

BIOMECÂNICA RESPIRATÓRIA DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE: INFLUÊNCIA DO FATOR REUMATOIDE

A.C.D. Faria¹, A.J. Lopes^{1,3}, G.R.C. Pinheiro⁴ e P.L. Melo^{1,2}

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Departamento de Ciências Fisiológicas, Laboratório de Instrumentação Biomédica, Brasil.

²Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Departamento de Ciências Fisiológicas, Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular, Brasil.

³Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório de Provas de Função Respiratória, Brasil.

⁴Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Faculdade de Ciências Médicas, Setor de Reumatologia, Brasil.

e-mail: acdffisio@gmail.com

Resumo: A presença do fator reumatoide (FR) tem sido associada com formas mais graves e maior mortalidade em pacientes com artrite reumatoide (AR). O objetivo da presente pesquisa foi avaliar se a presença do autoanticorpo FR está associada a alterações na mecânica respiratória. Foram avaliados 20 indivíduos normais e 34 pacientes com AR divididos em FR negativos (n=17) e FR positivos (n=17). A função pulmonar foi avaliada através das técnicas de Espirometria e Oscilações Forçadas. Aumentos na resistência total do sistema respiratório ($p < 0,00001$) e reduções de homogeneidade ($p < 0,003$) e complacência dinâmica ($p < 0,00001$) foram observadas na AR, com um maior comprometimento nos FR positivos ($p < 0,03$). Concluímos que a presença do autoanticorpo FR está associada com comprometimento mais significativo da mecânica pulmonar em pacientes com AR.

Palavras-chave: Biomecânica Respiratória, Artrite Reumatóide, Autoanticorpo, Fator Reumatóide, Técnica de Oscilações Forçadas.

Abstract: *The presence of rheumatoid factor (RF) has been associated with more severe form and higher mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA). The aim of this research was to assess whether the presence of FR autoantibody is associated with a worse respiratory mechanics. Twenty normal subjects and 34 patients with RA divided into FR negative (n = 17) and RF positive (n = 17) were evaluated by spirometry and Forced Oscillations Techniques. Increases in Total Respiratory Resistance ($p < 0.00001$) and reductions in homogeneity ($p < 0.003$) and dynamic compliance ($p < 0.00001$) have been reported in patients with RA with a greater impairment in patients with the positive FR ($p < 0.03$). We conclude that the presence of the autoantibody FR is associated with more significant impairment of pulmonary mechanics in patients with RA.*

Keywords: *Respiratory Biomechanics, Rheumatoid Arthritis, Autoantibody, Rheumatoid Factor, Forced Oscillation Technique.*

Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune, que acomete mais o sexo feminino, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, levando à deformidade das articulações [1]. Estima-se que a população desses indivíduos nos Estados Unidos seja de 2 milhões de adultos [1], já no Brasil, atinge cerca de 0,5 % da população [2].

As principais alterações associadas a AR são articulares, porém, são encontradas manifestações sistêmicas em órgãos como pulmão e coração, que levam os pacientes a terem um pior prognóstico [1]. Complicações pulmonares são comuns e respondem por 10%-15% da mortalidade [1]. Sabe-se também que, a presença de autoanticorpos em pacientes com AR está associada a uma forma mais agressiva da doença, maior lesão articular, pior prognóstico [3] e maior mortalidade [4]. Trabalhos anteriores mostraram a associação entre a presença de autoanticorpos como o fator reumatóide (FR) e a função respiratória [5] e a presença de alterações pulmonares na Tomografia computadorizada de Alta Resolução [6]. Tendo em vista que a preocupação com o comprometimento pulmonar desta população tem sido cada vez mais frequente [7], novas tecnologias para a avaliação da mecânica respiratória destes pacientes têm sido buscadas. Estudos recentes com a Técnica de Oscilações Forçadas contribuíram para elucidar a natureza das alterações de mecânica respiratória nestes pacientes [8,9], e indicaram a existência de uma relação com o tempo de doença [10].

Isto levanta a seguinte questão: as alterações nas propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório decorrentes da AR são dependentes da presença de autoanticorpos? Esta é uma questão de elevado interesse que, no melhor do atual conhecimento dos autores, ainda não foi abordada.

Com base no exposto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a relação existente entre o autoanticorpo fator reumatoide e as alterações de biomecânica respiratória.

Materiais e métodos

A fase experimental desta pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética de nossa Instituição. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Pós-informado.

A. Voluntários analisados

Esse estudo envolveu um grupo controle, com indivíduos não tabagistas e que não possuíam doença cardíaca ou pulmonar prévia e um grupo de portadores de AR não tabagistas, subdividido em 2 grupos classificados de acordo a presença do autoanticorpo fator reumatoide em: negativo (FR-) e (FR+). O grupo controle foi basicamente formado por alunos e funcionários da UERJ. Os portadores de AR foram provenientes do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

B. Técnica de Oscilações Forçadas (TOF) e Espirometria

A instrumentação utilizada para a avaliação da impedância respiratória através da TOF foi desenvolvida em nosso laboratório e previamente descrita [11]. Um sinal senoidal com 2 cmH₂O de amplitude, contendo todos os harmônicos de 2 Hz entre 4 e 32 Hz, foi aplicado por um alto-falante. A pressão de entrada foi mensurada com um transdutor de pressão Honeywell 176 PC (Microswitch, Boston, MA, EUA), e o fluxo aéreo por um pneumotacômetro. Os sinais foram digitalizados a uma taxa de 1024 Hz, por períodos de 16 s, por um computador pessoal e uma transformada rápida de Fourier foi calculada usando blocos de 4096 pontos com 50% de sobreposição [8-11]. Para realizar a análise da TOF o voluntário permaneceu na posição sentada, mantendo a cabeça em posição normal e respiração na CRF através de um bocal. Durante as medidas, os sujeitos suportavam firmemente as bochechas e a região submentoniana com as duas mãos, e fazia uso de um clipe nasal. A função de coerência mínima de 0,9 foi considerada adequada [12]. Três medidas foram realizadas e o resultado final do teste foi calculado como a média das três medidas. Os parâmetros avaliados foram: resistência no intercepto (R0), associado à resistência total do sistema respiratório [13]; a inclinação da curva de resistência, associada a não-homogeneidade do sistema respiratório [13]; a complacência dinâmica (C_{din,sr}), relacionada às propriedades elásticas do sistema respiratório [14]; e o módulo da impedância em 4 Hz, associado a carga mecânica total do sistema respiratório [15,16].

No exame de espirometria utilizamos os parâmetros: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) percentual, capacidade vital forçada (CVF), Índice de Tiffeneau medido (VEF₁/CVF), e a relação fluxo expiratório forçado em 25-75% sobre a capacidade vital

forçada (FEF/CVF). Essa análise foi realizada com os indivíduos sentados, empregando um espirômetro de circuito fechado (Vitrace VT-139; Pró-médico, Rio de Janeiro, Brasil e Collins/GS, Warren E. Collins, Inc., Massachusetts, EUA).

C. Análise estatística e apresentação dos dados

Os programas Microcal Origin® 6.0 (Microcal Software Inc, Northampton, EUA) e Microcal Origin® 8.0 (Microcal Software Inc, Northampton, EUA) foram empregados na realização das análises estatísticas. Inicialmente, foi realizado o teste de Kolmogorov Smirnof para a análise da distribuição da amostra. Quando as amostras apresentavam distribuição não normal, optava-se por uma análise não paramétrica, realizava-se o teste Kruskal-Wallis ANOVA, median test para análise entre os grupos e o teste Mann-Whitney U test para comparar as múltiplas classes. Quando as amostras apresentavam distribuição normal, o teste ANOVA era realizado para a análise entre os grupos seguido do teste de Tukey para as análises entre as múltiplas classes. Os testes foram considerados significativos quando p<0,05.

D. Análise dos Autoanticorpos

A determinação da presença ou ausência do fator reumatóide (FR) foi efetuada através da técnica de turbidimetria utilizando o aparelho *Chiron Express Plus* (Ciba Corning, Tewksbury MA, EUA). São considerados como valores de referência: Negativo, abaixo de 20 UI/ml e positivo quando acima de 20 UI/ml [17,18].

Resultados

A Tabela 1 descreve as características biométricas e espirométricas dos indivíduos estudados. Os parâmetros VEF₁(%) e FEF/CVF (Tabela 1) apresentaram reduções não significativas e permaneceram inalterados de acordo com a presença do FR. A VEF₁/CVF, apresentou redução significativa, especificamente na comparação entre o grupo controle e o grupo FR+.

Tabela 1 Características biométricas e espirométricas dos grupos estudados.

	Grupo 1 GC (n = 20)	Grupo 2 FR - (n = 17)	Grupo 3 FR + (n = 17)	P valor
Idade (anos)	52,0 ± 16,8	50,4 ± 14,4	52,1 ± 14,6	0,93
Massa Corporal (kg)	64,0 ± 10,5	68,2 ± 14,5	72,6 ± 12,6	0,12
Altura (cm)	159,9 ± 6,5	159,4 ± 7,4	155,0 ± 6,1	0,06
Gênero (M/F)	4 / 16	1 / 16	1 / 16	-
Tempo de doença (anos)	-	12,2 ± 7,7	13,7 ± 10,3	0,56
VEF ₁ (%)	109,4 ± 16,5	108,4 ± 15,1	102,6 ± 20,5	0,87
VEF ₁ /CVF	85,3 ± 3,6	82,7 ± 6,0	79,2 ± 6,1	0,002
FEF/CVF	105,6 ± 23,1	98,5 ± 32,2*	81,0 ± 24,8*	0,17

*p<0,04 GC x FR-; #p<0,001 GC x FR+.

Podemos observar na Figura 1A que em pacientes com AR com FR+, a resistência encontra-se aumentada em relação ao grupo FR- e ao grupo controle. Já o inverso acontece na Figura 1B.

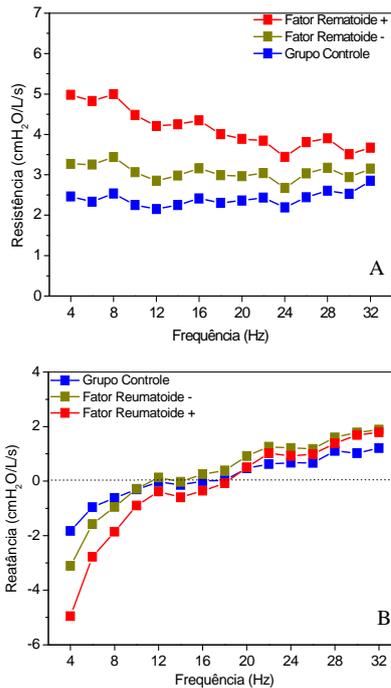


Figura 1. Comportamento das curvas de resistência (A) e reatância (B) do sistema respiratório de acordo com a presença do FR.

Na Figura 2 observamos que R0 aumenta nos pacientes com AR FR- ($p < 0,002$) quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis. Nos indivíduos com AR FR+, os valores se apresentam ainda mais elevados ($p < 0,0002$).

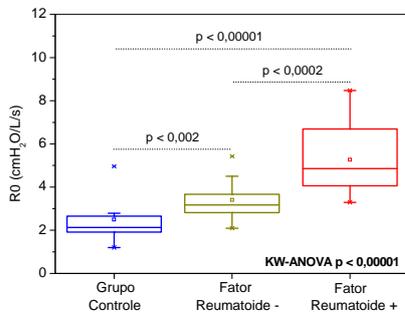


Figura 2. Comportamento da resistência total do sistema respiratório de acordo com a presença do FR.

Na Figura 3 observamos que a presença do FR esta associado a uma diminuição da homogeneidade do sistema respiratório ($p < 0,002$).

A Figura 4 mostra uma queda de Cdin,sr nos pacientes com AR FR- ($p < 0,001$) em comparação aos indivíduos saudáveis. A presença do FR resultou em valores ainda mais reduzidos ($p < 0,001$).

A carga mecânica total do sistema respiratório ($|Zrs4Hz|$) encontrou-se aumentada em pacientes com AR quando comparados ao grupo de indivíduos normais (Figura 5). Esses valores foram mais elevados entre os que apresentavam o FR ($p < 0,0001$).

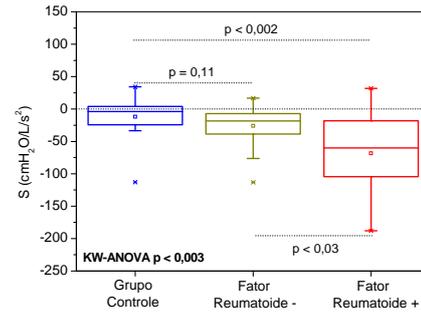


Figura 3. Comportamento da homogeneidade do sistema respiratório de acordo com a presença do FR.

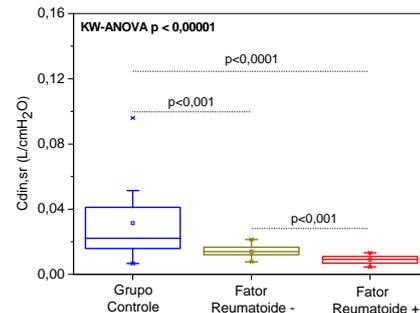


Figura 4. Comportamento da complacência dinâmica do sistema respiratório (Cdin,sr) de acordo com a presença do FR.

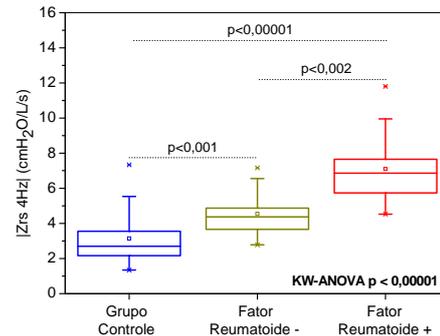


Figura 5. Comportamento da carga mecânica total do sistema respiratório ($|Zrs4Hz|$) de acordo com a presença do FR.

Discussão

Os parâmetros biométricos não foram diferentes entre os grupos (Tabela 1), sendo que os parâmetros espirométricos apresentaram pequenas alterações. Cabe ressaltar que os pacientes com AR possuíam índices normais ou muito próximos dos normais [19]. Esses resultados são semelhantes aos descritos anteriormente na literatura [8,9]. Quando comparados os valores de espirometria entre os grupos de pacientes de AR, não houve diferença significativa. Este resultado é coerente com os reportados por Scherthamer *et al* [5].

Os valores mais elevados de Rrs e mais negativos de Xrs em pacientes com AR são coerentes com trabalhos anteriores de nosso grupo nos quais os pacientes não foram classificados em função da presença do FR [8,9] (Figura 1). As maiores alterações em pacientes com AR

FR+ podem ser explicadas pela presença de anormalidades de vias aéreas e parênquima pulmonar [1], conforme já sugerido por Demoruelle *et al* (2012) [6].

A R0 aumentou em pacientes com AR (Figura 2), resultado consistente com os obtidos em estudos preliminares [8-10]. Utilizando a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR), Demoruelle *et al* [6] demonstraram que, mesmo na ausência de alterações na espirometria entre pacientes com AR FR- e FR+, a FR+ apresenta mais espessamento de parede brônquica e aprisionamento de ar. Tais alterações podem explicar, ao menos em parte, os nossos achados descritos na Figura 2.

Na Figura 3 a homogeneidade do sistema respiratório apresenta-se mais negativa em pacientes com AR em comparação ao grupo controle ($p < 0,003$). Resultados semelhantes foram demonstrados pelo nosso grupo [8;9], onde a curva de resistência demonstrava uma inclinação negativa no grupo de AR. Alterações comuns na AR são bronquiectasias, bronquiolite obliterante e dano na difusão alveolar [1]. Essas alterações podem ocasionar diferenças nas constantes de tempo do pulmão, refletidas em valores mais negativos da homogeneidade do sistema respiratório.

A presente pesquisa demonstrou redução significativa na $C_{din,sr}$ nos grupos FR- e FR+ (Figura 3). Reduções de complacência dinâmica em pacientes com AR em comparação a indivíduos normais já foram descritas na literatura [9,10]. A complacência pulmonar reduzida encontrada frequentemente em pacientes com AR acontece provavelmente devido as mudanças inflamatórias do tecido intersticial, que pode se desenvolver em fibrose intersticial [5].

Conclusão

Em pacientes com AR e com ausência do FR, a mecânica respiratória encontra-se alterada, com aumento de resistência total e da carga mecânica total do sistema respiratório, além de redução da homogeneidade e da complacência dinâmica do sistema respiratório. Na presença do FR, as repercussões de mecânica respiratória reportadas foram ainda mais expressivas. Estes resultados proveem evidências da existência de uma associação entre o FR e as anormalidades nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de pacientes com AR.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

Referências

[1] Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4:443-448.

[2] Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004; 31(3):594-7.

[3] Mota LMH, Nto LLS, Burlingame RW, et al. Incapacitação e qualidade de vida não são influenciadas pela prevalência de autoanticorpos em pacientes com artrite reumatoide inicial – resultados da Coorte Brasília. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(6):819-29.

[4] Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54(10): 811-4.

[5] Scherthaner G, Scherak O, Kolarz G, Kummer F. Seropositive rheumatoid arthritis associated with decreased diffusion capacity of the lung. *Ann Rheum Dis.* 1976; 35(3): 258-62.

[6] Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012; 64(6): 1756-61.

[7] Martinez JAB. Comprometimento pulmonar na Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51(4): 295-8.

[8] Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Diagnostic Performance of the Forced Oscillation Technique in the Detection of Early Respiratory Changes in Rheumatoid Arthritis. In: *Annals of the 32nd IEEE EMBS;* 2010, p. 6034-37.

[9] Faria AC, Barbosa WR, Lopes AJ, Pinheiro GCR, Melo PL. *Clinics.* 2012; 67(9): 987-94.

[10] Faria ACD, Lopes AJ, Pinheiro GCR, Melo PL. Efeito do Tempo de Doença na Biomecânica Respiratória de Pacientes Portadores de Artrite Reumatóide. V Congresso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica; 2011; p.56.

[11] Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies on the respiratory system *Rev Sci Instrum.* 2000; 71(7):2867-2872.

[12] Brochard L, Pelle G, De Palmas J, et al. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *Am Rev Resp Dis.* 1987; 135:579-94.

[13] Peslin R. Methods for measuring total respiratory impedance by forced oscillations. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986; 22:621-631.

[14] Nagels J, Lãndsér FJ, Van Der Linden L, Clemént J, Van de Woestijne KP. Mechanical properties of lungs and chest wall during spontaneous breathing. *J Appl Physiol.* 1980; 49(3):408-416.

[15] MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput.* 2001; 39:505-516.

[16] LaPrad AS, Lutchen KR. Respiratory impedance measurements for assessment of lung mechanics: focus on asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008; 163:64–73.

[17] Melamies LM, Ruutsalo MH, Nissilä H. Evaluation of a quantitative immunoturbidimetric assay for rheumatoid factors. *Clin Chem.* 1986; 32: 1890-1894.

[18] Winkles JW, Lunec J, Gray L. Automated enhanced latex agglutination assay for rheumatoid factors in serum. *Clin Chem.* 1989; 35: 303-307.

[19] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *Jornal de Pneumologia.* 2002; 38(supl.3).