3,30 [redução de DLCO] $p < 0,001$). A presença de sintomas, por sua vez, não se associou à presença das alterações na TCAR do tórax ($p = 0,67$ [ILA] e $p = 0,16$ [ILA com fibrose]).¹⁵⁸

Outro ponto que merece destaque entre os nossos resultados é a ausência de associação entre os níveis séricos de KL6 e as PFP. Em pacientes com diagnóstico de DPI-AR estabelecido, existe descrição de associação negativa entre os níveis de KL6 e CVF, VEF1 e DLCO,^{98; 99} parâmetros que denotam gravidade de doença, o que não se repetiu nesta coorte de pacientes com doença pré-clínica. Além disso, a ausência de associação entre CPT e os achados da TCAR do tórax sugere não haver necessidade de realizar pletismografia de rotina no rastreamento de DPI-AR pré-clínica. Este achado é relevante, considerando que se tratar de um exame de custo elevado e de acesso limitado.

A principal limitação deste estudo é o pequeno número de pacientes incluídos ($N = 37$). Entretanto, a maioria das coortes que avaliaram métodos diagnósticos e prognósticos na DPI-AR também são pequenas e, ao contrário do nosso estudo, tendem a não definir um grupo específico de pacientes, analisando conjuntamente pacientes com vários níveis de acometimento pulmonar. Além disso, mesmo com uma amostra pequena,

obtivemos resultados estatisticamente significativos e com um elevado tamanho de efeito em relação a DTC6M.

Este estudo avaliou a associação entre os resultados de exames de triagem e o diagnóstico de DPI-AR pré-clínica realizado por meio da TCAR do tórax. Sendo assim, não consideramos a ausência de dados prospectivos como uma limitação. Quanto à heterogeneidade da amostra, destaca-se a grande variação na idade dos participantes, que pode ter influenciado nossos resultados. A variabilidade no tempo de doença, por sua vez, não teve impacto na classificação da TCAR do tórax ($\chi^2= 2,56$; $p=0,170$).

Outra limitação deste estudo é o intervalo transcorrido entre a realização dos exames, que foi até de 120 dias entre a TCAR do tórax e a coleta de sangue, e de até 180 dias entre as PFP e os demais exames. Para minimizar a influência desse fator, certificamos que nenhum evento clinicamente significativo tivesse ocorrido durante esse período. Além disso, espera-se que a função pulmonar permaneça inalterada em intervalos de 6 a 12 meses em doenças não progressivas.¹⁰ Em relação ao KL6, estudos prospectivos observaram flutuação nos níveis séricos desse biomarcador em pacientes com AR que estavam em uso de MMCD biológicos, sem associação com eventos clínicos. Contudo, nestes estudos, os intervalos entre as dosagens foram superiores a 120 dias, com uma média de 12 meses.^{104; 105; 106}

Atualmente, pela falta de evidências robustas, as recomendações para o rastreamento de DPI-AR pré-clínica são feitas com recomendações condicionais.¹⁰ Consequentemente, na prática clínica, ainda existe forte tendência de se investigar apenas pacientes sintomáticos respiratórias através de TCAR do tórax. Dado que os sintomas clínicos frequentemente surgem tardiamente no curso da DPI-AR,³⁰ a implementação precoce de um teste não invasivo e econômico como o TC6M poderia identificar com

maior precisão os pacientes que necessitam de TCAR do tórax objetivando detectar e monitorar alterações iniciais.

Além disso, ainda não existem estudos publicados em coortes brasileiras de pacientes com AR que avaliaram a dosagem sérica de KL6. Devido à significativa variabilidade nos níveis desse biomarcador entre diferentes etnias e considerando que a população brasileira é altamente miscigenada, é importante que tenhamos estudos em nossa população uma vez que existem evidências demonstrando algumas aplicabilidades clínicas importantes como sua utilidade em prognosticar pacientes e acompanhar o risco de exacerbações agudas.¹⁰⁹

Desta forma, podemos concluir que em uma população de pacientes com AR, assintomáticos do ponto de vista respiratório e com atividade moderada de doença, DTC6M inferiores a 462,55m e maiores níveis séricos de KL6 se associaram à presença de alterações intersticiais na TCAR do tórax. Estudos adicionais com uma amostra maior são necessários para validar os resultados encontrados neste estudo, mas consideramos os achados um avanço importante no estudo do rastreio desta população de pacientes assintomáticos em relação a DPI-AR.

8) Artigo

Arthritis and Rheumatology Journal

Dear Editor,

The 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease (ILD) in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases recommended screening people at high risk for ILD with rheumatoid arthritis (RA).¹ This screening must be tailored to an individual patient and include high resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests (PFTs). There was a conditional

recommendation against the use of the 6-minute walk test (6MWT) due to the lack of studies evaluating its use as a screening method. To evaluate the association between other screening strategies, such 6MWT and Krebs von den Lungen 6 (KL6), and ILD on HRCT in pre-clinical RA, we conducted a study at a tertiary rheumatology center in Brazil. The participants were adults previously diagnosed with RA, without respiratory symptoms or ILD diagnosis, with stable treatment for 8 weeks or more. High resolution computed tomography (HRCT) was performed to identify ILD, classified by the presence of reticulation, with or without ground glass, traction bronchiectasis, and honeycombing. The Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved the study.

37 patients were enrolled and most of them were female (86.5%) and exhibited high levels of autoantibodies (81%). The mean age was 54.4 years (SD 13.75), with a median disease duration of 4.6 years and 37.8% were smokers or ex-smokers. HRCT scans showed mild findings, affecting less than 5% of lung parenchymal volume, without evidence of honeycombing. Only 29.7% of scans were classified as normal, while interstitial changes were observed in 35%, with one case (2.7%) showing overlap with airway changes. Additional non-specific and airway-related changes were present in 35.1% of scans.

The 6-minute walk test (6MWT) correlated with ILD on HRCT (rpb=0.547; p=0.001). A cutoff distance of 462.55 meters in the 6MWT effectively differentiated patients with suggestive ILD-RA changes on CT from those without (AUC=0.813; 95% CI: 0.665 – 0.960; p=0.003). (Figure 1).

Serum KL6 levels also correlated with CT findings suggestive of ILD (rpb=0.33; p=0.044) and were able to differentiate initial interstitial changes from normal scans (p=0.043). However, KL6 did not distinguish ILD from other changes (p=0.593), and its ROC curve did not reach statistical significance (p=0.61).

The results involving the 6MWT showed promising. While the prognostic significance of 6MWT in ILD is established,² its utility as a screening tool for preclinical ILD remains unexplored. Therefore, validation of these results in larger cohorts could provide evidence to support a new alternative to better individualize the screening approach for ILD-RA.

Table 1. Clinical characteristics of the sample (n=37)

Variables	Descriptive Statistics
Age, years	54.41 (13.75)
Female sex, n / %	32 / 86.5
Smoking, n / %	
ex-smoker	12 / 32.4
current smoker	2 / 5.4
never smoked	23 / 62.2
Tabacco load, pack-years	18.87 (30.98)
Disease duration, years*	4.60 (0.56 a 50.56)
Rheumatoid factor, n / %	
low: <3x LSN	7 / 18.9
high: >3x LSN	22 / 59.5
no information	8 / 21.6
Anti-CCP, n / %	
low: <3x LSN	2 / 5.4
high: >3x LSN	27 / 73.0
no information	8 / 21.6
DAS 28 CRP	3.46 (1.33)
CDAI	13.20 (11.96)
HAQ	1.17 (0.96)
CRP	10.4 (8.59)
Charlson Comorbidity index	2.54 (1.57)
MEAS, n / %	2 / 5.4
Current medications, n / %	
corticosteroids	20 / 54.1
antiTNF	3 / 8.1
rituximab	3 / 8.1
tocilizumab	1 / 3.7
iJAK	4 / 10.8
Synthetic DMARDs, n / %	
MTX	22 / 59.5
HQC	1 / 2.7
LFN	18 / 48.6
SSZ	0 / 0.0
AZA	1 / 2.7

Legend – Anti-CCP: anti-citrullinated peptide antibody; Anti-TNF: tumor necrosis factor antagonist; AZA: azathioprine; CDAI: Clinical Disease Activity Index for Rheumatoid Arthritis; DAS-28 CRP: Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HCQ: hydroxychloroquine; JAK inhibitor: Janus kinase inhibitor; Leflunomide: leflunomide; ULN: upper limit of normal; MEAS: extra-articular manifestations; MTX: methotrexate; SSZ: sulfasalazine. Data are expressed as mean (standard deviation), absolute/relative frequency, and median (minimum and maximum values).

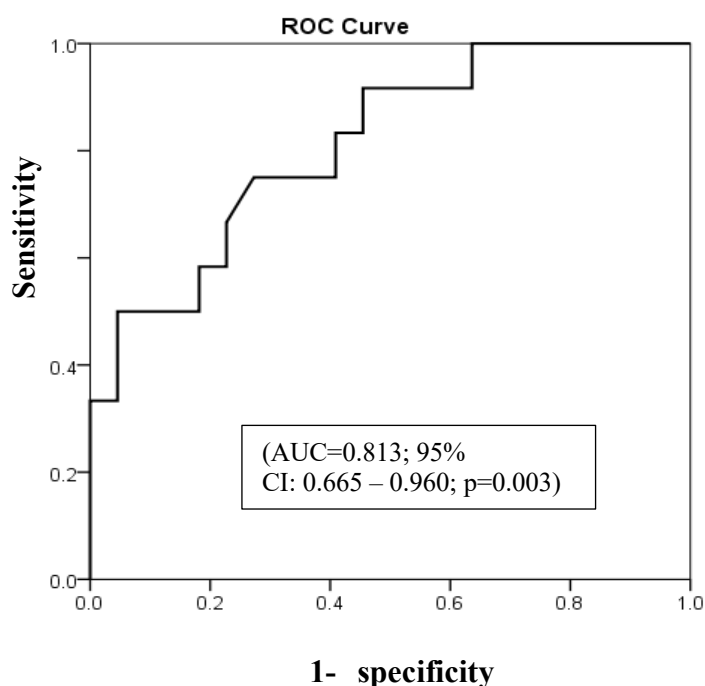


Figure 1 – ROC curve from distance of 6MWT (cutoff = 462,55m)

- ¹ SR, J. et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, 2024. ISSN 2326-5205.
- ² MANCUZO, E. V. et al. Distância no teste de caminhada de seis minutos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 267-272, 2024. ISSN 1806-3756.

9) Considerações finais

Formular uma recomendação baseada em evidências fortes para o rastreo DPI-AR com o objetivo de realizar o diagnóstico precoce é uma das necessidades não atingidas sobre o tema¹³⁵ que pode influenciar sua mortalidade que se mantém elevada ao longo dos anos.⁴

Este estudo transversal, observacional, que avaliou a associação entre os métodos de rastreio da DPI-AR, apresentou limitações que inclui principalmente o pequeno número de participantes e o intervalo entre a realização de alguns exames da amostra. Apesar disso, obtivemos resultados expressivos e significativos em relação ao uso do TC6M como método de rastreio na DPI-AR. Além disso, este foi o primeiro estudo publicado que avaliou a dosagem sérica do KL6 na população brasileira.

Esta linha de pesquisa, iniciada através de um estudo piloto, possui perspectivas de se manter e agregar mais pacientes com o objetivo de continuar explorando os achados relacionados a DPI-AR em pacientes assintomáticos do ponto de vista respiratório. Por fim, estudos longitudinais serão importantes para avaliação do papel do TC6M e do KL6 no contexto da DPI-AR pré-clínica e recomendação contra ou a favor ao seu uso como método de rastreio na prática clínica.

10) Referências

- ¹ S, J.; EJ, K.; JJ, L. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 2, 01/14/2022 2022. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35055087> >.
- ² FA, F. et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. **Autoimmunity reviews**, v. 20, n. 4, 2021 Apr 2021. ISSN 1873-0183. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33609792> >.
- ³ A, C. et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity reviews**, v. 20, n. 2, 2021 Feb 2021. ISSN 1873-0183. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33346115> >.
- ⁴ A, O. et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 56, n. 6, 06/01/2017 2017. ISSN 1462-0332. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28158384> >.
- ⁵ E, N. et al. Prognostic value of comorbidity indices and lung diseases in early rheumatoid arthritis: a UK population-based study. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 59, n. 6, 06/01/2020 2020. ISSN 1462-0332. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31580449> >.

- 6 P, T. et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. **Autoimmune diseases**, v. 2011, 2011 2011. ISSN 2090-0430. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915375> >.
- 7 PA, J. et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. **The New England journal of medicine**, v. 379, n. 23, 12/06/2018 2018. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345907> >.
- 8 _____. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. **The European respiratory journal**, v. 49, n. 5, 05/11/2017 2017. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495692> >.
- 9 D, A. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 19, n. 4, 2014 May 2014. ISSN 1440-1843. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372981> >.
- 10 SR, J. et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, 07/08/2024 2024. ISSN 2326-5205. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38973714> >.
- 11 D, V. K. et al. Peripheral Blood Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. **ACR open rheumatology**, v. 5, n. 4, 2023 Apr 2023. ISSN 2578-5745. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36852564> >.
- 12 S, O. et al. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 338, n. 4, 12/30/2005 2005. ISSN 0006-291X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16289035> >.
- 13 C, W. et al. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a diagnostic marker for pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. **Clinical biochemistry**, v. 114, 2023 Apr 2023. ISSN 1873-2933. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36706799> >.
- 14 D, Z. et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 16, 2020 Apr 2020. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311947> >.

- 15 EL-GABALAWY, H.; GUENTHER, L. C.; BERNSTEIN, C. N. Epidemiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Incidence, Prevalence, Natural History, and Comorbidities. 2010-05-01 2010. Disponível em: < <https://www.jrheum.org/content/85/2.abstract> >.
- 16 A, F. et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 18, n. 10, 2022 Oct 2022. ISSN 1759-4804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36068354> >.
- 17 ALMUTAIRI, K. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. **Rheumatology International**, v. 41, n. 5, p. 863-877, 2020-11-11 2020. ISSN 1437-160X. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-020-04731-0> >.
- 18 GERMANO, J. L. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5371-5382, 2023. ISSN 1678-4561. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/csc/a/vh64zhxNWNVSQqBnGDGC8zt/?lang=en&format=pdf> >.
- 19 EM, G.; GS, F. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. **The New England journal of medicine**, v. 388, n. 6, 02/09/2023 2023. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36780677> >.
- 20 DA ROCHA CASTELAR-PINHEIRO, G. et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. **Adv Rheumatol**, v. 58, n. 1, p. 9, Jun 28 2018. ISSN 2523-3106. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30657089> >.
- 21 T, W.; M, O.; A, P.-G. Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis-From Research to Clinical Practice. **Cells**, v. 9, n. 5, 05/02/2020 2020. ISSN 2073-4409. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32370106> >.
- 22 JS, S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature reviews. Disease primers**, v. 4, 02/08/2018 2018. ISSN 2056-676X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417936> >.
- 23 D, A. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and rheumatism**, v. 62, n. 9, 2010 Sep 2010. ISSN 1529-0131. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872595> >.
- 24 ML, P. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 38, n. 1, 1995

- Jan 1995. ISSN 0004-3591. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818570> >.
- 25 JS, S. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 42, n. 2, 2003 Feb 2003. ISSN 1462-0324. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595618> >.
- 26 D, A. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. **Arthritis research & therapy**, v. 7, n. 4, 2005 2005. ISSN 1478-6362. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987481> >.
- 27 KR, B. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the use of JAK inhibitors in the management of rheumatoid arthritis. **Advances in rheumatology (London, England)**, v. 61, n. 1, 11/24/2021 2021. ISSN 2523-3106. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34819172> >.
- 28 SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. **Ann Rheum Dis**, v. 79, n. 6, p. 685-699, 06 2020. ISSN 1468-2060. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31969328> >.
- 29 FRAENKEL, L. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol**, v. 73, n. 7, p. 1108-1123, 07 2021. ISSN 2326-5205. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34101376> >.
- 30 A, A. et al. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. **BioMed research international**, v. 2017, 2017 2017. ISSN 2314-6141. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29238722> >.
- 31 M, S. et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. **European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society**, v. 24, n. 135, 2015 Mar 2015. ISSN 1600-0617. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726549> >.
- 32 GM, J. et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. **European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society**, v. 32, n. 167, 03/08/2023 2023. ISSN 1600-0617. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36889782> >.
- 33 JA, S. et al. Prevalence, incidence and cause-specific mortality of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease among older rheumatoid arthritis

- patients. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 60, n. 8, 08/02/2021 2021. ISSN 1462-0332. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33462611> >.
- 34 B, W.; D, V.; D, K. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. **Current opinion in rheumatology**, v. 28, n. 3, 2016 May 2016. ISSN 1531-6963. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27027811> >.
- 35 H, H. et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 8, n. 7, 2020 Jul 2020. ISSN 2213-2619. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32649920> >.
- 36 GC, M.; TJ, D.; JA, S. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course. **Current opinion in rheumatology**, v. 33, n. 3, 05/01/2021 2021. ISSN 1531-6963. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33625044> >.
- 37 M, W. et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. **Respiratory medicine**, v. 106, n. 10, 2012 Oct 2012. ISSN 1532-3064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795504> >.
- 38 G, R. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 205, n. 9, 05/01/2022 2022. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35486072> >.
- 39 E, M.; B, H.; G, Z. Honeycombing. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 43, n. 5, 2017 Sep-Oct 2017. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160378> >.
- 40 ML, S. Update on Pulmonary Fibrosis: Not All Fibrosis Is Created Equally. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 140, n. 3, 2016 Mar 2016. ISSN 1543-2165. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927716> >.
- 41 ME, H. et al. Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes. **European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society**, v. 29, n. 156, 06/23/2020 2020. ISSN 1600-0617. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32581140> >.
- 42 JG, P.; JL, M.; JH, R. Diffuse alveolar damage: uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases. **Chest**, v. 130,

- n. 2, 2006 Aug 2006. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899858> >.
- 43 Y, D. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. **Clinical rheumatology**, v. 40, n. 4, 2021 Apr 2021. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32794076> >.
- 44 WANG, D. et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 15, n. 10, p. 581-596, 2019-08-27 2019. ISSN 1759-4804. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41584-019-0275-x> >.
- 45 EL, M. et al. Patient-level factors predictive of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. **RMD open**, v. 9, n. 3, 2023 Jul 2023. ISSN 2056-5933. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37507209> >.
- 46 JT, G. et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 8, 2014 Aug 2014. ISSN 1468-2060. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23716070> >.
- 47 JG, N. et al. Autoantibody Seropositivity and Risk for Interstitial Lung Disease in a Prospective Male-Predominant Rheumatoid Arthritis Cohort of U.S. Veterans. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 4, 2021 Apr 2021. ISSN 2325-6621. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33026891> >.
- 48 T, B. et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 46, n. 1, 2007 Jan 2007. ISSN 1462-0324. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782731> >.
- 49 S, M.; J, L.; O, E. Two sides of the same coin? A review of the similarities and differences between idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **The European respiratory journal**, v. 57, n. 5, 05/13/2021 2021. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33303554> >.
- 50 PA, J. et al. MUC5B promoter variant rs35705950 and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease survival and progression. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 51, n. 5, 2021 Oct 2021. ISSN 1532-866X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34411838> >.
- 51 MJ, S. et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. **Nature communications**, v. 8, 02/23/2017 2017. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230051> >.

- 52 J, Z. et al. Profibrotic effect of IL-17A and elevated IL-17RA in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated lung disease support a direct role for IL-17A/IL-17RA in human fibrotic interstitial lung disease. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 316, n. 3, 03/01/2019 2019. ISSN 1522-1504. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30604628> >.
- 53 C, T. et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. **Arthritis and rheumatism**, v. 52, n. 1, 2005 Jan 2005. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15641082> >.
- 54 F, Y. et al. Comparison of clinical courses and mortality of connective tissue disease-associated interstitial pneumonias and chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 35, n. 6, 2019 Jun 2019. ISSN 2410-8650. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913371> >.
- 55 D, T. et al. Historical database cohort study addressing the clinical patterns prior to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) diagnosis in UK primary care. **BMJ open**, v. 10, n. 5, 05/30/2020 2020. ISSN 2044-6055. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32474425> >.
- 56 J, N. et al. Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. **Reumatologia clinica**, v. 19, n. 2, 2023 Feb 2023. ISSN 2173-5743. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35753951> >.
- 57 H, Y. et al. Decision-Making Strategy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD). **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 17, 08/25/2021 2021. ISSN 2077-0383. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34501253> >.
- 58 A, P. Diagnosis of interstitial lung disease (ILD) secondary to systemic sclerosis (SSc) and rheumatoid arthritis (RA) and identification of 'progressive pulmonary fibrosis' using chest CT: a narrative review. **Clinical and experimental medicine**, 10/06/2023 2023. ISSN 1591-9528. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37803100> >.
- 59 LUPPI, F. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 18, n. 2, p. 85-96, 2021-12-07 2021. ISSN 1759-4804. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00721-z> >.

- 60 H, S. et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. **Radiology**, v. 176, n. 3, 1990 Sep 1990. ISSN 0033-8419. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389033> >.
- 61 A, L. et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. **Frontiers in medicine**, v. 9, 05/13/2022 2022. ISSN 2296-858X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35646974> >.
- 62 KR, F. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 175, n. 10, 05/15/2007 2007. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255566> >.
- 63 BM, E.; KG, K.; TS, H. Imaging of the Thoracic Manifestations of Connective Tissue Disease. **Clinics in chest medicine**, v. 40, n. 3, 2019 Sep 2019. ISSN 1557-8216. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31376898> >.
- 64 KH, Y. et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. **Medicine**, v. 101, n. 1, 01/07/2022 2022. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35029907> >.
- 65 DAI, Y. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. **Clin Rheumatol**, v. 40, n. 4, p. 1211-1220, Apr 2021. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32794076> >.
- 66 B, J. et al. Improving spirometry testing by understanding patient preferences. **ERJ open research**, v. 7, n. 1, 02/08/2021 2021. ISSN 2312-0541. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33585650> >.
- 67 P, A.; SH, S. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. **Chest**, v. 157, n. 3, 2020 Mar 2020. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31689414> >.
- 68 Y, W. et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. **Arthritis research & therapy**, v. 23, n. 1, 08/14/2021 2021. ISSN 1478-6362. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34391465> >.
- 69 FC, M.-F. et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 33, n. 4 Suppl 91, 2015 Jul-Aug 2015.

- ISSN 0392-856X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25665185> >.
- 70 HQ, X. et al. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. **Arthritis research & therapy**, v. 21, n. 1, 04/11/2019 2019. ISSN 1478-6362. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30975190> >.
- 71 S, K.; G, R. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. **European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society**, v. 30, n. 160, 06/23/2021 2021. ISSN 1600-0617. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34168062> >.
- 72 P, P. et al. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. **Therapeutic advances in musculoskeletal disease**, v. 13, 08/28/2021 2021. ISSN 1759-720X. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34471427> >.
- 73 SR, J. et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. **Arthritis care & research**, 07/08/2024 2024. ISSN 2151-4658. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38973731> >.
- 74 G, C. et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 4, 04/10/2020 2020. ISSN 2077-0383. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290218> >.
- 75 J, N. et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. **Reumatologia clinica**, v. 18, n. 9, 2022 Nov 2022. ISSN 2173-5743. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36064885> >.
- 76 J, K.-Z. et al. A dose-dependent beneficial effect of methotrexate on the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. **PloS one**, v. 16, n. 4, 04/16/2021 2021. ISSN 1932-6203. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33861812> >.
- 77 KIELY, 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. 2019-05-01 2019. Disponível em: <
<https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e028466> >.
- 78 PA, J. et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. **The European respiratory journal**, v. 57, n. 2, 02/11/2021 2021. ISSN

- 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32646919> >.
- 79 KR, F. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. **The New England journal of medicine**, v. 381, n. 18, 10/31/2019 2019. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566307> >.
- 80 U, K. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: TReasure real-life data. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 40, n. 11, 2022 Nov 2022. ISSN 0392-856X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35084323> >.
- 81 C, V. et al. Tofacitinib for the Treatment of Severe Interstitial Lung Disease Related to Rheumatoid Arthritis. **Case reports in medicine**, v. 2021, 04/22/2021 2021. ISSN 1687-9627. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33976699> >.
- 82 M, D. A. et al. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting. **International immunopharmacology**, v. 86, 2020 Sep 2020. ISSN 1878-1705. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32645631> >.
- 83 L, K.-D.; JS, L. Management of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. **Clinics in chest medicine**, v. 42, n. 2, 2021 Jun 2021. ISSN 1557-8216. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34024405> >.
- 84 ZAMORA-OBANDO, H. R. et al. BIOMARCADORES MOLECULARES DE DOENÇAS HUMANAS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS, MODELOS DE ESTUDO E APLICAÇÕES CLÍNICAS. **Química Nova**, v. 45, p. 1098-1113, 2024. ISSN 1678-7064. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/qn/a/XXQbgpjVjbpJkgdZv879Xtb/?lang=pt&format=pdf> >.
- 85 N, I. et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. **Respiratory investigation**, v. 50, n. 1, 2012 Mar 2012. ISSN 2212-5353. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554854> >.
- 86 W, C. et al. MUC1: Structure, Function, and Clinic Application in Epithelial Cancers. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, 06/18/2021 2021. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34207342> >.
- 87 N, K. et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. **The American review of respiratory disease**, v. 148, n. 3, 1993 Sep 1993. ISSN 0003-0805. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8368634> >.

- 88 R, J. et al. The mucin-1 568 adenosine to guanine polymorphism influences serum Krebs von den Lungen-6 levels. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 34, n. 4, 2006 Apr 2006. ISSN 1044-1549. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357367> >.
- 89 S, R.-M. et al. Role of MUC1 rs4072037 polymorphism and serum KL-6 levels in patients with antisynthetase syndrome. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 11/19/2021 2021. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34799647> >.
- 90 H, Z. et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 16, 2020 Apr 2020. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311922> >.
- 91 E, A. et al. Prognostic role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) measurement in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 59, n. 8, 04/09/2021 2021. ISSN 1437-4331. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33831978> >.
- 92 T, Z. et al. KL-6 as an Immunological Biomarker Predicts the Severity, Progression, Acute Exacerbation, and Poor Outcomes of Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in immunology**, v. 12, 12/09/2021 2021. ISSN 1664-3224. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34956179> >.
- 93 T, O. et al. Detection of interstitial pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis by measuring circulating levels of KL-6, a human MUC1 mucin. **Lung**, v. 175, n. 6, 1997 1997. ISSN 0341-2040. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9330247> >.
- 94 TSUCHIYA, Y. et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. 2011-06-01 2011. Disponível em: < <https://erj.ersjournals.com/content/37/6/1411.short> >.
- 95 QIN, Y. et al. Identification of biomarkers by machine learning classifiers to assist diagnose rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **Arthritis Research & Therapy**, v. 24, n. 1, p. 1-12, 2022-05-19 2022. ISSN 1478-6362. Disponível em: < <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-022-02800-2> >.
- 96 ZHENG, M. et al. Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA are Diagnostic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in the Chinese Population. **Rheumatology and Therapy**, v. 8, n. 1, p. 517-527, 2021-02-14 2021. ISSN 2198-6584. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00288-x> >.

- 97 J, A. et al. Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease. **PloS one**, v. 15, n. 5, 05/08/2020 2020. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32384128> >.
- 98 FOTOH, D. S. et al. Serum Krebs von den Lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. **Clinical Rheumatology**, v. 40, n. 7, p. 2689-2697, 2021-01-21 2021. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-021-05585-y> >.
- 99 MOON, J. et al. Association of Serum Biomarkers With Pulmonary Involvement of Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease: From KORAIL Cohort Baseline Data. **Journal of Rheumatic Diseases**, v. 28, n. 4, p. 234-241, 2024. Disponível em: < <https://synapse.koreamed.org/articles/1147458> >. Disponível em: < <https://synapse.koreamed.org/upload/SynapseXML/1010jrd/pdf/jrd-28-4-234.pdf> >.
- 100 WANG, Y. et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. **Arthritis Research & Therapy**, v. 23, n. 1, p. 1-10, 2021-08-14 2021. ISSN 1478-6362. Disponível em: < <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-021-02586-9> >.
- 101 CHAN, S. C. W. et al. Rationale and the Protocol for the Rheumatoid Arthritis-Associated ILD: Screening and Evaluation in High-Risk Patients (RAISE) Study. <https://doi.org/10.1142/S2661341722300099>, 2022-10-20 2022. Disponível em: < <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S2661341722300099> >.
- 102 T, M. et al. A Patient with KL-6 Elevation with Anti-TNF α Who Could Receive Long-Term Use without Interstitial Pneumonia after Class Switch of Anti-TNF α . **Inflammatory intestinal diseases**, v. 4, n. 1, 2019 May 2019. ISSN 2296-9365. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31172011> >.
- 103 M, M. et al. Detection and monitoring of methotrexate-associated lung injury using serum markers KL-6 and SP-D in rheumatoid arthritis. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 41, n. 6, 2002 Jun 2002. ISSN 0918-2918. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135181> >.
- 104 A, T. et al. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. **Modern rheumatology**, v. 23, n. 2, 2013 Mar 2013. ISSN 1439-7609. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572888> >.

- 105 K, T. et al. Serum KL-6 elevation and possible pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. **Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi**, v. 81, n. 6, 2014 2014. ISSN 1347-3409. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744479> >.
- 106 M, H. et al. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. **Modern rheumatology**, v. 23, n. 2, 2013 Mar 2013. ISSN 1439-7609. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588312> >.
- 107 F, K. et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. **Respiratory medicine**, v. 98, n. 11, 2004 Nov 2004. ISSN 0954-6111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15526815> >.
- 108 N, T. et al. Annual variation rate of KL-6 for predicting acute exacerbation in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **Modern rheumatology**, v. 31, n. 6, 2021 Nov 2021. ISSN 1439-7609. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33496209> >.
- 109 HC, K. et al. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **PloS one**, v. 15, n. 3, 03/12/2020 2020. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32163457> >.
- 110 MAKINO, H. et al. Prognostic factors affecting respiratory-related death in patients with rheumatoid arthritis complicated by interstitial lung disease: An ANSWER cohort study. **Modern Rheumatology**, v. 33, n. 5, p. 928-935, 2024. ISSN 1439-7595. Disponível em: < <https://academic.oup.com/mr/article-pdf/33/5/928/51269858/roac115.pdf> >.
- 111 MANCUZO, E. V. et al. Distância no teste de caminhada de seis minutos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 267-272, 2024. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/hsMyxxjgT3kCdtfjDdKPQWg/?lang=pt&format=pdf> >.
- 112 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, 07/01/2002 2002. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180> >.
- 113 HOLLAND, A. E. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. 2014-12-01 2014. Disponível em: < <https://erj.ersjournals.com/content/44/6/1428> >.

- 114 S, J.; N, Č. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. **Internal medicine journal**, v. 41, n. 5, 2011 May 2011. ISSN 1445-5994. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059599> >.
- 115 NA, H. et al. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. **The European respiratory journal**, v. 38, n. 2, 2011 Aug 2011. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177838> >.
- 116 LM, S.; JA, A.; ZJ, M. Six-minute walk test as an outcome measure: are two six-minute walk tests necessary immediately after pulmonary rehabilitation and at three-month follow-up? **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 87, n. 3, 2008 Mar 2008. ISSN 0894-9115. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912139> >.
- 117 SINGH, S. J. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. 2014-12-01 2014. Disponível em: < <https://erj.ersjournals.com/content/44/6/1447> >.
- 118 AJ, V. G. et al. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiration; international review of thoracic diseases**, v. 84, n. 5, 2012 2012. ISSN 1423-0356. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269699> >.
- 119 C, C. et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. **Chest**, v. 134, n. 4, 2008 Oct 2008. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625667> >.
- 120 C, F. et al. Should oxyhaemoglobin saturation be monitored continuously during the 6-minute walk test? **Chronic respiratory disease**, v. 8, n. 3, 2011 2011. ISSN 1479-9731. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799083> >.
- 121 JJ, S. et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Chest**, v. 136, n. 3, 2009 Sep 2009. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395579> >.
- 122 RP, R. et al. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. **American heart journal**, v. 163, n. 4, 2012 Apr 2012. ISSN 1097-6744. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520523> >.
- 123 OA, M. et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. **American journal of respiratory and critical**

- care medicine**, v. 185, n. 4, 02/15/2012 2012. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22108205> >.
- 124 D, Z. et al. Identifying a Heart Rate Recovery Criterion After a 6-Minute Walk Test in COPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 16, 09/04/2021 2021. ISSN 1178-2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34511898> >.
- 125 T, E. et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 171, n. 10, 05/15/2005 2005. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640367> >.
- 126 G, D. et al. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. **The European respiratory journal**, v. 26, n. 4, 2005 Oct 2005. ISSN 0903-1936. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204599> >.
- 127 K, H. et al. Comparing peak and submaximal cardiorespiratory responses during field walking tests with incremental cycle ergometry in COPD. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 17, n. 2, 2012 Feb 2012. ISSN 1440-1843. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008290> >.
- 128 M, M. et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. **The European respiratory journal**, v. 40, n. 1, 2012 Jul 2012. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241745> >.
- 129 DJ, L. et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 6, 09/15/2006 2006. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778159> >.
- 130 VN, L. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 168, n. 9, 11/01/2003 2003. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917227> >.
- 131 JJ, S. et al. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 16, n. 3, 2011 Apr 2011. ISSN 1440-1843. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946337> >.
- 132 CJ, L. et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. **Respiratory medicine**, v. 100, n. 10, 2006 Oct 2006. ISSN 0954-6111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545950> >.

- 133 AW, B.; SD, N. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 1, 2018 Jan 2018. ISSN 2325-6621. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28933948> >.
- 134 A, Y. et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 46, n. 2, 2007 Feb 2007. ISSN 1462-0324. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908509> >.
- 135 A, S. et al. Unmet needs and perspectives in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A critical review. **Frontiers in medicine**, v. 10, 03/16/2023 2023. ISSN 2296-858X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37007765> >.
- 136 MS, F. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 39, n. 5, 2021 Sep-Oct 2021. ISSN 0392-856X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33635222> >.
- 137 KE, S. et al. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. **Journal of computer assisted tomography**, v. 35, n. 2, 2011 Mar-Apr 2011. ISSN 1532-3145. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412102> >.
- 138 ML, S.; DA, L. Toward Early Identification of Clinically Relevant Interstitial Lung Disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 196, n. 11, 12/01/2017 2017. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731358> >.
- 139 E, C.-J. et al. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 04/28/2021 2021. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33911185> >.
- 140 G, K.; JJ, S. Identification, Monitoring, and Management of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 75, n. 12, 2023 Dec 2023. ISSN 2326-5205. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37395725> >.
- 141 WELLS, A. U. et al. The Prognostic Value of the GAP Model In Chronic Interstitial Lung Disease: The Quest for a Staging System. **CHEST**, v. 145, n. 4, p. 672-674, 2014/04/01 2014. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215359286/abstract> >.Disponível em: < <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215359286/fulltext>

>.Disponível em: < <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215359286/pdf> >.

- 142 ME, C. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of chronic diseases**, v. 40, n. 5, 1987 1987. ISSN 0021-9681. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716> >.
- 143 GRAHAM, B. L. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>, 2019-10-15 2019. Disponível em: < <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201908-1590ST> >.
- 144 PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. 2005-11-01 2005. Disponível em: < <https://erj.ersjournals.com/content/26/5/948> >.
- 145 PEREIRA, C. A. D. C. et al. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 397-406, 2024. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/WVd7dxkTHbzzCVBfyzBt59v/?lang=pt&format=pdf> >.
- 146 LESSA1A, T.; PEREIRA2A, C. A. D. C.; SOARES2A, M. R. Reference equations for plethysmographic lung volumes in White adults in Brazil as derived by linear regression. **J Bras Pneumol.**, v. 47, n. 1, 2024. Disponível em: < <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3476/en-US/reference-equations-for-plethysmographic-lung-volumes-in-white-adults-in-brazil-as-derived-by-linear-regression> >.
- 147 GUIMARÃES, V. P. et al. Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, 2024. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/NwZNpSzhLxRBW4yqkqsYJkc/?lang=pt&format=pdf> >.
- 148 SOARES, M. R. et al. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, p. 576-583, 2024. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/FPwLbNQBW58wgVZY377m6Lt/?lang=pt&format=pdf> >.
- 149 BJ, L.; RA, G. Introduction to permutation and resampling-based hypothesis tests. **Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological**

- Association, Division 53**, v. 38, n. 2, 2009 Mar 2009. ISSN 1537-4424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283606> >.
- 150 DAVID W. HOSMER, J., STANLEY LEMESHOW. **Applied Logistic Regression**. 2004. Disponível em: < https://books.google.com/books/about/Applied_Logistic_Regression.html?hl=pt-BR&id=Po0RLQ7USIMC >.
- 151 SALGADO, J. F. Transforming the Area under the Normal Curve (AUC) into Cohen's d, Pearson's rpb, Odds-Ratio, and Natural Log Odds-Ratio: Two Conversion Tables. <https://journals.copmadrid.org/ejpalc>, 2018-01-02 2018. Disponível em: < <https://journals.copmadrid.org/ejpalc/art/ejpalc2018a5> >.
- 152 MB, F. et al. Clinical associations and prognostic implications of 6-minute walk test in rheumatoid arthritis. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, 11/04/2022 2022. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36333405> >.
- 153 C, C. et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. **The European respiratory journal**, v. 37, n. 1, 2011 Jan 2011. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525717> >.
- 154 T, K. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Respiratory investigation**, v. 57, n. 4, 2019 Jul 2019. ISSN 2212-5353. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30853366> >.
- 155 IS, H. et al. Exercise Self-Efficacy and patient global assessment were associated with 6-min walk test distance in persons with rheumatoid arthritis. **Clinical rheumatology**, v. 41, n. 12, 2022 Dec 2022. ISSN 1434-9949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35930120> >.
- 156 K, K. Characteristics and disease activity of early interstitial lung disease in subjects with true parenchymal abnormalities in the posterior subpleural aspect of the lung. **Chest**, v. 129, n. 2, 2006 Feb 2006. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478858> >.
- 157 R, S. et al. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in rheumatoid arthritis-related pulmonary abnormalities: frequency-dependence, heterogeneity and effects of smoking. **SpringerPlus**, v. 5, 03/15/2016 2016. ISSN 2193-1801. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064652> >.
- 158 I, P. et al. High prevalence of interstitial lung abnormalities in middle-aged never-smokers. **ERJ open research**, v. 9, n. 5, 09/25/2023 2023. ISSN 2312-0541. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37753274> >.

Apêndice I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA (De acordo com o item IV da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa envolvendo seres humanos)

TÍTULO DO ESTUDO: Ultrassonografia de tórax simplificado na identificação precoce da doença pulmonar intersticial em pacientes com artrite reumatoide: extensão do estetoscópio no consultório

Você está sendo convidado para participar como voluntário do estudo: **Ultrassonografia de tórax simplificado na identificação precoce da doença pulmonar intersticial em pacientes com artrite reumatoide: extensão do estetoscópio no consultório.**

Sabe-se que a doença pulmonar intersticial (fibrose pulmonar) associada à artrite reumatoide é uma doença grave, que exige acompanhamento especializado prolongado e com exames complementares como função pulmonar completa e tomografia computadorizada de tórax. Este último é um exame de alto custo e com exposição do paciente a radiação ionizante.

OBJETIVOS DO ESTUDO: Esse estudo tem como objetivo avaliar a concordância entre os achados de ultrassonografia de tórax com os da tomografia computadorizada de tórax em pacientes com artrite reumatoide, bem como correlacionar os achados dos exames de imagem com as provas de função pulmonar, incluindo capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade pulmonar total (CPT) e DLCO (difusão de monóxido de carbono).

PROCEDIMENTOS: Ao concordar em participar do estudo você será submetido a realização de ultrassonografia de tórax, testes de função pulmonar, tomografia do tórax (caso não tenha realizado tomografia de tórax a pedido do seu médico assistente) e uma punção venosa periférica que será realizada no mesmo dia, exatamente no mesmo horário da ultrassonografia do tórax.

Todos os exames serão gratuitos. Todos os resultados dos exames serão anexados em seu prontuário e todas as providências serão tomadas diante dos exames alterados.

CONFIDENCIABILIDADE: Toda a informação obtida é considerada CONFIDENCIAL e a sua identificação será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: O risco durante a avaliação é o cansaço com os testes respiratórios e a ultrassonografia do tórax, mas caso ocorra, será interrompida a avaliação. Porém, a duração do ultrassom é de 5 minutos e dos testes de função pulmonar de 45 minutos. O risco da tomografia se deve à exposição cumulativa à radiação ionizante. Entretanto, devido ao risco de doença pulmonar intersticial, é recomendado que se realize tomografia de tórax na avaliação do comprometimento pulmonar pela artrite reumatoide. Os riscos da punção venosa periférica incluem dor, hematoma local, lesão nervosa, punção arterial inadvertida e infecção superficial. Estas complicações costumam ser raras e com baixo potencial de

gravidade. Os benefícios serão o conhecimento das alterações intersticiais em seu pulmão. É importante que você entenda que sua participação no estudo é totalmente voluntária e, em qualquer momento, você pode solicitar que seja retirado dele. Se você não concordar em participar dessa pesquisa, ou optar por deixá-la, não haverá nenhum prejuízo ao seu tratamento e acompanhamento, que continuarão normalmente.

Outra informação importante é que você poderá pedir indenização em caso de prejuízo (sequela) relacionado com a pesquisa.

O Termo de Consentimento seguirá em duas vias, sendo que uma via será entregue a você (participante da pesquisa).

DÚVIDAS: Em caso de dúvida, poderá comunicar com Prof (a) Eliane Viana Mancuzo, coordenador deste projeto na sala 503, do Ambulatório Bias Fortes ou pelo telefone 3307-9542. Caso haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderei consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592.

CONSENTIMENTO: Sei que a participação é totalmente voluntária e que poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Contarei com o apoio das instituições vinculadas independentemente de minha participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas por mim serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido neste documento.

_____	_____	Data ____/____/____
Nome do participante	Assinatura do participante	
_____	_____	Data ____/____/____
Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador responsável	

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM

Fui convidado e aceitei participar do projeto de pesquisa Ultrassonografia de tórax simplificado na identificação precoce da doença pulmonar intersticial em pacientes com artrite reumatoide: extensão do estetoscópio no consultório, coordenado pelo(a) pesquisador(a) Eliane Viana Mancuzo, com participação de: Carolina Coimbro Marinho, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, situada à Av. Alfredo Balena, 190, CEP: 31130-100, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, fundação pública, CNPJ nº 17.217.985/0001-04. Autorizo o uso das minhas imagens de ultrassonografia de tórax e tomografia de tórax que serão realizadas durante meu acompanhamento ambulatorial com a finalidade de mostrar as alterações morfológicas ocasionadas pelo acometimento da artrite no meu pulmão.

A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima mencionada em todo território nacional e no exterior, em todas as suas modalidades e, em destaque, das seguintes formas: artigos científicos e apresentação em congressos e seminários.

Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro.

Nome do participante

Assinatura do participante

Data ____/____/____

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador responsável

Data ____/____/____

Termo de Constituição de Biorrepositório

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **Ultrassonografia de tórax simplificado na identificação precoce da doença pulmonar intersticial em pacientes com artrite reumatoide: extensão do estetoscópio no consultório.**

Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano sangue venoso. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos avaliar a concordância entre dosagem sérica do antígeno Krebs von den Lungen 6 (KL 6) com os achados de doença pulmonar intersticial (DPI) na ultrassonografia e tomografia de tórax de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide, com diagnóstico há menos de dois anos. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: as coletas de sangue total serão obtidas por meio de punção venosa periférica dos pacientes selecionados no mesmo dia da realização da ultrassonografia do tórax, exatamente no mesmo horário. As amostras biológicas serão armazenadas em freezer a -80°C do Serviço de Reumatologia no Laboratório Multiusuário da Faculdade de Medicina da UFMG. Os níveis plasmáticos de KL6 serão obtidos por teste sorológico imunoenzimático utilizando o kit da empresa MyBioSource que serão realizados no Laboratório de Microbiologia, na Faculdade de Medicina da UFMG, segundo técnicas padronizadas. Os riscos envolvidos na punção venosa periférica incluem dor, hematoma local, lesão nervosa, punção arterial inadvertida e infecção superficial. Estas complicações costumam ser raras e com baixo potencial de gravidade. A pesquisa contribuirá para o conhecimento das alterações intersticiais precocemente no pulmão.

Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na sala 245 do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos sala 245 da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa **Ultrassonografia de tórax simplificado na identificação precoce da doença pulmonar intersticial em pacientes com artrite reumatoide: extensão do estetoscópio no consultório**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

() Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

() Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Nome do participante

Assinatura do participante

Data ____/____/____

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador responsável

Data ____/____/____

Apêndice II – Ficha de avaliação clínica

Nome: _____

Data de Nascimento: _____

Prontuário: _____

Data da coleta dos dados _____

Sexo _____ Idade _____

Critérios diagnósticos:

Envolvimento articular	Pontuação
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)	
FR e anti-cpp	0
FR ou anti-cpp em baixos títulos	2
FR ou anti-cpp em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)	
VHS E PCR normais	0
VHS E PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas < 6 semanas	0
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1

Data do início dos sintomas _____

Data do diagnóstico da artrite reumatoide _____

Data da primeira consulta no HC _____

Data da última consulta no HC _____

Tabagismo _____ Carga tabágica _____

Comorbidades _____

Manifestações extra articulares _____

Doença erosiva _____

Medicamentos _____

Medicamento de uso prévio _____

FAN _____ FR _____ anti-CCP _____

PCR _____ VHS _____

Avaliação dos Escores do HAQ:**média aritmética dos maiores escores de cada componente**

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se).	Perguntas 1 e 2.	
Componente 2 (levantar-se).	Perguntas 3 e 4.	
Componente 3 (alimentar-se).	Perguntas 5, 6 e 7.	
Componente 4 (caminhar).	Perguntas 8 e 9.	
Componente 5 (higiene pessoal).	Perguntas 10, 11 e 12.	
Componente 6 (alcançar objetos).	Perguntas 13 e 14.	
Componente 7 (apreender objetos).	Perguntas 15, 16 e 17.	
Componente 8 (outras atividades).	Perguntas 18, 19 e 20.	

A fórmula do HAQ é calculada a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.

EVA dor _____ PGA paciente _____ PGA médico

DAS 28 _____ CDAI _____

Número de articulações dolorosas em 28 _____

Número de articulações edemaciadas em 28 _____

Número de articulações dolorosas em 46 _____

Número de articulações edemaciadas em 46 _____

Apêndice III – Tabela de inclusão de pacientes

Paciente	TCAR (data)	PFP (data)	Coleta de sangue (data)
1	13/04/2023	08/03/2023	25/04/2023
2	04/04/2023	15/03/2023	26/04/2023
3	13/09/2023	29/03/2023	02/05/2023
4	05/05/2023	07/12/2022	05/05/2023
5	09/05/2023	05/04/2023	09/05/2023
6	09/05/2023	04/01/2023	09/05/2023
7	05/04/2023	08/03/2023	09/05/2023
8	05/04/2023	09/11/2022	10/05/2023
9	11/05/2023	19/04/2023	11/05/2023
10	14/02/2023	03/05/2023	12/05/2023
11	12/05/2023	10/05/2023	12/05/2023
12	31/01/2023	14/12/2022	15/05/2023
13	02/02/2023	07/12/2022	16/05/2023
14	04/04/2023	05/04/2023	16/05/2023
15	06/04/2023	01/03/2023	16/05/2023
16	14/04/2023	29/03/2023	17/05/2023
17	29/05/2023	19/04/2023	29/05/2023
18	12/04/2023	01/03/2023	13/06/2023
19	11/02/2023	21/12/2022	13/06/2023
20	14/06/2023	07/06/2023	14/06/2023
21	14/06/2023	31/05/2023	14/06/2023
22	20/06/2023	15/02/2023	20/06/2023
23	20/06/2023	07/06/2023	20/06/2023
24	06/07/2023	28/06/2023	06/07/2023
25	13/07/2023	05/07/2023	13/07/2023
26	19/07/2023	19/07/2023	17/07/2023
27	19/07/2023	12/06/2023	17/07/2023
28	20/07/2023	05/07/2023	20/07/2023
29	16/08/2023	31/05/2023	16/08/2023
30	16/08/2023	06/09/2023	18/08/2023
31	17/05/2023	10/05/2023	21/08/2023
32	23/08/2023	23/08/2023	23/08/2023
33	25/08/2023	23/08/2023	25/08/2023
34	30/08/2023	30/08/2023	30/08/2023
35	30/08/2023	30/08/2023	30/08/2023
36	06/09/2023	06/09/2023	06/09/2023
37	02/10/2023	15/03/2023	02/10/2023

Legenda: TCAR – tomografia computadorizada de alta resolução; PFP – provas de função pulmonar