

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta dissertação será disponibilizado
somente a partir de 02/01/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

JÚLIA DE CASTRO VIEIRA VELOSO

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS
MANIFESTAÇÕES PULMONARES AGUDAS
DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM
O AUXÍLIO DA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus
de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro

**Botucatu
2019**

JÚLIA DE CASTRO VIEIRA VELOSO

*DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS MANIFESTAÇÕES
PULMONARES AGUDAS DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM O AUXÍLIO DA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA*

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Veloso, Julia de Castro Vieira.

Diagnóstico diferencial das manifestações pulmonares agudas do Lúpus Eritematoso Sistêmico com o auxílio da tomografia computadorizada / Julia de Castro Vieira Veloso. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Sérgio Marrone Ribeiro

Capes: 40106004

1. Tomografia. 2. Lupus eritematoso sistêmico. 3. Pneumonia. 4. Pulmões - Hemorragia. 5. Alvéolo pulmonar.

Palavras-chave: Hemorragia alveolar difusa; Lupus Eritematoso Sistêmico; Pneumonia infecciosa; Pneumonite lúpica aguda; Tomografia Computadorizada.

JÚLIA DE CASTRO VIEIRA VELOSO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS MANIFESTAÇÕES
PULMONARES AGUDAS DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM O AUXÍLIO DA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP

Prof^a. Dr^a. Andrea de Almeida Peduti Batista
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP

Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos
Universidade de São Paulo, campus Ribeirão Preto

Botucatu, 02 de Julho de 2019.

Dedicatória

Aos meus avós Vivi, Vovó Dora e Vovô Zé, que tinham tanto orgulho deste projeto. Embora descansem nos braços de Deus, continuam a guiar a minha caminhada. Pelo exemplo de amor incondicional, carinho, muitas risadas e inúmeros momentos que ficam guardados na memória, o meu muito obrigada.

Aos meus avós “emprestados” Vovó Carime e Vovô Ismael e à minha tia Pitucha, pelo enorme carinho e por me abrigarem como neta e filha do coração. Especialmente à Vovó Carime por me ensinar a enfrentar minhas dificuldades “um tecido de cada vez”.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas inúmeras graças recebidas diariamente em minha vida.

Aos meus pais, sempre presentes, ainda que à distância, por sempre acreditarem em mim e proporcionarem as oportunidades que engrandecem a minha caminhada.

Ao meu irmão Matheus, pela alegria constante e incrível habilidade de colocar tudo sob uma perspectiva melhor.

Ao meu orientador Professor Doutor Sergio Marrone Ribeiro, pela oportunidade, paciência, atenção e dedicação, tornando este trabalho possível.

Aos meus colegas residentes, especialmente ao Lucas, pela paciência e companheirismo. Aos meus colegas mestrandos Olívia, Caio, Paula e Virgílio, sem os quais a caminhada seria muito mais difícil.

À professora Eloísa Paschoalinotte pela atenção, paciência e ensinamentos sobre análise estatística.

À toda minha família e amigos, pela torcida e compreensão.

Aos que ajudaram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma afecção reumatológica autoimune, de etiologia multifatorial, mais comum em mulheres na menacme. O comprometimento pulmonar pelo LES pode culminar com complicações pulmonares agudas como a Pneumonite Lúpica aguda (PLA), Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ou Pneumonia infecciosa (PN), com altos índices de morbimortalidade e tratamentos diferentes.

Objetivos: Estabelecer o número de casos de complicações pulmonares agudas do LES e analisar suas manifestações tomográficas, com o propósito de caracterizar os padrões de acometimento pela PLA, HAD e PN, além de apontar achados de imagem e parâmetros clínicos e laboratoriais que auxiliem no diagnóstico diferencial entre elas.

Método: Estudo observacional descritivo e retrospectivo, do tipo de série de casos, no qual foram analisados os prontuários eletrônicos dos pacientes com diagnóstico de LES entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2018 que apresentaram PLA, HAD ou PN. Foram colhidos dados do prontuário eletrônico e analisadas as Tomografias Computadorizadas de Alta Resolução (TCAR).

Resultados: Dentre os 359 pacientes com diagnóstico de LES acompanhados no serviço, foram identificados 21 eventos independentes de complicações pulmonares agudas, sendo eles 12 episódios de PLA, 6 de PN e 3 de HAD. Os episódios de PN apresentaram maior prevalência de leucocitose e consolidações à TCAR, metade deles com vidro fosco. Metade dos eventos de PLA apresentou uma relação entre velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa (PCR) acima de 15, com PCR dentro dos limites da normalidade em 83,33%. Um terço dos eventos de PLA apresentaram consolidação e 66,67% tinham vidro fosco. Em todos os casos de HAD foi caracterizada anemia, atenuação em vidro fosco e espessamento septal.

Conclusão: A corticoterapia regular parece ter associação com o baixo índice de mortalidade encontrado no estudo. Leucocitose favorece o diagnóstico de PN em relação à PLA. PCR normal favoreceu o diagnóstico de PLA em detrimento da PN. O espessamento dos septos intralobulares foi útil na caracterização de HAD. A TCAR isoladamente conseguiu distinguir os três diagnósticos diferenciais em 57,14% de todos os eventos.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with multifactorial etiology, more common in reproductive age women. Pulmonary involvement by SLE may lead to acute pulmonary complications such as acute Lupus Pneumonitis (ALP), Diffuse Alveolar Hemorrhage (DAH) or infectious pneumonia (PN), with high morbidity and mortality rates and different treatments.

Purpose: To establish the number of cases of acute pulmonary complications of SLE and analyze their tomographic manifestations, in order to recognize the patterns of involvement by ALP, DAH and PN, besides pointing out image findings, clinical and laboratory parameters that help distinguishing them.

Methods: Descriptive, retrospective and observational study, in which electronic records of patients diagnosed with SLE between January 2011 and December 2018 who presented PLA, HAD or PN were analyzed. Data was obtained from the electronic medical record and the High Resolution Computed Tomographies (HRCT).

Results: Among the 359 patients diagnosed with SLE followed in this service, 21 independent events of acute pulmonary complications were identified. There were 12 episodes of ALP, 6 of PN and 3 of DAH. PN episodes had a higher prevalence of leukocytosis, consolidations at HRCT and half of them had ground glass opacities. Half of the ALP events had an erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein (CRP) ratio above 15, with CRP within the limits of normality in 83,33%. One-third of ALP events had consolidations and 66,67% had ground glass opacities. Anemia, ground glass opacities and septal thickening were observed in all cases of DAH.

Conclusion: Regular corticosteroid therapy seems to be associated with the low mortality rate found in the study. Leukocytosis favors the diagnosis of PN over ALP. Normal CRP favored the diagnosis of ALP over PN. Thickening of the intralobular septa was useful in the depiction of DAH. The HRCT alone was able to distinguish the three differential diagnoses in 57,14% of all events.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Página 19
Figura 2	Página 20
Figura 3	Página 21
Figura 4	Página 22
Figura 5	Página 23
Figura 6	Página 30

.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1	Critérios de classificação do LES do American College of Rheumatology revisados em 1997.....	15
Quadro 2	Critérios clínicos para diagnóstico do LES definidos pelo SLICC em 2012.....	16
Quadro 3	Critérios imunológicos para diagnóstico de LES definidos pelo SLICC em 2012	17
Quadro 4	Principais características das complicações pulmonares agudas do LES	24
Tabela 1	Prevalência de alterações dos níveis de hemoglobina e global de leucócitos em relação aos diagnósticos finais	36
Tabela 2	Prevalência de alterações da relação VHS/PCR em relação aos diagnósticos finais	37
Tabela 3	Prevalência de alterações dos níveis de anti-Ro, anti-Sm, anti-DNAs, C3 e C4 em relação aos diagnósticos finais	37
Tabela 4	Prevalência de alterações parenquimatosas em relação aos diagnósticos finais	38
Tabela 5	Distribuição das alterações parenquimatosas em relação aos diagnósticos finais	38

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-DNAds	Anticorpo direcionado ao ácido desoxirribonucleico dupla-hélice
Anti-La	Anticorpo direcionado ao antígeno La
Anti-RNP	Anticorpo direcionado à fração nuclear das ribonucleoproteínas
Anti-Ro	Anticorpo direcionado ao antígeno Ro
Anti-Sm	Anticorpo direcionado ao antígeno Smith
CID-10	Código Internacional de Doenças, 10ª edição
C3	Fração C3 do complemento
C4	Fração C4 do complemento
<i>et al.</i>	Colaboradores
HAD	Hemorragia alveolar difusa
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
LES	Lupus eritematoso sistêmico
PCR	Proteína C reativa
PLA	Pneumonite Lúpica Aguda
PN	Pneumonia infecciosa
SLICC	<i>Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group</i>
TCAR	Tomografia(s) computadorizada(s) de alta resolução
UH	Unidades Hounsfield
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. Introdução	13
1.1. Pneumonite Lúpica Aguda	18
1.2. Hemorragia Alveolar Difusa	20
1.3. Pneumonia Infecciosa	22
2. Objetivos	26
3. Casuística e métodos	28
3.1. Tipo de estudo e análise ética	29
3.2. Levantamento de dados	29
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	29
3.4. Análise dos dados clínico-laboratoriais	31
3.5. Análise das Tomografias Computadorizadas	32
3.6. Análise estatística	33
4. Resultados	34
4.1. Variáveis clínico-laboratoriais	35
4.2. Parâmetros tomográficos	37
5. Discussão	41
6. Conclusões	48
7. Referências Bibliográficas	50
8. Anexos	56

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma afecção reumatológica autoimune, mais comum em mulheres, na proporção de 10:1, geralmente negras e entre 20 e 40 anos. Acredita-se que Hipócrates foi o primeiro a descrever os achados cutâneos do LES, sendo que o primeiro registro do termo “*lupus*” foi realizado pelo arcebispo de Tours, na França, em 855 depois de Cristo (KONYA e PAZ 2016; RUANO *et al*, 2015).

O LES tem origem multifatorial, com herança poligênica. Familiares de pacientes com LES têm maior risco de desenvolver a doença, especialmente aqueles de primeiro grau, porém ela também pode acometer indivíduos sem história familiar (FERRETI e LA CAVA, 2016; ERRANTEA *et al.*, 2015).

Em associação com os fatores genéticos, componentes epigenéticos e externos têm sido implicados como desencadeantes da doença. Isso porque a herança genética isoladamente não justifica o desenvolvimento do LES. Dentre os componentes externos, destaca-se a exposição a certos agentes infecciosos e à luz ultravioleta, além do uso de certas drogas e o tabagismo (AGMON-LEVIN e SHOENFELD, 2016; FERRETI e LA CAVA, 2016).

A perpetuação de processos inflamatórios é o que caracteriza a fisiopatologia do LES. Dentre as alterações descritas, encontram-se anormalidades na apoptose celular e na depuração de debris celulares, na apresentação de antígenos e na produção de mediadores inflamatórios (FERRETI e LA CAVA, 2016).

A produção desregulada de citocinas pelo sistema imune inato e adaptativo é um dos fatores que matêm o estado de inflamação crônica. Isso favorece a produção de autoanticorpos que podem se ligar a autoantígenos e formar imunocomplexos. Tais imunocomplexos ocasionam dano tecidual e liberação de mediadores inflamatórios, recomeçando o ciclo de perpetuação da inflamação. (FERRETI e LA CAVA, 2016)

No entanto, a capacidade individual do paciente em depurar imunocomplexos está mais associada à severidade da doença do que a presença dos autoanticorpos em si (FERRETI e LA CAVA, 2016).

Para o diagnóstico de LES, o “American College of Rheumatology” (ACR), definiu uma série de critérios em 1982, que foram revisados em 1997 (Quadro 1). O indivíduo com quatro dos onze critérios teria seu diagnóstico definido (BORBA *et al*, 2008; INÊS *et al*, 2014).

Quadro 1 - Critérios de classificação de LES do American College of Rheumatology revisados em 1997 (continua)

Critério diagnóstico	Comentário
Eritema malar	Lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
Lesão discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
Serosite	Pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
Alterações neurológicas	Convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa).
Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNAs ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de imunoglobulinas G ou M anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.

Quadro 1 - Critérios de classificação de LES do American College of Rheumatology revisados em 1997 (conclusão)

Anticorpos antinucleares	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.
--------------------------	--

Fonte: Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico, Borba *et al*, 2008.

Em 2012, o *Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group* (SLICC) definiu uma nova gama de critérios diagnósticos a partir daqueles previamente escolhidos pelo ACR. Tal mudança foi necessária para aumentar a sensibilidade e possibilitar o diagnóstico apenas com uma biópsia provando a presença de nefrite lúpica (INÊS *et al*, 2014).

Pelo critério SLICC 2012, o indivíduo é classificado como portador de LES caso apresente 4 dentre os 17 parâmetros listados nos Quadros 2 e 3. Obrigatoriamente, pelo menos um critério deve ser clínico e outro laboratorial. O diagnóstico também pode ser firmado pela presença de nefrite lúpica em estudo anatomopatológico de biópsia renal associada à positividade do Fator Anti-nuclear (FAN) ou do anticorpo anti-DNAs, mesmo na ausência de quaisquer outros aspectos sugestivos da doença (GOLDMAN e SCHAFER, 2012).

Quadro 2 - Critérios clínicos para diagnóstico do LES definidos pelo SLICC em 2012 (continua)

Lúpus cutâneo agudo ou subagudo	
Rash malar	Necrose epidérmica tóxica
Lúpus bolhoso	Rash maculopapular
Fotossensibilidade	Lesão psoriasiforme não endurecida
Lúpus cutâneo crônico	
Rash discoide clássico (localizado ou generalizado)	
Lúpus discoide/sobreposição líquen plano	
Lúpus mucoso	
Paniculite lúpica	

Fonte: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (adaptado)

Quadro 2 - Critérios clínicos para diagnóstico do LES definidos pelo SLICC em 2012 (conclusão)

Úlceras orais ou em palato		
Alopécia não cicatricial		
Sinovite envolvendo duas ou mais articulações (edema ou derrame articular OU sensibilidade em ≥ 2 articulações com pelo menos 30 minutos de rigidez matinal).		
Serosite		
Critério renal (Relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina (ou proteinúria de 24h) maior que 500mg/24h ou presença de cilindros hemáticos)		
Critério neurológico		
Convulsões	Psicose	Estado confusional agudo
Mononeurite múltipla	Mielite	Neuropatia periférica ou craniana
Anemia hemolítica		
Leucopenia menor que 4000 leucócitos/mm³ ou linfopenia menor que 1000 linfócitos/mm³		
Plaquetopenia		

Fonte: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (adaptado)

Quadro 3 – Critérios imunológicos para diagnóstico de LES definidos pelo SLICC em 2012

FAN positivo acima da referência laboratorial
Anticorpo anti-DNAds acima da referência laboratorial
Presença de antígeno antinuclear Sm
Anticorpo antifosfolípídeo positivo, determinado por: Anticoagulante lúpico positivo Teste falso positivo para reagina plasmática rápida Moderados a altos títulos de anticorpo anticardiolipina (imunoglobulinas A, G ou M). Teste positivo para alfa 2-glicoproteína I (imunoglobulinas A, G ou M).
Complemento baixo (C3, C4 ou CH50)
Coombs direto / teste da antiglobulina direta positivo

Fonte: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (adaptado)

Não há critério de imagem estabelecido para o diagnóstico de LES. Achados radiológicos contribuem para a avaliação de possíveis complicações da doença ou de seu tratamento.

O quadro clínico do LES é bastante diverso, com componente sistêmico proeminente e várias formas de apresentação. Até 90% dos pacientes apresentam comprometimento do sistema respiratório e a prevalência de sintomas pleuropulmonares é de 63% nesses indivíduos (GOLDMAN e SCHAFER, 2012; CHATTOPADHYAY *et al*, 2015; RUANO *et al*, 2015).

A fisiopatologia e a história natural do comprometimento pleuropulmonar pelo LES são pouco conhecidas. A gravidade do acometimento respiratório pode variar e sua presença contribui para o aumento da morbimortalidade nesses pacientes (CHARTRAND *et al*, 2016; BALDI *et al*, 2013).

As causas mais comuns do envolvimento respiratório pelo LES são a pleurite, seguida pelas infecções bacterianas e a hemorragia alveolar (BALDI *et al*, 2013; CHARTRAND *et al*, 2016)

Dentre as manifestações respiratórias, destaca-se o acometimento agudo da doença, que inclui a Pneumonite Lúpica Aguda (PLA) e a Hemorragia Alveolar Difusa (HAD), cujo diagnóstico diferencial tem representado um grande desafio na prática médica atual. Noutro aspecto, as infecções pulmonares também são quadros de sintomatologia semelhante e conduta diferente, que precisam ser distinguidos da PLA e da HAD. Estas complicações pulmonares agudas serão abordadas a seguir.

1.1. PNEUMONITE LÚPICA AGUDA

A Pneumonite Lúpica Aguda é uma apresentação rara do LES, relatada em cerca de 1 a 4% dos pacientes, desencadeada por uma exacerbação multissistêmica da doença (CHATTOPADHYAY *et al*, 2015; RUANO *et al*, 2015).

O quadro clínico geralmente tem início súbito e pode incluir: febre, fadiga, anorexia, dispneia, tosse, hipoxemia e dor ventilatório-dependente (CAPOBIANCO *et al*, 2012). Ao exame físico, percebem-se crepitações e redução do murmúrio vesicular em bases caso haja derrame pleural. O envolvimento pulmonar pode ser unilateral ou bilateral (CHATTOPADHYAY *et al*, 2015).

Classicamente o quadro evolui de maneira rápida, podendo progredir para

insuficiência respiratória aguda e necessidade de suporte ventilatório mecânico. A PLA apresenta mortalidade de 50-90% em curto prazo (CAPOBIANCO *et al*, 2012; CHATTOPADHYAY *et al*, 2015; RUANO *et al*, 2015).

Uma minoria dos pacientes com PLA pode apresentar hemoptise. Este achado clínico dificulta o diagnóstico diferencial entre PLA e HAD (AGGARWAL *et al*, 2016).

O principal fator associado à patogenia da PLA é a lesão aguda à unidade alvéolo-capilar. A análise microscópica revela dano à parede alveolar e necrose, edema ou hemorragia alveolares, além de infiltrado inflamatório (TOYODA *et al*, 2016 e CHATTOPADHYAY *et al*, 2015).

Na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR), a PLA apresenta-se com opacidades em vidro fosco nas regiões inferiores dos pulmões e consolidações (Figuras 1 e 2). Favelamento e padrão miliar também podem ser encontrados, porém são achados menos frequentes (MAYBERRY *et al*, 2000; TOYODA *et al*, 2016).

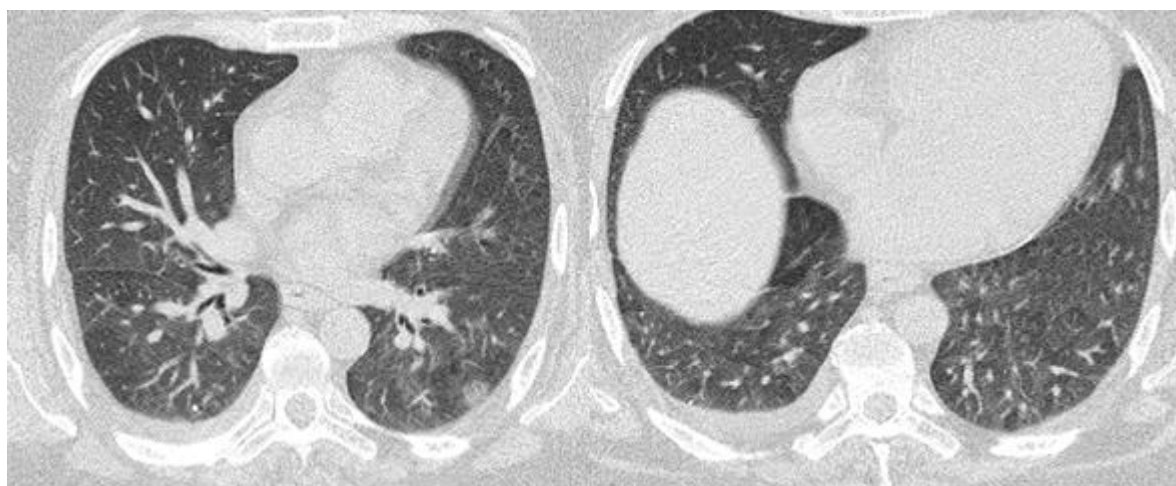


Figura 1: TCAR de tórax em janela de pulmão, corte axial, demonstrando áreas hiperdensas de atenuação em vidro fosco, acompanhadas de derrame pleural de pequeno volume à direita em paciente com pneumonite lúpica aguda (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

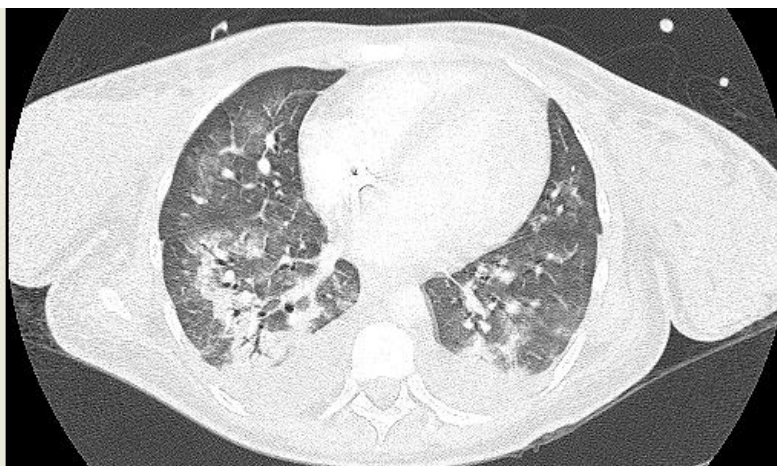


Figura 2: Tomografia Computadorizada de tórax, em janela de pulmão, corte axial, demonstrando opacidades em vidro fosco e consolidações, além de moderado derrame pleural bilateral em paciente com LES e pneumonite lúpica aguda (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

1.2. HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

A Hemorragia alveolar difusa (HAD) é uma apresentação rara do LES, acometendo de 2 a 5,4% dos pacientes lúpicos. A idade média do acometimento é de 30 anos (VIRDI *et al*, 2012; ACEVES *et al*, 2013).

A HAD pode apresentar-se como episódio único ou evoluir com episódios recorrentes. Os fatores preditivos para recorrência do quadro ainda não são completamente conhecidos (PEGO-REIGOSA *et al*, 2009).

O prognóstico é descrito como reservado na literatura, atingindo taxas de mortalidade de até 92%. No entanto, este valor apresentou queda em estudos mais recentes, graças à precocidade do diagnóstico e adoção de medidas terapêuticas mais incisivas, incluindo suporte ventilatório (MARTINEZ-MARTINEZ *et al*, 2017; PEGO-REIGOSA *et al*, 2009; TAKEI *et al*, 2005).

A fisiopatogenia da HAD não é completamente elucidada. São apontados como parte do processo patológico: depósito de imunocomplexos no alvéolo, vasculite por capilarite, dano à microcirculação alveolar e hemorragia local (GOLDMAN e SCHAFER, 2012; ACEVES *et al*, 2013; VIRDI *et al*, 2012).

São apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de HAD em pacientes com LES a presença de nefrite lúpica aguda com hipoalbuminemia, controle inadequado da doença, acometimento neuropsiquiátrico, baixos índices da

fração C3 do complemento e história prévia de trombocitopenia (MARTINEZ-MARTINEZ *et al*, 2017).

Para o diagnóstico de HAD, três critérios foram originalmente propostos por Abud-Mendoza em 1985, incluindo: infiltrados alveolares em pelo menos três quartos do tórax na radiografia, insuficiência respiratória aguda e queda da hemoglobina de três pontos ou mais. Já foi provada a superioridade da TCAR sobre a radiografia torácica na avaliação da presença dessas opacidades. Pacientes com tais alterações são considerados como suspeitos para HAD (ACEVES *et al*, 2013; KAZAZ *et al*, 2015).

O quadro clínico do paciente inclui dispneia súbita, tosse e febre, podendo apresentar hemoptise. Esta última pode estar ausente em até 59% dos casos, não sendo achado clínico obrigatório ao diagnóstico (VIRDI *et al*, 2012 e ACEVES *et al*, 2013; SINGLA *et al*, 2016).

Laboratorialmente, a patologia é caracterizada por diminuição dos níveis de hemoglobina, altos títulos de anti-DNAs, queda nos níveis de complemento e hipoxemia (BALDI *et al*, 2013; VIRDI *et al*, 2012).

Na TCAR são encontradas opacidades em vidro fosco, espessamento septal e opacidades alveolares bilaterais e difusamente distribuídas, com rápido surgimento e rápida resolução após tratamento (Figuras 3 e 4). Entretanto, ainda não se conseguiu determinar um padrão radiológico específico para HAD (SANTOS-OCAMPO *et al*, 2000; ACEVES *et al*, 2013; SINGLA *et al*, 2016; MARTINEZ-MARTINEZ *et al*, 2017).

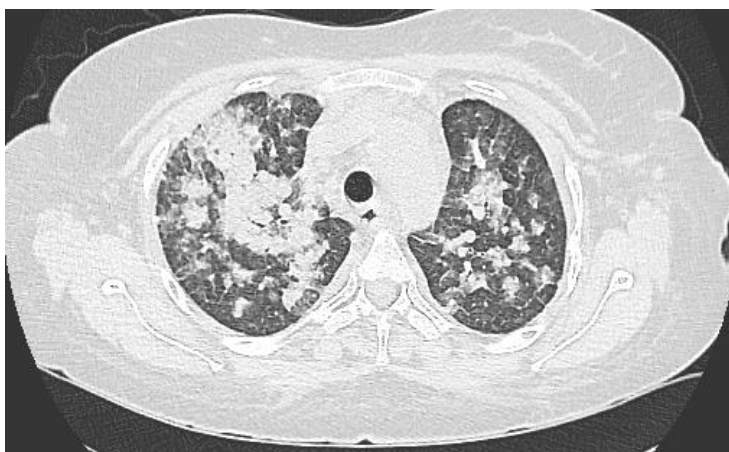


Figura 3: TCAR de tórax em janela de pulmão, corte axial, com opacidades alveolares em vidro fosco e consolidações bilaterais, além de espessamento septal inter e intralobular em paciente lúpico com HAD (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

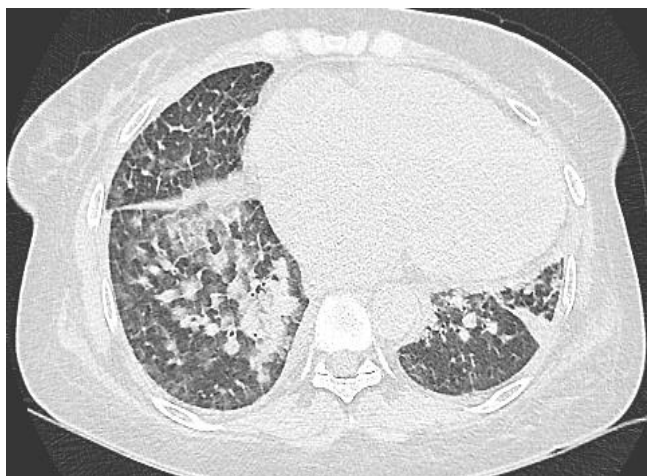


Figura 4: TCAR de tórax em janela de pulmão, corte axial, com opacidades alveolares bilaterais em vidro fosco e consolidações, além de espessamento septal inter e intralobular em paciente lúpico com HAD (Fonte: arquivo do HCFMB).

O diagnóstico de HAD é confirmado pelo lavado broncoalveolar com material de aspecto hemorrágico contendo macrófagos com hemossiderina, contagem progressivamente maior de hemácias na amostra ou produtos de degradação da hemoglobina. O lavado broncoalveolar também permite o diagnóstico diferencial com infecções (SILVA *et al*, 2008; PEGO-REIGOSA *et al*, 2009; VIRDI *et al*, 2012; ACEVES, 2013).

1.3. PNEUMONIA INFECCIOSA

Pacientes com LES têm maior predisposição de desenvolver infecções de diversos sítios. As infecções apresentam grande morbimortalidade nesse contexto, sendo uma das principais causas de desfecho adverso nessa população (RUA-FIGUEIROA *et al*, 2014; SHEYBANI *et al*, 2015; SKARE *et al*, 2016).

Pneumonia infecciosa (PN) é o tipo mais comum de acometimento pulmonar do LES. É responsável por um número considerável de internações e por 57% das mortes causadas por infecção nos pacientes lúpicos (RUA-FIGUEIROA *et al*, 2014; SHEYBANI *et al*, 2015; RUANO *et al*, 2015).

Nefrite lúpica e evidências de atividade do LES em qualquer outro sistema são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de PN como complicação da doença (LERTNAWAPAN *et al*, 2008).

A forma mais comum de apresentação da PN no paciente lúpico é como pneumonia típica. O microorganismo mais comumente envolvido é o *Streptococcus pneumoniae* (SKARE *et al*, 2016; SUN e KAPLAN 2001).

As pneumonias típicas classicamente têm evolução mais rápida, com dispneia, febre, queda do estado geral e tosse seca ou produtiva, com escarro purulento ou expectoração mucoide. Os achados de imagem da PN típica classicamente têm distribuição lobar ou segmentar, com consolidações e broncogramas aéreos de permeio (Figura 5) (SUN e KAPLAN 2001).

Por sua vez, as pneumonias atípicas, apresentam quadro clínico mais indolente, com tosse seca e maior riqueza de achados extrapulmonares, se comparada à pneumonia típica. Sua distribuição é mais difusa pelo parênquima pulmonar, com infiltrados alveolares frequentemente bilaterais ao exame de imagem, podendo também se apresentar com opacidades intersticiais (SUN e KAPLAN 2001).

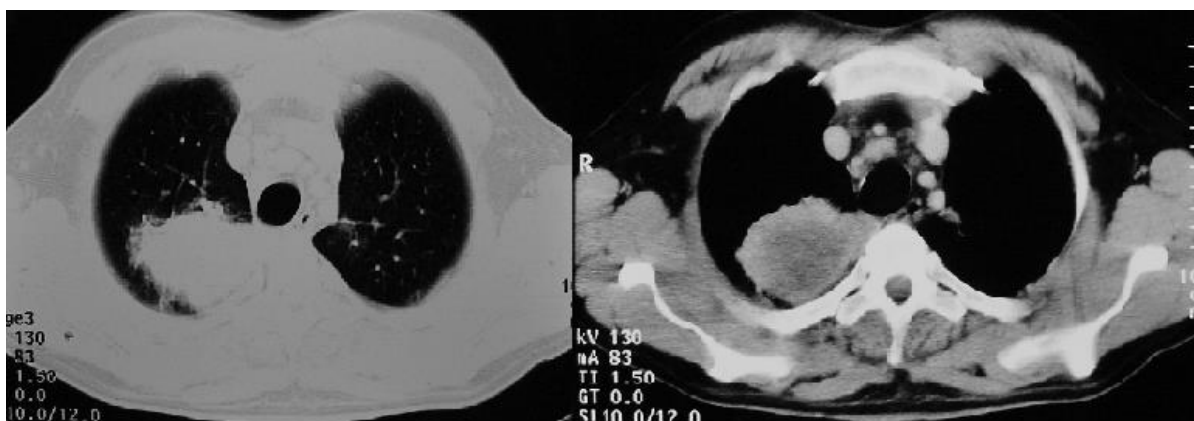


Figura 5: TCAR de tórax em janela de pulmão à esquerda; e janela de mediastino à direita, corte axial. Observada consolidação extensa, com atenuação baixa na janela de mediastino, mantendo restante do parênquima de aspecto habitual, compatível com pneumonia infecciosa associada a abscesso pulmonar (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

A virulência do microorganismo e o *status* imune do paciente influenciam diretamente no tipo de apresentação da PN e em sua disseminação pelo parênquima pulmonar. Por isso, dentro do espectro da pneumonia infecciosa no paciente lúpico, observa-se gama considerável de achados clínicos e radiológicos.

Dentre as três apresentações pulmonares agudas exploradas no presente estudo, a PN é a mais frequente nos pacientes com LES. As três apresentam prognóstico reservado e apresentações clínicas agudas semelhantes, com evoluções graves, além de apresentarem consolidações parenquimatosas nos exames de imagem (SKARE *et al*, 2016).

No Quadro 4 podem ser observadas as principais características das três complicações pulmonares agudas graves exploradas no presente estudo.

Quadro 4: Principais características das complicações pulmonares agudas do LES

	PLA	HAD	PN
Quadro clínico	Febre, fadiga, anorexia, dispneia, tosse, hipoxemia e dor ventilatório-dependente de início súbito.	Febre, dispneia, tosse com ou sem expectoração de início súbito. Hemoptise pode estar presente.	Variável, podendo ter início súbito ou quadro clínico indolente.
Achados tomográficos	Opacidades em vidro fosco e consolidações nas regiões pulmonares inferiores unilateralmente ou bilateralmente. Favelamento e padrão miliar são achados infrequentes	Opacidades em vidro fosco, espessamento septal e consolidações alveolares bilaterais e difusamente distribuídas, com rápido surgimento e rápida resolução após tratamento.	PN típica: consolidações e broncogramas aéreos de permeio com distribuição lobar ou segmentar. PN atípica: infiltrados alveolares frequentemente bilaterais, com distribuição mais difusa, opacidades intersticiais.
Achado laboratorial típico	Não.	Queda da hemoglobina em três pontos ou mais.	Nas etiologias bacterianas pode haver leucocitose.

Legenda: PLA: pneumonite lúpica aguda; HAD: hemorragia alveolar difusa; PN: pneumonia infecciosa. **Fonte:** tabela elaborada pelo autor com base nas referências SUN e KAPLAN 2001; MARTINEZ-MARTINEZ *et al*, 2017; TOYODA *et al*, 2016.

A principal dificuldade em um paciente lúpico com quadro pulmonar agudo grave é a diferenciação entre estas três entidades. O diagnóstico diferencial representa um desafio ao médico assistente. A propedêutica extensiva empregada eleva os custos da internação sem, necessariamente, aumentar a sobrevida.

A intervenção precoce com tratamento direcionado é a medida de maior impacto no prognóstico do paciente. Todavia, pela dificuldade em se definir um diagnóstico preciso, tendo em vista a evolução rápida e a gravidade do quadro, muitas vezes mais de uma terapêutica é empregada ou são usadas subdoses de medicações, com resultados desfavoráveis.

Atualmente, o diagnóstico diferencial definitivo é realizado através do lavado broncoalveolar, biópsia pulmonar ou necrópsia. Entretanto, a evolução grave e rápida dos quadros, o elevado custo dos procedimentos e o fato de serem medidas invasivas são obstáculos para a realização do diagnóstico final definitivo.

Neste sentido, a realização do presente estudo se justifica pela tentativa de apontar achados de imagem e parâmetros clínico-laboratoriais mais prevalentes

6.CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo confirmam os achados relatados na literatura, que mostram a dificuldade de diferenciação clínica e tomográfica entre PLA, HAD e PN em pacientes lúpicos, que se mantem um grande desafio.

A análise dos dados permitiu as seguintes conclusões:

A prevalência de quadros respiratórios agudos graves em pacientes com LES acompanhados na FMB-UNESP foi de 21 eventos em 359 pacientes acompanhados entre 2011 e 2018 (5,8% dos pacientes, achado semelhante aos já relatados). Os pacientes com PLA parecem apresentar maior risco de recorrência. Nenhum dos pacientes acompanhados foi a óbito durante o período de acompanhamento e a realização da coleta de dados, o que provavelmente se relacionou com a corticoterapia regular.

A presença de leucocitose foi o achado laboratorial mais útil na diferenciação entre PLA e PN, favorecendo o diagnóstico desta última.

A normalidade dos níveis de PCR favorece o diagnóstico de PLA em detrimento da PN. A relação VHS/PCR maior que 15 mostrou diferença significativa entre os três grupos. No entanto, a significância estatística se perdeu na análise pareada, provavelmente em decorrência da amostra relativamente pequena.

A TCAR isoladamente conseguiu distinguir os três diagnósticos diferenciais em pouco mais da metade dos pacientes.

O espessamento dos septos intralobulares foi útil na caracterização de HAD em relação aos outros diagnósticos finais.

A presença de lesão focal foi mais frequente nos casos de PN, enquanto na PLA e HAD as lesões foram mais frequentemente disseminadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aceves EP, Cristóbal MP, Reyna GAE, et al. Disfunción respiratoria crónica por hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico y vasculitis primaria. *Reumatología Clínica*. 2013; 9(5):263–268.
2. Aggarwal HK, Jain D, Mittal A, et al. Systemic lupus erythematosus presenting as fulminant lupus pneumonitis: a rare case report. *Reumatismo*, 2016; 68 (1): 48-52.
3. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Systemic Lupus Erythematosus and the Environment. In: Tsokos GC. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied and Clinical Aspects*. Boston: Elsevier; 2016. 63-67.
4. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, et al. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases. *Radiologic Clinics of North America*. 2016; 1-14.
5. Andrade C, Mendonça T, Farinha F, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus*. 2016; 25: 75–80.
6. Baldi BG, Dias OM, Costa AN. Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico. *Pneumologia Paulista*. 2013; 27(3): 25-29
7. Bryson T, Sundaram B, Khanna D, et al. Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Pneumonia and Idiopathic Interstitial Pneumonia: Similarity and Difference. *Seminars in ultrasound, CT and MRI*. 2014; 35:29-38.
8. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2008; 48(4):196-207.
9. Capobianco J, Grimberg A, Thompson B, et al. Thoracic Manifestations of Collagen Vascular Diseases. *RadioGraphics*. 2012 Fev; 32:33-50.
10. Chartrand S, Fischer A, du Bois RM. The Lung in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos GC. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied and Clinical Aspects*. Boston: Elsevier; 2016. 383-389.

11. Chattopadhyay B, Chatterjee A, Maiti A, Debnath NB. Systemic lupus erythematosus presenting as acute lupus pneumonitis in a young female. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2015;61(2):129–130.
12. Costa AN, Dias OM, Kairalla RA. Doenças Intersticiais Pulmonares Associadas às Doenças do Tecido Conjuntivo. *Pulmão RJ*. 2013; 22(1):26-32.
13. Draborg AH, Jacobsen S, Westergaard M, et al. Reduced response to Epstein–Barr virus antigens by T-cells in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus Science & Medicine*. 2014; 1-13.
14. Errantea PR, Perazzio SF, Frazão JB, et al. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016; 56(1):58–68.
15. Felberg S, Dantas PEC. Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2006; 69(6):959-963.
16. Ferretti C, La Cava A. Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos GC. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied and Clinical Aspects*. Boston: Elsevier; 2016. 55-62.
17. Gao J, Zhang L, Zhang X. Levels of Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein for Evaluating Pulmonary Bacterial Infection in Patients with Lupus Erythematosus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 2016; 36(5):653-658.
18. Goldman L, Schafer AL. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
19. Goodman SM, Russell L, Kagen L et al. Fever and pneumonia in a steroid treated patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9:318-321.
20. Hariri LP, Unizony S, Stone J, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia in systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *Pathology International*. 2010; 60: 755–759.

21. Hiraki LT, Feldman CH, MD, Marty FM, et al. Serious Infection Rates among Children with Systemic Lupus Erythematosus Enrolled in Medicaid. *Arthritis Care & Research – Accepted article*. 2017; 1-20.
22. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar Hemorrhage and Renal Microangiopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2001; 125: 475-483.
23. Inês L, Silva C, Galindo M et al. Classification of Systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2055 patients from a real-life, international SLE cohort. *Arthritis Care & Research accepted article*. 2014; 1-19.
24. Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. *Lupus Science & Medicine*. 2015; 2:1-8.
25. Kim D, Choi J, Cho SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus Alveolar hemorrhage in SLE. *Seminars in Arthritis and Rheumatism – accepted manuscript*. 2016; 1-19.
26. Kim EA, Lee KS, Johkoh T. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *RadioGraphics*. 2002; 22:S151–S165.
27. Konya C, Paz Z. History of Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos GC. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied and Clinical Aspects*. Boston: Elsevier; 2016; 3-5.
28. Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, et al. Imaging Findings in Systemic Lupus Erythematosus. *RadioGraphics*. 2004 Jul; 24:1069-1086.
29. Lertnawapan R, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2009; 29:491–496.

30. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of ESR to CRP ratio for distinguishing infection from SLE flare. *Lupus*. 2018; 1–7.
31. Martínez-Martínez MU, Oostdam DAH, Abud-Mendoza C. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases. *Current Rheumatology Reports*. 2017; 19-27.
32. Martínez-Martínez MU, Sturbaum AK, Alcocer-Varela J, et al. Factors Associated with Mortality and Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Journal of Rheumatology*. 2014; 41:1656-1661.
33. Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases: Radiographic and High-Resolution CT Findings. *RadioGraphics*. 2000; 20:1623-1635.
34. Miyagi R, Ideguchi H, Soga T, et al. Interstitial pneumonia as an initial manifestation in a patient with late-onset SLE. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 811–814.
35. Moradinejad MH. Treatment of intractable pulmonary hemorrhage in two patients with childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2009; 29:1113–1115.
36. Nascimento OA. Manifestações pulmonares das doenças reumatológicas autoimunes. *Publicação Oficial da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia*. 2013; 27(3): 6-15.
37. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009; 23:469–480.
38. Poole BD, Gross T, Maier S. Lupus-like autoantibody development in rabbits and mice after immunization with EBNA-1 fragments. *Journal of Autoimmunity*. 2008; 31:362–371.
39. Porto CC. *Semiologia Médica*. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

40. Ruano CA, Lucas RN, Leal CI, et al. Thoracic manifestations of connective tissue diseases. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2015 Fev; 44(1):47-59.
41. Rúa-Figueroa I, Nóvoa J, García-Laorden MI, et al. Clinical and Immunogenetic Factors Associated with Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *The Journal of Rheumatology*. 2014; 41:1801-1807.
42. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus - Presentation and Management. *Chest*. 2000; 118 (4): 1083-1090.
43. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al. Klinefelter's Syndrome, 47,XXY, in Male Systemic Lupus Erythematosus Supports a Gene Dose Effect from the X Chromosome. *Arthritis & Rheumatology*. 2008; 58(8): 2511–2517.
44. Sheybani F, Naderi H, Mirfeizi Z, Erfani S. Sometimes There Is More Than One Puzzle on the Table: Pneumococcal Bacteremia as a New Systemic Lupus Erythematosus Presentation. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2015; 1-4.
45. Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, et al. Infecções e lúpus eritematoso sistêmico. *Einstein*. 2016; 14:47-51.
46. Silva IS, Muller NL. Manifestações intratorácicas das doenças do colágeno na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. *Radiologia Brasileira*. 2008 Jun; 41(3):189-197.
47. Singla S, Canter DL, Vece TJ, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Manifestation of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Hospital Pediatrics*. 2016; 6 (8): 496-500.
48. Sun MV, Kaplan PJ. Acute pneumonia and systemic lupus erythematosus. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2001; 14 (1): 88–93.
49. Takei M, Yamakami K, Mitamura K et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated by alveolar hemorrhage and cytomegalovirus colitis. *Clinical Rheumatology*. 2007; 26: 274–277.

50. Tanaka M , Koike R, Sakai R. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol*, 2014; 1–6.
51. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *The Journal of Medical Investigation*. 2016; 63: 294-299.
52. Viridi RPS, Bashir A, Shahzad G, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Rare Life-Threatening Condition in Systemic Lupus Erythematosus. *Case Reports in Pulmonology*. 2012; 1-4.
53. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. History of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D. *Systemic Lupus Erythematosus*. Oxford: Oxford University Press; 2016. 1-6