

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

Flávia Luiza Marin

**Investigação de tromboembolia pulmonar crônica e
fatores associados em lúpus eritematoso sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Hugo Hyung Bok Yoo

**Botucatu
2022**

Flávia Luiza Marin

Investigação de tromboembolia pulmonar crônica e fatores associados em lúpus eritematoso sistêmico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Hugo Hyung Bok Yoo

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Marin, Flávia Luiza.

Investigação de tromboembolia pulmonar crônica e
fatores associados em lúpus eritematoso sistêmico / Flávia
Luiza Marin. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Hugo Hyung Bok Yoo

Capes: 40101002

1. Tromboembolia. 2. Embolia pulmonar. 3. Lúpus
eritematoso sistêmico. 4. Cintilografia.

Palavras-chave: Cintilografia pulmonar; Defeito
perfusional pulmonar; Lupus eritematoso sistêmico;
Tromboembolia pulmonar; Tromboembolia pulmonar crônica.

SUMÁRIO

1.	LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
1.	RESUMO.....	7
2.	ABSTRACT.....	8
3.	INTRODUÇÃO.....	9
4.	OBJETIVOS.....	17
5.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
6.	RESULTADOS.....	29
7.	DISCUSSÃO.....	38
8.	CONCLUSÃO.....	45
9.	REFERÊNCIAS	45
10.	ANEXOS	52

Lista de abreviaturas

AAF: anticorpos antifosfolípidos

AE: átrio esquerdo

AE/AO: relação indexada entre átrio esquerdo e aorta

Anti-dsDNA: anti-DNA dupla hélice

AVC: acidente vascular cerebral

CH50: complemento total (50%)

CPTe: chronic pulmonary thromboembolism

CPU: capilaroscopia periungueal

CVF: capacidade vital forçada

DDVE: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole

DLCO: difusão de monóxido de carbono

DP: desvio padrão

DPI: doença pulmonar intersticial

DPP: defeito perfusional pulmonar

DSVE: diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole

ECG: eletrocardiograma

ELISA: enzyme linked immuno sorbent assay

EPP: espessura da parede posterior

ESIV: espessura do septo interventricular

EUA: Estados Unidos da América

FAN: fator antinuclear

FEV₁: forced expiratory volume in the first second

FMB-UNESP: Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista

FR: frequência respiratória

HP: hipertensão pulmonar

Ig: imunoglobulina

IMC: índice de massa corpórea

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo

LECC: lupus eritematoso cutâneo crônico

LES: lúpus eritematoso sistêmico

m: metros

Máx: máximo

Min: mínimo

mm: milímetros

Nº: número

NYHA: New York Heart Association

PTE: pulmonary thromboembolism

PDW: platelet distribution width

PPD: pulmonary perfusion defect

SAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide

SD: scleroderma

SELENA: safety of estrogens in lupus erythematosus: national assessment

SLE: systemic lupus erythematosus

SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index

SLICC: systemic lupus international collaborating clinics

TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricuspídeo

TC6M: teste de caminhada de seis minutos

TEP: tromboembolia pulmonar

TEPA: tromboembolia pulmonar aguda

TEPC: tromboembolia pulmonar crônica

TEV: tromboembolia venosa

VD: ventrículo direito

VDRL: pesquisa laboratorial de sífilis

VE: ventrículo esquerdo

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VPM: volume plaquetário médio

1. RESUMO

INTRODUÇÃO: Tromboembolia pulmonar (TEP) é uma doença cardiovascular frequente e há poucos dados na literatura sobre TEP crônica (TEPC) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **OBJETIVOS:** Avaliar função cardíaca e pulmonar, capacidade funcional, perfil de capilaroscopia periungueal (CPU) e aspectos clínicos em LES com TEPC e os correlacionar com defeito perfusional pulmonar (DPP). **MÉTODO:** 135 pacientes ambulatoriais consecutivos com LES foram elegíveis, 72 realizaram radiografia de tórax e cintilografia pulmonar de perfusão, cinco foram excluídos no seguimento. DPP foi calculado usando o critério de Meyer et. al, dados de espirometria, capacidade de difusão de monóxido de carbono, ecocardiografia transtorácica, angiorressonância de tórax, CPU, teste de caminhada de seis minutos e classe funcional da New York Heart Association foram comparados com a referência. **RESULTADOS:** 67 pacientes estudados foram divididos em dois grupos sendo: grupo $DPP < 10\%$ ($n = 32$; média $2,35\% \pm 3,02\%$) e grupo $DPP \geq 10\%$ ($n = 35$; média $23,8\% \pm 11,9\%$). Houve 92,5% de mulheres, 50,7% afrodescendentes, idade média $43,1 \pm 12,5$ anos e média de $12,5 \pm 9$ anos de doença. A análise univariada contemplou as seguintes variáveis: razão volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)/capacidade vital forçada, VEF_1 , anti-RO/SSA, média de capilares enovelados, média de densidade capilar, lúpus eritematoso cutâneo crônico e nefrite lúpica. A análise de regressão linear mostrou nefrite lúpica como preditora independente e inversamente proporcional ao $DPP \geq 10\%$, (OR: 0,23; CI: 0,06-0,85; $p = 0,02$). **CONCLUSÃO:** LES é importante fator de risco para TEPC, dos 67 pacientes estudados sem doença pulmonar prévia, 73,1% apresentaram DPP, sendo $DPP \geq 10\%$ em 52%. Nefrite lúpica é fator protetor possivelmente relacionado ao tratamento imunossupressor mais agressivo, o que leva a considerar fator inflamatório na TEPC nesses pacientes.

2. ABSTRACT

Background: Pulmonary thromboembolism (PTE) is a common cardiovascular disease and no previous studies have focused on systemic lupus erythematosus (SLE) patients with chronic PTE (CPTE). **Objectives:** Evaluate cardiac and pulmonary function, functional capacity, nailfold capillaroscopy, profile and clinical aspects in SLE with CPTE and correlate them with pulmonary perfusion defect (PPD). **Methods:** 135 consecutive outpatients with SLE were eligible, 72 underwent chest radiography and pulmonary perfusion scintigraphy, and five were excluded from follow-up. PPD was calculated by the Meyer et.al criteria, data from spirometry, lung diffusion capacity for carbon monoxide, echocardiography, chest magnetic resonance imaging, nailfold capillaroscopy, six-minute walk test and New York Heart Association functional class results were compared with reference. **Results:** 67 patients studied were divided into two groups: group $RPD < 10\%$ ($n = 32$; $2,35\% \pm 3,02\%$) and group $RPD \geq 10\%$ ($n = 35$; $23,8\% \pm 11,9\%$). There were 92,5% of women, mean age $4,31 \pm 12,5$ years, 50.7% of african descent and mean 12.5 ± 9 years of disease. The univariate analysis included the following variables: the ratio of forced expiratory volume in the first second (FEV_1)/ forced vital capacity, FEV_1 , anti-RO/SSA, average of twisted capillaries, mean capillary density, chronic cutaneous lupus erythematosus and lupus nephritis. The linear regression analysis showed lupus nephritis as an independent predictor inversely associated with $PPD \geq 10\%$, (OR: 0,23; CI: 0,06-0,85; $p = 0,02$). **Conclusion:** SLE is an important risk factor for CPTE, 73.1% of the 67 patients studied without previous pulmonary disease had PPD, with $PPD \geq 10\%$ in 52%. Lupus nephritis is a protective factor possibly related to more aggressive immunosuppressive treatment, which leads to considering an inflammatory factor in CPTE in these patients.

3. INTRODUÇÃO

A tromboembolia pulmonar (TEP) e a trombose venosa profunda são manifestações clínicas de uma doença vascular de patogênese multifatorial chamada tromboembolia venosa (TEV). A apresentação clínica da TEP é inespecífica e multifacetada, sendo que na fase aguda pacientes podem apresentar dispneia, dor torácica ventilatório-dependente, hemoptise, hipotensão e choque; e na fase crônica podem cursar com cansaço, fadiga, limitação funcional e elevação da pressão arterial pulmonar.¹

TEV é a terceira causa de mortalidade cardiovascular, apesar dos avanços importantes no diagnóstico e tratamento.² A taxa de incidência anual relatada de TEV varia entre 23-69 por 10.000 pessoas, com aproximadamente um terço dos pacientes apresentando TEP aguda.³ Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência anual estimada de TEV diagnosticada é de 117 por 100.000 pessoas, mas a verdadeira incidência é provavelmente maior, pois essas doenças frequentemente não são diagnosticadas ou são diagnosticadas apenas na autópsia.²

A incidência de TEV aumenta conforme a idade, as taxas em pessoas com mais de 70 anos são três vezes maiores do que naqueles com 45 a 69 anos, as quais são três vezes maiores do que naqueles com 20 a 44 anos. Há inconsistências em relação ao sexo, embora vários estudos sugiram maior incidência em homens.²

A maioria dos pacientes recupera-se totalmente após um episódio de TEP aguda, com resolução dos trombos e restauração do fluxo sanguíneo. No entanto, em um subgrupo de pacientes podem permanecer coágulos residuais aderidos às paredes dos vasos pulmonares, levando à organização e fibrose, resultando em prejuízo do fluxo sanguíneo e aumento da resistência vascular pulmonar. Além desses eventos, a disfunção endotelial e a remodelação de pequenos vasos associados podem corroborar para a gênese da hipertensão pulmonar (HP), uma complicação séria com alta morbimortalidade. Nos EUA e na Europa, a incidência anual

bruta de HP secundária à TEP é de 3-5 por 100.000 pessoas, com sobrevida de 30% em 3 anos em pacientes não tratados e com persistência da pressão média da artéria pulmonar superior a 30 mmHg. Sabe-se que o prognóstico desta situação depende da gravidade hemodinâmica e atualmente há uma significativa demora até o diagnóstico, devido baixa suspeição dos profissionais de saúde e dificuldades na execução dos exames necessários para o diagnóstico.²

A HP atualmente é classificada de acordo com as condições etiopatogênicas em 5 grupos. No grupo 1 encontram-se as collagenoses, sendo a esclerose sistêmica progressiva e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) as principais doenças.⁴ Os pacientes com LES apresentam morbimortalidade elevada por doenças cardiovasculares e risco aumentado de TEV em comparação com a população em geral. Ainda, as doenças cardiovasculares ocorrem em uma idade mais jovem em pacientes com LES do que na população em geral.^{5,6,7}

O LES é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de etiologia não esclarecida e de natureza autoimune. É considerada rara, incidindo mais em mulheres na fase reprodutiva, numa proporção de nove a dez mulheres para um homem, e com prevalência de 14-50/100.000 pessoas em estudos norte-americanos.^{8,9} No entanto, a prevalência vem aumentando, uma vez que a mortalidade tem diminuído ao longo dos anos, devido ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas, como também pelo surgimento de exames imunológicos e genéticos mais sensíveis e específicos para se realizar um diagnóstico mais precoce. Atualmente, estimativas sugerem o nível de sobrevida em LES de 80-97% em 5 anos,^{10,11}. Entretanto, a sobrevida estimada de LES com HP é de 74% em 3 anos.⁹ HP é a terceira causa de morte no LES, sendo a TEP uma das principais causas de HP.¹²

LES é caracterizado pela presença de uma grande variedade de autoanticorpos, complexos imunes e hiperreatividade de linfócitos T e B. As relações entre os diferentes autoanticorpos e as manifestações clínicas têm sido um assunto de intenso estudo. Apesar de substanciais avanços, inúmeras questões devem ser esclarecidas para entender como os

autoanticorpos ou suas subpopulações estão envolvidos na patogênese e manifestações da doença. Dentre os principais exames séricos envolvidos no LES estão: fator antinuclear (FAN) (95%), anti-DNA dupla hélice (anti-dsDNA) (70%), anti-Sm (30%), anti-RNP (40%), anti-RO/SSA (30%), anti-nucleossoma (70%), anti-histona (70%), anticorpos antifosfolípides (AAF) (30-40%) e anti-P (15%).⁹

O LES evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões, sendo que os achados podem ser intercalados ou simultâneos durante qualquer intervalo de observação. O diagnóstico de LES pode ser confirmado por quatro ou mais alterações clínico-laboratoriais de uma lista de 17 critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) de 2012 (Tabela 1)⁸ ou presença de nefrite lúpica e FAN ou anti-dsDNA positivos.^{8,9}

Tabela 1. Critérios de classificação de lúpus eritematoso sistêmico do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)

Manifestação Clínica
1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo: eritema malar (não discóide), lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica – variante lúpus, eritema maculopapular, eritema fotossensível do lúpus, ou lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme/anular) 2. Lúpus cutâneo crônico: lúpus discóide, lúpus hipertrófico/verrucoso, lupus profundus (paniculite), lúpus tímido, lúpus mucoso, sobreposição líquen plano/lúpus discóide 3. Úlcera mucosa: palato, cavidade oral, língua ou úlcera nasal (na ausência de outras causas) 4. Alopecia não cicatricial 5. Artrite/Artralgia - Sinovite: edema/derrame articular ≥ 2 articulações - Artralgia: dor em ≥ 2 articulações com rigidez matinal ≥ 30 min 6. Serosite - Pleurite: dor ≥ 1 dia / derrame pleural / atrito pleural - Pericardite: dor ≥ 1 dia / derrame pericárdico / atrito pericárdico / alteração de ECG 7. Nefrite: proteinúria de 24h > 500mg ou relação proteína/creatinina > 500mcg/mg (mg/g), cilindro eritrocitário 8. Neurológica: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica/craniana, estado confusional agudo (na ausência de outras causas) 9. Anemia hemolítica 10. Leucopenia: $< 4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$ (em pelo menos uma ocasião) 11. Plaquetopenia: $< 100.000/\text{mm}^3$ (em pelo menos uma ocasião)
Alteração imunológica

-
1. FAN Hep-2 positivo
 2. Anti-dsDNA positivo
 3. Anti-Sm positivo
 4. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina (título moderado/alto IgA/IgG/IgM), VDRL falso-positivo, anti-beta-2-glicoproteína I IgG IgM
 5. Complemento baixo: C3, C4, CH50
 6. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica)
-

O paciente deve preencher pelo menos 4 critérios (incluindo 1 clínico e 1 imunológico) OU ter nefrite lúpica comprovado por biópsia renal com presença de FAN positivo ou Anti-dsDNA positivo.

ECG: Eletrocardiograma; Ig: Imunoglobulina; VDRL: pesquisa laboratorial de sífilis.

Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Reumatologia diagnóstico e tratamento. 4. ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014;378-410.

Quando há a positividade persistente para AAF associada a evento tromboembólico e/ou morbidade gestacional, temos o diagnóstico da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) (Tabela 2) e 10-15% de todos os pacientes com LES apresentam manifestações clínicas de SAF.^{8,9} Os AAF compreendem um grupo de autoanticorpos de grande complexidade e heterogeneidade, os mecanismos pelos quais estes anticorpos induzem trombofilia são múltiplos, porém os alvos predominantes são fosfolípidos e cofatores fosfolipídicos da cascata da coagulação e das membranas celulares.¹³ A presença destes anticorpos ativa as células endoteliais, monócitos e plaquetas, elevando o estado pró-trombótico e favorecendo o risco de TEV.^{14,15}

Tabela 2. Critérios preliminares para a classificação da síndrome antifosfolípide (SAF)

Critérios clínicos

- Trombose vascular

■ ≥ 1 eventos clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por ultrassonografia com Doppler, outro exame por imagem ou análise histopatológica, à exceção de trombose venosa superficial. O exame histopatológico não demonstra evidência significativa de inflamação dos vasos sanguíneos.

- Morbidade gestacional

- ≥ 1 mortes fetais inexplicáveis com período gestacional > 10 semanas e morfologia fetal normal confirmada por ecografia ou exame fetal direto.
- ≥ 1 partos prematuros de recém-nascidos morfologicamente normais com período gestacional ≥ 34 semanas devido a:
 - Eclâmpsia ou pré-eclâmpsia graves definidas de acordo com as normas atuais
 - Insuficiência placentária confirmada
- ≥ 3 abortos inexplicáveis (espontâneos e consecutivos) com período gestacional inferior a 10 semanas, exceto em casos associados a alterações maternas (hormonais ou anatômicas) ou alterações cromossômicas herdadas dos pais

Critérios laboratoriais

Resultado positivo de pelo menos um dos seguintes testes:

- Anticoagulante lúpico no plasma, em duas ou mais avaliações distintas em um período de 12 semanas, detectado de acordo com as orientações da International Society of Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies)
- Anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM no plasma ou no soro em títulos séricos médios a altos (com mais de 40 unidades GPL ou MPL, respectivamente) em duas ou mais avaliações distintas, em um período de 12 semanas, testadas pelo ELISA
- Anticorpos anti-beta-2-glicoproteína I IgG ou IgM no soro ou no plasma (em títulos acima do percentil 99) em duas ou mais avaliações distintas, em um período de 12 semanas, testadas por ELISA padronizada de acordo com os procedimentos recomendados

ELISA: ensaio imunoenzimático; Ig: imunoglobulina.

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Connective Tissue Disorders. In: Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2015; 1702-1945.

No entanto, o LES por si só também apresenta fatores plausíveis para aumento de doenças cardiovasculares e tromboembólicas, mesmo na ausência dos AAF.^{5,12} Apresentam aterosclerose acelerada e a inflamação sistêmica crônica interfere em regulação positiva dos pró-coagulantes e regulação negativa dos anticoagulantes e fibrinólise, corroborando para trombooses.⁶

A associação entre LES e TEP é pouco estudada e estima-se que em pacientes com LES inicial a taxa de incidência anual de trombose é de 31 por 1.000 pessoas,⁶ porém, ressalta-se como limitação dos estudos sobre TEP em LES a inclusão de pacientes com diagnóstico associado de SAF.

Em cerca de 40-44% dos pacientes com doença tromboembólica sem sintomas de TEP apresentam achados positivos na tomografia de tórax, cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão e na radiografia de tórax, em decorrência do quadro clínico inespecífico e às vezes silencioso.^{13,16} Os pacientes com LES, apresentam com frequência sintomas de dor torácica ou abdominal, dispneia, febre, tosse, hemoptise, fadiga, cansaço, hipotensão e choque como decorrentes da doença crônica ou até mesmo secundário à infecção. É possível que em decorrência deste cenário clínico no LES a presença de TEP pode ser mimetizada contribuindo com a taxa de subdiagnóstico nesta população.

Para diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda (TEPA) o exame recomendado é a angiotomografia de tórax, já para a tromboembolia pulmonar crônica (TEPC) pode-se lançar mão da cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão. Para os casos de TEPC em que a radiografia de tórax está normal é possível realizar apenas a cintilografia pulmonar de perfusão.^{13,17} O estudo PISA-PED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis) mostrou boa acurácia de diagnóstico ou exclusão de TEP realizando-se unicamente o mapeamento perfusional do pulmão, sem a necessidade da fase de ventilação. No entanto, os pacientes do estudo tinham radiografia de tórax normal ou ausência de alterações significativas que sugerissem a presença de TEP, como oligoemia, amputação hilar da artéria pulmonar, consolidações sugestivas de infarto, elevação de diafragma, atelectasia e derrame pleural. Estes dois exames combinados com a avaliação clínica reduziram a necessidade de angiografia pulmonar, considerada um exame mais invasivo. O resultado da investigação deste estudo também contribuiu para reduzir a importância do estudo ventilatório, tornando o teste diagnóstico mais custo-efetivo e eficiente no acompanhamento de pacientes que tiveram TEP.¹⁶

Considerando a angiografia de tórax como padrão-ouro para investigação de TEP, a angiorressonância de tórax com gadolínio apresentou boa sensibilidade (78%) e especificidade

(99%). Com o desenvolvimento nos últimos anos, a angiorressonância de tórax encontra-se na iminência de ampla aplicação clínica para avaliação de doenças das vias aéreas e dos vasos pulmonares. O fato de não envolver o uso de radiação ionizante é um ponto a favor em relação às imagens transversais, particularmente em jovens. Apesar disso, este exame é mais indicado em centros que rotineiramente o realizam bem, pois é difícil obter imagens tecnicamente adequadas.¹⁸

A capilaroscopia periungueal (CPU) é uma técnica de imagem simples, segura, reprodutível, de baixo custo e não invasiva muito útil na avaliação da microcirculação periférica, que são arteríolas, capilares e vênulas. A microcirculação desempenha função na termorregulação, manutenção do equilíbrio hemodinâmico, fornecimento de nutrientes para as células e remoção de catabólitos derivados do metabolismo celular.¹⁹

Os capilares periféricos vistos na CPU nos dedos idênticos de um indivíduo têm os mesmos padrões morfológicos, e independentemente da idade, em indivíduos saudáveis, esses padrões são semelhantes. A detecção precoce de alterações microvasculares que podem ocorrer em algumas doenças inflamatórias do tecido conjuntivo é a principal vantagem da CPU, que atraiu a atenção de muitos reumatologistas.²⁰ A avaliação destes vasos através da CPU pode traduzir o envolvimento precoce vascular de órgãos-alvo, como o pulmão,²¹ ou seja, pode ser ferramenta útil na análise prognóstica e de prevenção de complicações vasculares, como doença pulmonar intersticial (DPI) e hipertensão pulmonar em algumas doenças autoimunes.^{21,22,23}

É um exame bem indicado para avaliar o fenômeno de Raynaud, o qual está presente em 10-45% dos pacientes com LES.²⁴ Outras indicações de CPU na reumatologia são dermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo e esclerose sistêmica, cujo padrão na CPU é conhecido como “padrão escleroderma” (SD). O padrão SD corresponde à microangiopatia típica na esclerose sistêmica e inclui alças dilatadas, alças gigantes, redução do número de alças e áreas, microhemorragias patológicas, neoangiogênese e desorganização da arquitetura capilar

ungueal. Este padrão ocorre também em outras doenças reumatológicas autoimunes, mas como aparece em até 90% dos casos de esclerose sistêmica é importante suspeitar de síndrome de sobreposição à esclerose sistêmica destas ocasiões.¹⁹

Os achados de CPU em LES são inespecíficos para diagnóstico e prognóstico, não havendo um padrão da doença. O que foi identificado é tortuosidade capilar em mais de 40% dos pacientes e aumento do comprimento capilar.¹⁹ O padrão SD é infrequente em LES, aparece de 5-10%.²¹

Vários dispositivos podem ser usados para análise capilaroscópica, como estereomicroscópio, videocapilaroscópio, dermatoscópio e oftalmoscópio, que apresentam diferentes sensibilidades e especificidades.¹⁹

O videocapilaroscópio digital combinado a um microscópio com uma câmera de vídeo digital é considerada a principal ferramenta para medir e avaliar parâmetros capilaroscópicos. Tem uma ampliação de boa capacidade (200x), mas também pode tirar proveito de sua função de alta magnificação para distinguir os capilares com base em detalhes observáveis. Além disso, permite um contato direto com a região periungueal e permite o exame de pacientes com severas contraturas em flexão dos dedos. Empregando a um software altamente sofisticado integrado, as imagens adquiridas podem ser processadas e esta técnica pode ser usado para fins de pesquisa, bem como prática clínica, fornecendo recuperação rápida de informações e a visualização de imagens previamente adquiridas. Filtros digitais como filtros de escala de cinza e réguas de mensuração podem ser aplicados para melhor identificação morfológica e quantitativa das imagens dos capilares, especificamente medidas de comprimento, diâmetro, área e densidade.^{19,20}

Na população oncológica no achado de TEP incidental assintomática recomenda-se a mesma terapêutica inicial e de longo prazo daqueles com TEP sintomática (grau de evidência 2B), segundo as diretrizes da American College of Chest Physicians.¹⁶ Da mesma forma, na

população com LES e identificação de evento tromboembólico assintomático na presença de AAF que se caracteriza como SAF, segue a mesma recomendação, pois há risco elevado de recorrência nesta população quando não tratados.²⁵

Os pacientes com LES que apresentam perfil de alto risco trombogênico devem ser avaliados para determinar se são candidatos a trombopprofilaxia farmacológica como: aspirina em doses baixas, varfarina, heparina ou antagonistas de plaquetas. Foi demonstrado que a hidroxicloroquina protege contra a trombose nestes pacientes. No entanto, ainda não há um consenso de tudo o que seria considerado alto risco trombogênico. A avaliação em sua maioria decorre do bom senso clínico médico (presença de hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hipercolesterolemia, uso de estrogênio e presença de AAF). Possivelmente a medida profilática mais importante seja a prevenção ou a redução dos fatores de risco cardiovasculares.⁹

Na literatura ainda permanece a dúvida quanto à conduta nos pacientes com LES sem SAF e achados de TEPC em exames de imagem sem sintomas associados a TEP, para isso avaliamos melhor esta população e fatores associados.

4. OBJETIVOS

- 1º) Avaliar a prevalência de DPP em LES
- 2º) Avaliar o perfil de CPU dos pacientes com cintilografia pulmonar de perfusão
- 3º) Avaliar associações de aspectos clínicos, de imagens (cintilografia pulmonar de perfusão, angiorressonância magnética de tórax e CPU) e fatores pró-trombóticos de LES

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes e local de estudo:

Estudo transversal no período de março de 2018 a dezembro de 2019, com resgate retrospectivo de dados eletrônicos a partir de 2012 de 226 pacientes consecutivos com LES do ambulatório da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNESP - Botucatu sob o número 3.482.302 (Anexo 1).

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão:

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos que apresentaram os critérios para LES conforme classificação SLICC, positivos ou não para AAF, e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE A) (Anexo 2).

Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de TEPA diagnosticados por angiotomografia de tórax, doença de parênquima pulmonar com radiografia de tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil alterada, ausculta pulmonar alterada com presença de ruídos adventícios, doença renal dialítica, gestantes, usuários de drogas ilícitas e portadores de outras doenças reumatológicas autoimunes específicas confirmadas, especialmente SAF.

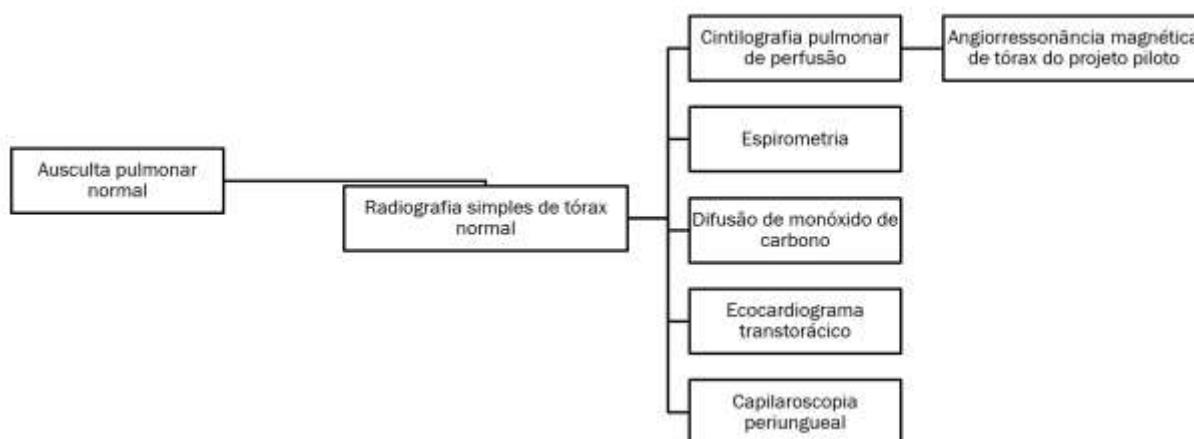
Para o projeto piloto da angiorressonância de tórax foram incluídos 20 pacientes que apresentaram $DPP \geq 10\%$ na cintilografia pulmonar de perfusão, que assinaram o TCLE B e TCLE C e com dosagem de creatinina sérica da última semana dentro da normalidade.

Metodologia:

Os pacientes do ambulatório do LES da disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP são avaliados em média a cada 3-6 meses. Em todos os participantes do estudo foram realizadas ausculta pulmonares, em sendo normais permitiram a solicitação das radiografias simples de tórax nas incidências PA e perfil. Aqueles que tiveram pouca ou nenhuma alteração foram submetidos à cintilografia pulmonar de perfusão. Na sequência, foram selecionados os pacientes do projeto piloto para a realização da angiorressonância de tórax.

Paralelamente, foram realizados exames de ecocardiograma transtorácico, espirometria, difusão de monóxido de carbono (DLCO) e CPU (Fluxograma 1).

Fluxograma 1. Realização de exames de imagem dos pacientes avaliados no ambualtório



Coleta de dados:

Os dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, terapêuticos e diagnósticos foram obtidos por meio de prontuário eletrônico do sistema MV-PEP e Legado, a partir de 2012 e aplicado questionário específico (Anexo 3).

O índice de atividade do LES foi calculado por meio do *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment* (SELENA) *Modification* -

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (Tabela 3).¹³ Foram realizadas adicionalmente as dosagens séricas de exames não encontrados no sistema eletrônico como: complemento C3 e C4, fator reumatóide, anti-RO/SSA, anti-LA/SSB, anti-RNP, anti-dsDNA, anti-Sm, anticardiolipinas IgG e IgM, anticoagulante lúpico e coombs direto. Os valores de referência para estes exames séricos podem ser avaliados no Anexo 7.

Tabela 3. *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment (SELENA) Modification - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*

Elemento descritivo	Escore	Definições
1. Convulsões	8	Início recente; excluídas causas metabólicas, infecciosas ou medicamentosas.
2. Psicose realidade:	8	Perturbação grave na percepção da alucinações, incoerência, associações desconexas, conteúdo de pensamento pobre, pensamento ilógico, bizarro, desorganizado ou comportamento catatônico. Excluídos uremia e drogas.
3. Síndrome cerebral orgânica	8	Função mental alterada: prejuízo de orientação, memória ou outra função, início rápido. Inclui alteração da consciência com capacidade reduzida para se concentrar e incapacidade de manter a atenção ao meio ambiente, além de pelo menos dois dos seguintes: distúrbio de percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, ou aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluídos: metabólico, infecção ou drogas.
4 .Visual	8	As alterações da retina no LES incluem corpos citoides, hemorragias da retina, exsudato seroso ou hemorragias na coroide ou neurite óptica. Afastar hipertensão, causas infecciosas ou medicamentosas.
5. Nervos cranianos	8	Início recente de uma neuropatia sensorial ou motora envolvendo os nervos cranianos.
6. Cefaleia do lúpus	8	Cefaleia grave e persistente; pode ser enxaqueca, mas com resposta inadequada à analgesia com narcóticos.
7. Acidente vascular cerebral	8	AVC de início recente. Afastar arteriosclerose
8. Vasculite	8	Ulceração, gangrena, nódulos dolorosos em dedos, infarto periungueal, hemorragias em estilhaço (splinter), ou biópsia ou angiografia com vasculite.
9. Artrite	4	> 2 articulações apresentando dor e sinais de inflamação (isto é, dor, edema ou derrame).

10. Miosite	4	Dor ou fraqueza em músculos proximais associada à elevação da creatina fosfoquinase/aldolase, ou a alterações eletromiográficas ou biópsia demonstrando miosite.
11. Cilindros	4	Cilindros heme-granulares ou eritrocitários.
12. Hematúria	4	> 5 hemácias/campo de alta resolução. Afastar cálculos, infecções ou outras causas.
13. Proteinúria	4	> 0,5g/24h
14. Piúria	4	>5leucócitos/campo de alta resolução. Afastar infecções
15. Erupção cutânea	2	Início recente ou recorrência de erupção cutânea do tipo Inflamatório.
16. Alopecia	2	Perda anormal, irregular ou difusa do cabelo.
17. Úlceras na mucosa	2	Ulcerações orais ou nasais.
18. Pleurite	2	Dor pleurítica com atrito pleural ou derrame, ou espessamento pleural devido ao lúpus.
19. Pericardite	2	Dor pericárdica com pelo menos 1 dos seguintes: atrito, derrame ou confirmação no ECG ou ecocardiograma.
20. Complemento baixo	2	Redução em CH50, C3 ou C4 abaixo do limite inferior da normalidade.
21. Aumento de dsDNA	2	Aumento > 25% da ligação do DNA pela análise de Farr ou acima do limite da normalidade.
22. Febre	1	> 38°C. Excluir causa infecciosa.
23. Trombocitopenia	1	< 100.000 plaquetas/mm ³ ; excluir causa infecciosa.
24. Leucopenia	1	< 3.000 leucócitos/mm ³ ; excluir causa medicamentosa.

ECG: eletrocardiograma; CH50: complemento total (50%); AVC: acidente vascular cerebral; SLE: lúpus eritematoso sistêmico.

Petri M, kim MY, Kalunian kc, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2005; 353:2550-8.

Classe Funcional:

A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA), apesar do grau de subjetividade, tem boa correlação com prognóstico e permite estratificar o grau de limitação para atividades cotidianas, avaliando consequentemente, qualidade de vida. No momento da aplicação do questionário, os pacientes também foram classificados de acordo com o perfil de sintomas no Quadro 1.²⁶

Quadro 1. Classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA)

Classe I	Ausência de sintomas durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais
Classe II	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas
Classe III	Sintomas desencadeados em atividades menos intensas de que as cotidianas ou em pequenos esforços
Classe IV	Sintomas em repouso

The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. Boston, Mass: Little, Brown and Co. 1994;253-256.

Teste de caminhada de seis minutos (TC6M):

O teste de caminhada foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas pela *American Thoracic Society*.²⁷ Os equipamentos necessários para a realização do teste foram: cronômetro (celular Motorola Moto GS6 XT1792), trena, oxímetro de pulso (oxímetro de pulso More Fitness MF-419) e estetoscópio (3M Littmann™ Classic II SE).

Os testes foram realizados no corredor do ambulatório com uma distância de 6 metros (m), visto que são pacientes com LES e não devem ter exposição solar. O teste foi sempre realizado pelo mesmo examinador, uma única vez.

Os dados vitais como frequência cardíaca, frequência respiratória, nível de dispneia mensurado pela Escala Modificada de Borg e saturação periférica de oxigênio foram aferidos antes e depois do teste. Na Escala Modificada de Borg o paciente é questionado sobre sua percepção de dispneia quantificada de 0 a 10, onde 0 representa nenhum sintoma e 10 representa sintoma máximo (Tabela 4).²⁸

Paciente foi orientado para que caminhasse de um extremo ao outro da pista, com a maior velocidade possível, durante os seis minutos. O sujeito foi orientado a interromper o teste caso sentisse sintomas como dores em membros inferiores, taquicardia ou qualquer outro sintoma de desconforto.

Tabela 4. Escala de Borg modificada – Níveis de dispneia

0	Nenhuma
0.5	Muito, muito, leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Um pouco forte
5	Forte
6	
7	Muito forte
8	
9	Muito, muito, forte
10	Máxima

Martinez JAB, Padua AI, Terra Filho J. Dispneia. Simpósio: Semiologia Medicina Ribeirão Preto 2004;37(2):199-207

Cintilografia pulmonar de perfusão:

O exame foi realizado no Setor Técnico de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, conforme protocolo padrão do serviço. Com o paciente em posição supina e inspirações profundas foi administrado macroagregado de albumina marcado com tecnécio 99 metaestável (MAA-99mTc), na atividade de 5mCi (185MBq) em 500.000 a 1.000.000 partículas. A aquisição das imagens foi realizada em câmara de cintilação computadorizada, marca GE, com dois detectores retangulares, de baixa energia e alta resolução (LEHR) imediatamente após a injeção. Foram realizadas oito imagens estáticas dos pulmões, por contagens, nas projeções anterior, posterior, laterais, oblíquas posteriores e oblíquas anteriores, com fotópico centrado em 140 KeV, janela de 20% e matrix 128 x 128.

As imagens foram apresentadas em preto e branco para interpretação qualitativa, com descrição de tamanho e topografia dos defeitos perfusionais segmentares e subsegmentares nos pulmões e análise semiquantitativa com critérios validados pelo método proposto por Meyer e cols,²⁹ no qual cada lobo tem peso atribuído de acordo com fluxo sanguíneo recebido: Lobo superior direito = 0,18; lobo superior esquerdo = 0,13; lobo médio = 0,12; língula=0,12; lobo inferior direito = 0,25; lobo inferior esquerdo = 0,20. A perfusão de cada lobo é estimada

visualmente por escores de cinco pontos (0; 0,25; 0,50; 0,75; 1,0), em que 0 = perfusão ausente e 1,0 = perfusão normal. Cada escore de perfusão lobar é calculado pela multiplicação do escore de fluxo sanguíneo pelo escore de perfusão lobar estimado. O escore total de perfusão é a soma dos escores de perfusão dos seis lobos. O percentual de obstrução vascular ou defeito perfusional é calculado como: $(1 - \text{escore total de perfusão}) \times 100$.²⁷ Baseado em outros estudos, foi estabelecido um ponto de corte de DPP < 10% para indicar exame normal (ou quase normal) e DPP ≥ 10% para indicar anormalidades de perfusão claramente identificáveis no exame, o que do ponto de visto clínico há maior relevância terapêutica.³⁰

A releitura e interpretação do DPP foram realizadas de forma cega pelas duas profissionais especialistas em Medicina Nuclear do HCFMB-Botucatu. Os casos em que houve discrepância de interpretação final acima de 10%, as imagens foram reinterpretadas pelas profissionais até atingir a conclusão consensual.

Ecocardiograma transtorácico:

O exame foi realizado com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se sonda cardiológica adulto com frequência de 3 MHz, tendo-se como objetivos:

- Identificar eventual trombo intracavitário e/ou sinais de disfunção ventricular direita;
- Obtenção da pressão sistólica no ventrículo direito e, conseqüentemente, na artéria pulmonar (através de refluxo tricuspídeo);
- Análise da função sistólica do ventrículo direito pela determinação da fração de ejeção (utilizando-se a medida da área), excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) e onda S tissular;
- Obtenção dos índices que avaliam a função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção e onda S do Doppler tissular) e da massa ventricular;

- Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo pela determinação do tempo de relaxamento isovolumétrico, relação E/A, E', E/E' e volume do átrio esquerdo.

Espirometria e capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO):

Foi realizado o teste espirométrico em sistema computadorizado da função pulmonar (Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA ou Vmax® Series, Carefusion, Germany 2014) conforme critérios estabelecidos pela American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (2017).²⁷ Determinou-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) em litros (L) e calculada a relação VEF1/CVF antes e após a administração de 400mcg de Salbutamol por via inalatória. Os valores de VEF1 e CVF foram expressos também em porcentagem dos valores de referência.³¹ A Medida de difusão de monóxido de carbono (DLCO) igualmente foi realizada em sistema computadorizado da função pulmonar (Vmax® Series, Carefusion, Germany 2014) conforme critérios estabelecidos pela ATS/ERS (2017).³² A DLCO foi determinada em ml/min/mmHg e, também, em porcentagem dos valores de referência.³³ Em resumo, para realização dos exames o indivíduo repousou 5 a 10 minutos antes dos testes e executou todas as manobras sobre condições ideais de temperatura e pressão, na posição sentada, com a cabeça em posição neutra e fazendo uso de clipe nasal.³⁴

Angiorressonância de tórax:

A angiorressonância de tórax, devido ao seu alto custo, foi um projeto piloto realizado para apenas 20 pacientes que apresentaram dosagem sérica de creatinina dentro da normalidade, $DPP \geq 10\%$ na cintilografia pulmonar de perfusão e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido B e C (Anexos 4 e 5).

O scanner de ressonância magnética utilizado foi o 3.0 T Siemens Helthineers MAGNETOM Verio. Realizado com sequências de precessão livre no estado de equilíbrio (*steady-state free precession-SSFP*), a duração média do exame foi cerca de 30 minutos com

sequências localizatórias, haste do tórax, cines eixos longos e eixo curto, injeção de contraste na angio twist, pós-contraste 4 minutos realce tardio eixos longos e eixo curto (25 imagens/ciclo cardíaco; espessura de 8mm; campo de visão 192 (em inglês, *field of view* – FOV); matriz 256x256; tempo de repetição/tempo de eco 43.4/1.32 ms). Os pacientes estavam em jejum de 2h, sem restrições alimentar ou medicamentosa no dia prévio ou no dia do exame, foram puncionados com acesso periférico plástico calibre 20 e monitorizados por traçado eletrocardiográfico continuamente conforme protocolo do fabricante do aparelho, utilizando eletrodo de carbono. O contraste utilizado foi ProHance gadoteridol na posologia de 0,2-0,3ml/kg. O software de análise utilizado foi OsiriX™ 12.0.1³⁵

Capilaroscopia peringueal (CPU):

Exame realizado pela autora com o paciente sentado em uma cadeira confortável em temperatura ambiente 20-22° C por 30 minutos e com o auxílio de uma bolsa de 500ml de soro fisiológico 0,9% aquecida no forno microondas, a fim de minimizar o fenômeno de Raynaud nas mãos. Uma gota de óleo de imersão foi aplicada na cutícula dos 2º-5º quirodáctilos bilaterais, os pacientes haviam sido informados para não manipular as cutículas por no mínimo 30 dias e não utilizarem esmalte de unha no dia do exame. A capilaroscopia direta foi realizada usando o Microscópio Digital HD Color CMOS Sensor, Super Resolution 640*480 to 1600*1200, 5X Digital Zoom, software de capilaroscopia Vividia Borescopes & Microscopes, Version 1.0.0, April 2014, Oasis Scientific Inc. Dois a três campos por dedo foram avaliados e foram obtidas fotografias de alta qualidade para posterior análise pelo software IC Measure 2.0.0.245, March 10, 2020, The Imaging Source, LLC.

Os parâmetros avaliados foram computados na tabela que se encontra no Anexo 6. Para fins de análise foram considerados apenas os achados do leito distal, ou seja, achados abaixo do plexo subcapilar não entraram na contagem e foram excluídos os dedos com imagens de difícil visualização.

Para contagem de área de desvascularização utilizou-se o escore adaptado de Lee et. al (Quadro 2).³⁶ A definição de “área avascular” ou “deleção capilar” corresponde a um local com ausência >1 capilar, ou seja, uma distância distal entre dois ápices capilares = 500 micrômetros (μm) (0,5mm) e uma distância proximal entre dois capilares = 300 μm (0,3mm).^{19,20}

Para classificação da média de densidade capilar utilizou-se o escore por Cutolo and Smith (Quadro 3). Capilar com aumento no diâmetro arterial, venoso ou apical entre 20-50 μm foi considerado ectasia e $\geq 50\mu\text{m}$ foi considerado megacapilar ou capilar gigante.²⁰

Quadro 2. Escore de desvascularização de Lee

Grau 0	Ausência de área avascular
Grau 1	Leve: 1 ou 2 áreas avasculares
Grau 2	Moderado: > 2 áreas avasculares
Grau 3	Acentuado: grandes e confluentes áreas avasculares
Índice final é calculado pela média dos graus obtidos nos dedos examinados	
Leve: até 0,5	
Moderado: 0,5-2	
Acentuado: > 3	

L.S.M. da Silva A.R.A.G. Lima M.L.C. Pucinelli E. Atrá L.E.C. Andrade. Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas Artigos de Revisão • Rev. Assoc. Med. Bras. 43 (1) • Mar 1997

Quadro 3. Escore de média de densidade capilar por Cutolo e Smith

GRAU 0	> 9 capilares
GRAU 1	7-9 capilares (33% de redução capilar)
GRAU 2	4-6 capilares (33-66% de redução capilar)
GRAU 3	1-3 capilares (> 66% de redução capilar)

Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Review Article: Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? BioMed Res Int. 2015; 974530.

A CPU foi classificada como padrão normal, inespecífico e SD conforme abaixo:

A) Padrão normal: distribuição homogênea e regular dos capilares, ausência de desvascularização capilar, discretas variações no formato dos capilares, tortuosidades com preservação do eixo central, pequeno número de ectasias (média de dedos totais analisados $< 0,4$) e ausência de microhemorragias patológicas.

B) Padrão inespecífico: exame não se encaixa dentro da normalidade, mas contém algumas alterações que não se enquadram ainda no padrão SD, pequeno à moderado número de ectasias (média de dedos totais analisados $0,4 - 1$), tortuosidades moderadas que chegam a perder o eixo central e ausência de microhemorragias patológicas.

C) Padrão SD: presença de 1 megacapilar ou mais, elevado número de capilares ectasiados (média de dedos totais analisados > 2), microhemorragias patológicas, área com desvascularização capilar, média de densidade capilar < 7 e > 2 áreas de deleção.¹⁹

Análise Estatística:

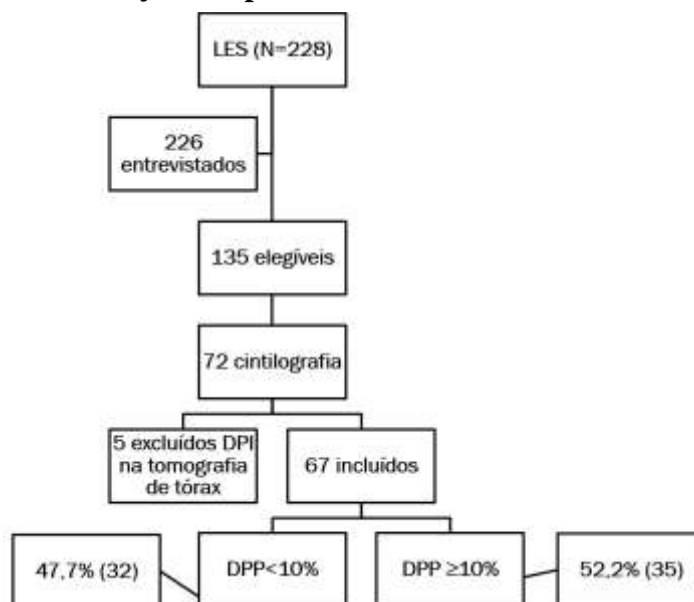
Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e valores máximos. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. A comparação dos grupos definidos pela porcentagem de DPP ($<10\%$ ou $\geq 10\%$), em relação a variáveis quantitativas foi realizada usando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, dependendo da condição de normalidade (avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov). O teste de correlação de postos de Spearman foi empregado para as análises de correlações da angiorressonância magnética em DPP $\geq 10\%$. Em relação a variáveis categóricas as comparações foram feitas usando-se o teste exato de Fisher. Para a análise multivariada de fatores associados à porcentagem de DPP, foram ajustados modelos de regressão logística (*stepwise backward*) e usado o teste de Wald para avaliar a significância das variáveis incluídas

no modelo, dados que se apresentam na Tabela 18. Na Tabela 17 são apresentados os resultados da análise univariada para variáveis que apresentaram $p < 0,075$ e que foram consideradas como sendo clinicamente importantes na avaliação de fatores associados à $DPP \geq 10\%$. A medida de associação estimada foi a odds ratio. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

7. RESULTADOS

O ambulatório de LES do HCFMB-UNESP conta com aproximadamente 228 pacientes, foram avaliados 226 no total, 135 elegíveis para o estudo, mas somente 72 pacientes foram submetidos à cintilografia pulmonar de perfusão devido às dificuldades de logística do serviço. Dentre os 72 pacientes, 5 foram excluídos no seguimento por desenvolvimento de DPI, restando 67 pacientes para estudo. A análise estatística foi realizada dividindo os 67 pacientes em 2 grupos homogêneos: grupo $DPP < 10\%$ ($n=32$; $2,35 \pm 3,02\%$) e grupo $DPP \geq 10\%$ ($n=35$; $23,8 \pm 11,9\%$). (Fluxograma 2).

Fluxograma 2. Avaliação dos pacientes ambulatoriais incluídos para o estudo



LES: lúpus eritematoso sistêmico; N: número; DPI: doença pulmonar intersticial.

Houve predominância de mulheres, com 92,5%, 50,7% afrodescendentes, idade média de 43,1±12,5 e média de 12,5±9 anos de doença. Dos 67 pacientes que realizaram a cintilografia pulmonar de perfusão, 49/67 (73,1%) apresentaram DPP sugestivo de TEPC.

As principais características epidemiológicas e clínicas destes pacientes estão apresentadas nas Tabelas 5 e 6, sendo apresentado nessa última apenas os dados do grupo DPP $\geq 10\%$ devido sua relevância clínica. Na grande maioria, não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Para a avaliação da classe funcional da NYHA foram agrupadas as classes II, III e IV (sintomáticos) e analisadas versus a classe I (assintomáticos). Apesar do número de pacientes sintomáticos ser maior do que de assintomáticos, isso não foi estatisticamente relevante (Tabela 6).

As variáveis lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) e nefrite lúpica mostraram relação inversamente significantes em DPP $\geq 10\%$ (Tabela 6).

Tabela 5. Características epidemiológicas dos pacientes de acordo com DPP

Variável	% DPP	Nº	Média $\pm$ DP	Mediana (min; max)	<i>p</i>
Idade (anos)	<10	32	40,8 $\pm$ 12,6	40,5 (18 ; 71)	0,127
	≥ 10	35	45,5 $\pm$ 12,4	47 (19 ; 67)	
Anos de doença	<10	32	11,9 $\pm$ 9,5	10,5 (0 ; 45)	0,631
	≥ 10	35	12,6 $\pm$ 8,5	9 (0 ; 30)	
IMC (kg/m ²)	<10	31	28,9 $\pm$ 6,3	27,4 (19,1 ; 45,9)	0,923
	≥ 10	35	29,1 $\pm$ 6,1	28,4 (20,8 ; 43,1)	

DPP: defeito perfusional pulmonar; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 6. Características epidemiológicas e clínicas do grupo DPP $\geq 10\%$

Variável	Classificação	Nº	% DPP	<i>P</i>
Nefrite lúpica	Não	38	24 (63,2)	0,051
	Sim	29	11 (37,9)	
LECC	Não	60	34 (56,7)	0,048
	Sim	7	1 (14,3)	
Fenômeno de Raynaud	Não	35	15 (42,9)	0,090
	Sim	31	20 (64,5)	
Lúpus em SN	Não	60	30 (50)	

	sim	7	5 (71,4)	0,431
Afrodescendente	Não	30	16 (53,3)	
	Sim	34	18 (52,9)	1
Tabagismo	Não	56	29 (51,8)	
	Sim	11	6 (54,6)	1
Trombose prévia	Não	61	32 (52,5)	
	Sim	6	3 (50)	1
Dislipidemia	Não	44	21 (47,7)	
	Sim	23	14 (60,9)	0,440
Sexo	Feminino	62	33 (53,2)	
	Masculino	5	2 (40)	0,664
Classe funcional da NYHA	I	31	15 (48,4)	
	II, III ou IV	36	20 (55,3)	0,558

Nº: número; DPP: defeito perfusional pulmonar; LECC: lúpus eritematoso cutâneo crônico; SN: sistema nervoso. NYHA: *New York Heart Association*.

Os medicamentos de uso contínuo atual e a positividade de autoanticorpos foram avaliados na Tabela 7, não mostrando relação com DPP. No entanto, o anticorpo anti-RO/SSA apresentou-se marginalmente significativo para $DPP < 10\%$.

O nível sérico de plaquetas não mostrou relação significativa com DPP (Tabela 8).

TABELA 7. Parâmetros medicamentosos e autoimunes no grupo $DPP \geq 10\%$

Variável	Classificação	Nº	% DPP	<i>p</i>
Anti-RO/SSA	Não	39	25 (64,1)	
	Sim	23	9 (39,1)	0,069
Marevan/AAS	Não	49	25 (51)	
	Sim	18	10 (55,6)	0,788
Anticoncepcional oral	Não	55	29 (52,7)	
	Sim	12	6 (50)	1
Prednisona	Não	39	18 (46,2)	
	Sim	28	17 (60,7)	0,322
Hidroxicloroquina	Não	14	9 (64,3)	
	Sim	53	26 (49,1)	0,376
Imunossupressor	Não	38	19 (50)	
	Sim	29	16 (55,2)	0,806
FAN padrão nuclear	Pont. grosso	16	10 (62,5)	
	Homogêneo	27	14 (51,9)	
	Pont. Fino	15	8 (53,3)	0,783
Fator reumatóide	Não	37	19 (51,4)	
	Sim	21	11 (52,4)	1
Anti-Sm	Não	46	27 (58,7)	

	Sim	19	7 (36,8)	0,172
Anti-RNP	Não	42	23 (54,8)	
	Sim	16	8 (50)	0,776
AAF	Não	42	23 (54,8)	
	Sim	21	11 (52,4)	1

Nº: número; DPP: defeito perfusional pulmonar; AAS: ácido acetilsalicílico; Pont: pontilhado; AAF: anticorpos antifosfolípidos.

TABELA 8. Avaliação de número de plaquetas de acordo com DPP

Variável	% DPP	Nº	Média ± DP	Mediana (min; max)	P
Plaquetas	<10	32	225.375 ± 68.460	222.500 (126.000-399.000)	
	≥10	35	246.229 ± 85.754	242.000 (34.000-563.000)	0,232

DPP: defeito perfusional pulmonar; Nº: número; DP: desvio padrão; min: mínimo; máx: máximo.

O índice de atividade de doença do LES mensurado pelo SELENA-SLEDAI modificado não mostrou diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela 9).

TABELA 9. Avaliação de atividade de LES pelo índice SELENA-SLEDAI modificado de acordo com DPP

Variável	%DPP	Nº	Média ± DP	Mediana (min; máx)	p
SELENA-SLEDAI modificado	<10	32	3,28 ± 4,10	2 (0 ; 16)	
	≥10	35	5,77 ± 6,72	4 (0 ; 28)	0,174

LES: lúpus eritematoso sistêmico; SELENA-SLEDAI: safety of estrogens in lupus erythematosus: national assessment - systemic lupus erythematosus disease activity index; DPP: defeito perfusional pulmonar; DP: desvio padrão; min: mínimo; máx: máximo.

As plaquetas também foram avaliadas em relação ao índice de anisocitose (PDW) e tamanho corpuscular médio (VPM) de acordo com DPP, resultando PDW com significância estatística quando análise quantitativa, porém não quando variável categórica (Tabelas 10 e 11).

Nível sérico de anti-dsDNA foi avaliado isoladamente de acordo com DPP sem significância estatística (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10. Avaliação quantitativa de PDW, VPM e anti-dsDNA de acordo com DPP

Variável	Nº	r	p
PDW	67	-0,26	0,037
VPM	67	-0,22	0,080
anti-dsDNA	67	-0,08	0,500

DPP: defeito perfusional pulmonar; r: coeficiente de correlação de Spearman; PDW: platelet distribution width; VPM: volume plaquetário médio; anti-dsDNA: anti-DNA dupla hélice.

Tabela 11. Avaliação qualitativa de PDW, VPM e anti-dsDNA de acordo com DPP

Variável	%DPP	Nº	Média ± DP	Mediana (min; max)	p
PDW	<10	32	8,69	0,66	0,295
	≥10	35	8,51	0,72	
VPM	<10	32	15,25	1,83	0,277
	≥10	35	14,71	2,15	
anti-dsDNA	<10	32	43,68	61,90	0,596
	≥10	35	34,01	51,51	

DPP: defeito perfusional pulmonar; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Max: máximo; PDW: platelet distribution width; VPM: volume plaquetário médio; anti-dsDNA: anti-DNA dupla hélice.

Não houve diferença significativa entre os parâmetros do coração e grandes vasos avaliados pelo ecocardiograma transtorácico realizado no grupo maior, em 62 pacientes (Tabela 12), assim como na avaliação pela angiorressonância de tórax realizada no grupo menor, nos 20 pacientes com DPP ≥ 10% do projeto piloto (Tabela 13).

A angiorressonância torácica não foi capaz de diferenciar TEP de vasculite, razão pela qual não houve geração de dados para análise estatística.

Tabela 12. Parâmetros ecocardiográficos de acordo com DPP

Variável	% DPP	Nº	Média ± DP	Mediana (min; max)	p
FE%	<10	31	70,4 ± 5,6	71 (60 ; 82)	0,624
	≥10	31	69,6 ± 6,2	69 (48 ; 85)	
AE mm	<10	31	35,3 ± 3,9	35 (26 ; 42)	0,173
	≥10	31	36,7 ± 4,3	36 (28 ; 49)	
AE/AO %	<10	31	1,2 ± 0,2	1,2 (0,9 ; 1,7)	0,480
	≥10	31	1,2 ± 0,2	1,2 (0,9 ; 1,6)	
DDVEmm	<10	31	44,9 ± 2,8	45 (40 ; 52)	0,165
	≥10	31	46,1 ± 3,6	46 (35 ; 55)	
DSVEmm	<10	30	26,9 ± 2,9	27 (23 ; 34)	0,224
	≥10	31	27,8 ± 2,5	27 (20 ; 32)	
EPPmm	<10	30	8,4 ± 1,1	8 (7 ; 12)	0,426
	≥10	31	8,4 ± 0,8	8,5 (7 ; 10)	

ESIVmm	<10	31	8,7 ± 1,3	9 (7 ; 14)	0,665
	≥10	31	8,7 ± 0,8	9 (7 ; 10)	
TAPSEmm	<10	27	21,5 ± 3,1	22 (16 ; 28)	0,227
	≥10	27	22,5 ± 3,1	22 (18 ; 29,1)	
IMVEg/m ²	<10	30	70,8 ± 17,1	68,4 (45,9 ; 119,9)	0,787
	≥10	30	71,8 ± 9,6	69,6 (54,1 ; 97,2)	

DPP: defeito perfusional pulmonar; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Max: máximo; FE: fração de ejeção; AE: átrio esquerdo; AE/AO: relação indexada entre átrio esquerdo e aorta; DDVE: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; DSVE: diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole; EPP: espessura da parede posterior; ESIV: espessura do septo interventricular; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo.

Tabela 13. Parâmetros de angiorressonância torácica em DPP ≥ 10%

Variáveis	Nº	r	p
DPP x septo	20	-0,12	0,629
DPP x diâmetro diastólico final	20	0,16	0,512
DPP x diâmetro sistólico final	20	0,18	0,442
DPP x grama/m ²	20	-0,13	0,587
DPP x fração de ejeção VE	20	0,06	0,791
DPP x eixo maior VD	20	0,22	0,348
DPP x eixo menor VD	20	0,05	0,834
DPP x fração de ejeção VD	20	0,31	0,190
DPP x raiz aórtica	20	0,17	0,479
DPP x aorta ascendente	20	-0,11	0,637
DPP x tronco artéria pulmonar	20	-0,28	0,227
DPP x átrio esquerdo	20	0,28	0,230
DPP x índice vol. diastólico final VD	20	-0,08	0,745
DPP x índice vol. sistólico final VD	20	-0,22	0,345
DPP x índice vol. diastólico final VE	20	-0,06	0,791
DPP x índice vol. sistólico final VE	20	0,03	0,895

DPP: defeito perfusional pulmonar; Nº: número; r: coeficiente de correlação de Spearman; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

A Tabela 14 mostra a avaliação do teste de desempenho ao exercício por meio de TC6M, e avaliação da função pulmonar com espirometria e DLCO. Os valores médios de porcentagem de VEF₁ na espirometria foram reduzidos no grupo DPP ≥ 10% de modo marginalmente significativo (p = 0,071) e a relação VEF₁/CVF reduzida significativamente no grupo DPP ≥ 10% (p = 0,029). Destaca-se a redução média da distância percorrida no TC6M em ambos os grupos, variando de 334-344 m.

Tabela 14. Avaliação da função pulmonar por meio de TC6M, espirometria e DLCO de acordo com os grupos

Variável	Avaliação	% DPP	Nº	Média ± DP	Mediana (min; max)	p
FC	Pré	<10	31	84,3 ± 21,2	81 (60 ; 181)	0,420
		≥10	34	80,7 ± 13,3	80 (54 ; 111)	
	Pós teste	<10	31	96,7 ± 16,7	98 (54 ; 126)	0,540
		≥10	34	99,4 ± 17,7	97 (64 ; 138)	
FR	Pré	<10	31	19,0 ± 5,0	20 (10 ; 30)	0,656
		≥10	34	10,5 ± 4,5	20 (9 ; 28)	
	Pós	<10	31	23,0 ± 5,2	24 (12 ; 36)	0,914
		≥10	34	22,8 ± 4,5	22 (10 ; 40)	
Saturação O ₂	Pré	<10	31	98,2 ± 1,4	99 (92 ; 99)	0,120
		≥10	34	97,6 ± 1,3	98 (93 ; 99)	
	Pós	<10	31	98,0 ± 1,9	99 (92 ; 99)	0,430
		≥10	34	97,6 ± 2,2	98 (87 ; 99)	
Escala Borg	Pré	<10	31	0,39 ± 0,92	0 (0 ; 3)	0,258
		≥10	34	0,97 ± 1,88	0 (0 ; 9)	
	Pós teste	<10	31	1,73 ± 1,62	2 (0 ; 5)	0,378
		≥10	34	2,13 ± 1,68	2,5 (0 ; 7)	
CVF (%)	Pré	<10	26	91,3 ± 12,5	91,5 (61 ; 116,7)	0,257
		≥10	30	87,2 ± 14,2	89,5 (51 ; 111)	
	Pós BD	<10	25	90,3 ± 12,6	90 (65 ; 122,7)	0,685
		≥10	30	88,9 ± 14,0	91 (51 ; 113)	
CVF (Litros)	Pré	<10	26	3,08 ± 0,6	3,11 (2,16 ; 4,68)	0,380
		≥10	30	2,94 ± 0,63	2,87 (1,98 ; 4,91)	
	Pós BD	<10	25	3,13 ± 0,68	3,14 (2,04 ; 4,49)	0,449
		≥10	30	3,00 ± 0,62	2,99 (1,98 ; 4,89)	
VEF ₁ (%)	Pré	<10	26	92,4 ± 13,7	94 (62 ; 123,8)	0,071
		≥10	30	84,6 ± 17,2	90 (46 ; 108)	
	Pós BD	<10	25	93,7 ± 12,2	96 (66 ; 115,1)	0,274
		≥10	30	89,3 ± 16,2	94 (49 ; 112)	
VEF ₁ (Litros)	Pré	<10	26	2,63 ± 0,58	2,62 (1,73 ; 3,92)	0,117
		≥10	30	2,37 ± 0,65	2,37 (1,19 ; 4,2)	
	Pós BD	<10	25	2,69 ± 0,60	2,69 (1,76 ; 3,83)	0,235
		≥10	30	2,49 ± 0,63	2,44 (1,55 ; 4,26)	
VEF ₁ /CVF	Pré	<10	26	0,84 ± 0,05	0,84 (0,75 ; 0,94)	0,029
		≥10	30	0,80 ± 0,09	0,81 (0,49 ; 0,95)	
	Pós BD	<10	25	0,86 ± 0,04	0,86 (0,78 ; 0,94)	0,142
		≥10	30	0,83 ± 0,08	0,85 (0,54 ; 0,98)	
Distância(M)		<10	31	334,5 ± 87,0	330 (144 ; 498)	0,620
		≥10	34	344,6 ± 75,6	330 (200 ; 522)	
DLCO		<10	13	80,4 ± 19,3	78 (62 ; 131)	0,206
		≥10	27	73,8 ± 12,9	73 (47 ; 96)	

TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; DLCO: difusão pulmonar para o monóxido de carbono; DPP: defeito perfusional pulmonar; Nº: número; DP: desvio padrão; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória. O₂: oxigênio; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; M: metros.

Na Tabela 15 testou-se a hipótese nula de que as distribuições sobre as classificações de padrão de CPU são iguais para casos com DPP <10% e casos com DPP ≥ 10%, versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes. A análise concluiu que a hipótese nula é verdadeira. Contudo, quando avaliado os parâmetros quantitativos, houve diferença significativa e relação positiva de média de densidade capilar e relação negativa de média de capilares enovelados em relação ao grupo DPP ≥10% (Tabela 16).

Também foi encontrada porcentagem alta (51,4%) de padrão SD na amostra total, sendo 31,4% no grupo DPP ≥ 10%. (Tabela 15).

TABELA 15. Comparação de casos de acordo com DPP em relação ao padrão da (CPU)

Padrão CPU	%DPP	
	<10%	≥10%
Normal	4 (30,8%)	8 (36,4%)
Inespecífico	2 (15,4%)	3 (13,6%)
SD	7 (53,9%)	11 (50%)
Total	13	22

DPP: defeito perfusional pulmonar; CPU: capilaroscopia periungueal.

TABELA 16. Parâmetros quantitativos de CPU de acordo com DPP

Variável	% DPP	Nº	Média ± DP	Mediana (min; máx)	p
Média de densidade capilar	<10	13	8,12 ± 0,86	8,14 (6,75 ; 9,57)	<0,001
	≥10	22	9,50 ± 0,95	9,56 (7,3 ; 11,2)	
Média de microhemorragias patológicas	<10	13	1,54 ± 2,18	1 (0 ; 6)	0,880
	≥10	22	1,86 ± 2,68	0 (0 ; 9)	
Média de ectasias	<10	13	0,49 ± 0,74	0,12 (0 ; 2)	0,853
	≥10	22	0,42 ± 0,84	0,08 (0 ; 3,75)	
Média de megacapilares	<10	13	0,46 ± 0,97	0 (0 ; 3)	0,408
	≥10	22	0,23 ± 1,07	0 (0 ; 5)	
Média de escore de desvascularização	<10	13	0,21 ± 0,55	0 (0 ; 1,87)	0,880
	≥10	22	0,07 ± 0,22	0 (0 ; 1)	
Média de capilares enovelados	<10	13	3,89 ± 2,44	3,83 (0 ; 8,37)	0,018
	≥10	22	2,21 ± 1,58	1,94 (0 ; 5,13)	

Média de capilares ramificados	<10	13	1,95 ± 1,14	1,5 (0,5 ; 4)	
	≥10	22	2,60 ± 2,03	2,13 (0 ; 6,62)	0,237

CPU: Capilaroscopia periungueal; DPP: defeito perfusional; DP: desvio padrão; min: mínimo; máx: máximo; N°: número.

Embora duas variáveis da CPU tenham apresentado significância estatística (média de densidade capilar e média de capilares enovelados), não podem compor o modelo multivariado por terem sido realizadas num grupo menor de pessoas (n=35).

A variável LECC não foi incluída por ter apenas um caso em DPP ≥ 10% entre pacientes que tinham LECC. Os resultados indicam que nefrite lúpica é fator protetor independente para DPP ≥ 10% (p=0,02). A chance de um paciente sem nefrite lúpica ter DPP ≥ 10% é de 0,23 vezes a chance de um paciente com nefrite ter DPP ≥ 10%. Anti-RO/SSA e VEF₁/CVF não são fatores independentemente associados a DPP. Entretanto, para VEF₁/CVF, estima-se que há uma diminuição de 67% na odds ratio a cada 0,01 unidade a mais de VEF₁/CVF.

Tabela 17. Variáveis univariadas selecionada para o modelo multivariado

Variável	Classificação	N°	%DPP ≥ 10%	p
Nefrite lúpica	Não	38	24 (63,2%)	0,051
	Sim	29	11 (37,9%)	
LECC	Não	60	34 (56,7%)	0,048
	Sim	7	1 (14,3%)	
Anti-RO-SSA	Não	39	25 (64,1%)	0,069
	Sim	23	9 (39,1%)	
VEF ₁ (%)	Pré-BD	DPP <10%	92,4 ± 13,7	0,071
		DPP ≥10%	84,6 ± 17,2	
VEF ₁ /CVF	Pré-BD	DPP <10%	0,84 ± 0,05	0,029
		DPP ≥10%	0,80 ± 0,09	

N°: número. DPP: defeito perfusional pulmonar; LECC: lúpus eritematoso cutâneo crônico; BD: broncodilatador ; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

Tabela 18. Variáveis univariadas que compõe o modelo multivariado final

Variável	Classificação	N°	%DPP ≥ 10%	p	OR	IC 95%
Nefrite lúpica	Não	38	24 (63,2%)	0,028	0,23	0,06 – 0,85
	Sim	29	11 (37,9%)			
Anti-RO/SSA	Não	39	25 (64,1%)			

	Sim	23	9 (39,1%)	0,115	0,35	0,09 – 1,30
VEF ₁ /CVF	Pré-BD	DPP <10%	0,84 ± 0,05			
		DPP ≥10%	0,80 ± 0,09	0,070	0,33	0,10 – 1,10

Nº: número; DPP: defeito perfusional pulmonar; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

8. DISCUSSÃO

O achado mais relevante deste estudo é o elevado percentual (73,1%) de DPP em cintilografia pulmonar de perfusão em pacientes ambulatoriais com LES sem doença pulmonar prévia e radiografia de tórax normal. Cosmi e cols³⁷ e Lami e cols³⁰ relataram na população geral DPP de 28% (26/93) e 25% (18/71), respectivamente, após o período médio de nove meses de anticoagulação em TEPA. A revisão sistemática de Nijkeuter e cols mostrou que mais de 50% dos pacientes com TEP podem apresentar DPP mesmo seis meses após o diagnóstico, e a partir disso a resolução dos trombos parece atingir uma fase de platô.³⁸

A cintilografia pulmonar de perfusão é um dos exames de escolha para a investigação de TEPC em pacientes com radiografia simples de tórax normal (PISA-PED).¹⁷ Em nossa metodologia somente realizaram a cintilografia pulmonar de perfusão os pacientes que apresentaram ausculta pulmonar sem alterações e radiografia simples de tórax normal, com a finalidade de afastar outros processos patológicos de parênquima pulmonar.

Dos 67 pacientes do estudo apenas 11 eram tabagistas, sendo que apenas seis destes apresentaram DPP ≥ 10%, ou seja, não houve correlação destas variáveis de forma significativa. Entretanto, não é possível afastar por completo a doença pulmonar obstrutiva incipiente relacionada ao tabagismo que não fora detectável pelo rastreio proposto.

No presente estudo, a taxa de mais de 70% de DPP detectado em pacientes assintomáticos com LES e considerando que a cintilografia pulmonar de perfusão é um exame de alta sensibilidade e moderada especificidade levanta algumas hipóteses: 1) podem ter

resultados falso positivos em decorrência de DPI incipiente não detectada à radiografia simples de tórax; 2) por se tratar de pacientes com LES, o DPP em alguns deles pode ser manifestação de vasculite pulmonar e não necessariamente decorrente de trombose; 3) pode ser que a prevalência de TEPC assintomáticas realmente deva ser elevada nesta população.

A história natural do trombo é a resolução ao longo do tempo, porém alguns pacientes apresentam trombo persistente, o qual pode contribuir para o aumento contínuo da resistência vascular pulmonar e da pressão de carga do ventrículo direito, consequentemente podendo levar ao comprometimento funcional e diminuição da qualidade de vida.²

Sugere-se que 20-90% dos pacientes com LES terão algum tipo de envolvimento respiratório durante o curso de sua doença e dentre as várias causas encontra-se TEP, em porcentagem também incerta.³⁹ Sabe-se que LES é um fator de risco para TEV e a sua recorrência encontra-se aumentada em pessoas com fatores de risco congênitos ou adquiridos associados. Existem potenciais consequências a longo prazo de TEP em relação ao comprometimento funcional, especialmente para aqueles com TEP recorrente. A manifestação mais grave da síndrome pós-TEP é a HP tromboembólica crônica, afetando cerca de 1-5% dos sobreviventes de TEPA.²

Doença tromboembólica crônica refere-se aos defeitos de perfusão persistentes sem HP e estima-se que, com base na incidência de TEPA nos Estados Unidos, 35.000 pessoas terão doença tromboembólica crônica e 1.250 terão HP tromboembólica crônica.²

Embora a literatura já esteja bem definida sobre a influência da ação pró-trombótica dos AAF, em nosso estudo não houve esta associação. Assim como, também não houve associação de DPP a evento trombótico prévio e uso contínuo de anticoagulante ou antiagregante plaquetário (Tabelas 2 e 3). Isso corrobora à existência de outros fatores independentes no LES que desencadeiam a TEP, por exemplo, a ativação plaquetária direta demonstrada no estudo de Andrianova e cols.⁴⁰

As células imunes contribuem para o aumento do risco pró-trombótico durante certas situações, como ocorrem nas infecções. Monócitos transportam o pró-coagulante fator tecidual; e neutrófilos, liberaram seu DNA formando armadilhas de neutrófilos extracelulares (redes NETs), que são altamente pró-trombóticos. Armadilhas de neutrófilos extracelulares são conhecidos por aumentar níveis de trombina, ativar plaquetas e coagulação. Níveis elevados de DNA e cromatina na circulação estão independentemente associados à aterosclerose e trombose.⁷ Neste contexto, anticorpos anti-dsDNA no LES presumivelmente promovem a trombose por meio da ativação direta de plaquetas, conexão com o receptor FcγRIIA, expressão da selectina P e mudanças morfológicas e ultraestruturais plaquetárias.⁴⁰

Nosso estudo avaliou nível sérico de anti-dsDNA dentro do índice de atividade do LES SELENA-SLEDAI modificado e nível sérico isolado de anti-dsDNA de acordo com DPP (Tabelas 9 e 10), porém ambos sem significância estatística. O nível sérico elevado de anti-dsDNA está associado à ativação plaquetária e TEP no LES.⁴⁰

Avaliamos número absoluto de plaquetas, PDW e VPM em relação a DPP, nenhuma variável apresentou significância estatística, exceto PDW quando análise quantitativa. Monreal e cols⁴¹ relataram não haver diferença significativa no nível de plaquetas basais entre os pacientes com TEP silencioso e TEP evidente, contudo outros estudos evidenciaram aumento do volume plaquetário relacionado a TEV⁴² e TEPA⁴³, bem como redução do nível de plaquetas relacionado a TEP⁴² e TEPA.⁴³

Encontramos alguns fatores protetores significativos para DPP, como LECC e nefrite lúpica, sendo a nefrite lúpica contemplada como fator protetor independente após análise multivariada. Há baixa associação de LECC com LES em atividade, razão pela qual é um critério diagnóstico dentro do SLICC (Tabela 1), mas não é um item dentro do escore de atividade SELENA-SLEDAI modificado (Tabela 3). Possivelmente estes pacientes já apresentavam um LES menos ativo ou com menores complicações ao longo do curso da doença

e por isso não apresentaram correlação ao DPP. Quanto à avaliação da nefrite lúpica estar associada ao DPP $< 10\%$, a justificativa seria pelo intenso e agressivo tratamento imunossupressor que estes pacientes receberam previamente devido a sua gravidade, sugerindo uma fisiopatologia de cunho inflamatório crônico na TEP destes pacientes. Esta nefrite não estava ativa no momento da coleta de dados e não houve correlação com o uso vigente de corticoesteróides e imunossupressor ou com elevado escore de atividade SELENA-SLEDAI modificado.

Por se tratar de um exame que melhor avalia a morfologia cardíaca e vascular, o racional para a realização de angiorressonância magnética de tórax seria para auxiliar na diferenciação de TEPC e vasculite pulmonar. No entanto, na prática não foi possível identificar um padrão de qualidade de TEPC e de vasculite pulmonar, conseqüentemente não foram gerados dados estatísticos. A literatura relata bastante divergência entre os profissionais da radiologia quanto à análise de conceitos já bem estabelecidos, ainda precisam mais estudos no campo da angiorressonância magnética de tórax para ampliar os conhecidos à cerca da vasculatura pulmonar.¹⁸

O que se sabe sobre a vasculite pulmonar no LES é numa manifestação de hemorragia alveolar difusa rara e grave, associada a uma alta taxa de mortalidade de até 90%. Foi relatado que vasculite pulmonar no LES afeta $< 5\%$ dos pacientes, sendo mais frequentemente visto simultaneamente no contexto de nefrite lúpica ativa. A nossa amostra trata-se de pacientes estáveis clinicamente, com sintomas muitas vezes inespecíficos ou até mesmo assintomáticos, em que a nefrite lúpica prévia resolvida mostrou-se como fator protetor independente em paciente com DPP $\geq 10\%$ e neste contexto tal vasculite pulmonar hemorrágica não faz parte.³⁶ Apenas 1 paciente do estudo estava com nefrite lúpica em atividade usando imunossupressão com ciclofosfamida e apresentou DPP igual a zero.

Com o TC6M neste estudo foi possível observar que estes pacientes por várias razões, em sua maioria, não atingiram a distância mínima de 450m para validação do teste nos dois grupos. Portanto, não foi possível avaliar a diferença de acordo com DPP do TC6M e da escala de BORG, também invalidando a análise de quantos pacientes eram sintomáticos de fato.

O TC6M mostrou grandes dificuldades técnicas para execução, tanto no quesito ambiental, não sendo possível ter uma pista longa, tranquila e sem exposição solar (contraindicação aos pacientes com LES), quanto no quesito dos pacientes e suas complicações do LES.

Apesar de serem pacientes jovens, muitos apresentam limitações osteoarticulares, tontura secundária à doença e aos medicamentos e desempenho cardiopulmonar limitado. Todas estas constatações físicas associadas ainda ao uso de medicações que cursam com aumento de peso como corticoesteróides, anti-inflamatórios, tricíclicos e inibidores GABAérgicos, justificam o índice de massa corporal de no mínimo sobrepeso, mas que chegam até a obesidade grau III, nas duas amostras (Tabela 1).

O TC6M pode ser definido como teste de endurance ou submáximo da capacidade funcional, já que cada indivíduo submetido ao teste adota a sua própria velocidade, o objetivo do teste é medir a maior distância percorrida pelo indivíduo caminhando em sua velocidade máxima durante seis minutos. O resultado do teste quando apresenta uma média de distância percorrida de 450m com sensibilidade de 80% e especificidade de 83% é relacionado ao prognóstico mais favorável.⁴⁴ Em nossa amostra, o TC6M não foi um bom teste para avaliação da capacidade funcional. Devido limitações osteoarticulares e queixa de tontura dos pacientes apenas 6/67 pacientes atingiram 450m.

Dependendo do grau de obstrução da vasculatura pulmonar por TEP e reserva cardiopulmonar prévia do indivíduo, a resistência vascular pulmonar e a pressão da artéria pulmonar podem se manter inalterados pelo mecanismo de recrutamento e distensão dos vasos

pulmonares. Da mesma forma, é possível que o débito cardíaco do ventrículo direito seja mantido pela combinação de equilíbrio entre frequência cardíaca e inotropismo.² Sendo assim, questiona-se o quanto DPP realmente implica na prática, o impacto da obstrução pulmonar na evolução dos pacientes com TEP é incerto.⁴⁵ Sanchez e cols⁴⁶ mostraram que pacientes com DPP eram mais sintomáticos e com menor distância percorrida no TC6M. Lago e cols mostraram classe funcional da NYHA III-IV como variável independente para presença de DPP em pacientes com TEP sem doença cardiopulmonar, sendo que a classe funcional se associou com o grau de obstrução vascular pulmonar; e pacientes com TEP e DPP pós-tratamento apresentaram pior qualidade de vida em relação aos sem DPP.⁴⁷

Em nossa amostra, classe funcional da NYHA não teve significância estatística entre os grupos, mesmo quando agrupados em sintomáticos versus assintomáticos. No entanto, muito frequentemente o paciente com LES queixa-se de fadiga, cansaço, desânimo e até mesmo dor torácica que são interpretados como distúrbio de humor, fibromialgia ou mau desempenho cardiopulmonar. Além disso, pacientes com muitos suspiros e sensação frequente de que as inspirações são insuficientes ou insatisfatórias podem ser diagnosticados sem testes adicionais como portadores de dispneia psicogênica. Às vezes esse quadro associa-se à síndrome do pânico.⁴⁸

O VEF₁ é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada e é medida de função pulmonar útil clinicamente, uma vez que tem alta reprodutibilidade e é esforço-dependente. Este parâmetro apresentou-se reduzido marginalmente ($p=0,07$) e associado à redução significativa de VEF₁/CVF ($p=0,029$) no grupo DPP $\geq 10\%$. Danielsbacka e cols observaram em TEPA redução significativa de VEF₁ e CVF preditos.⁴⁹ É possível que DPP a médio e longo prazo pode ter causado fibrose cicatricial suficiente para alterar funcionalmente o fluxo aéreo (VEF₁), porém sem repercussão clínica nos pacientes do estudo.

Até o nosso conhecimento, este trabalho foi o primeiro a demonstrar significância estatística nas médias de densidade capilar e capilares enovelados em pacientes com LES e DPP. Em nossa amostra, a média de densidade capilar encontrada foi maior no grupo DPP $\geq$ 10% e a média de capilares enovelados foi menor no grupo DPP $\geq$ 10%. Ainda, a elevada porcentagem de padrão SD na população estudada deixa a suspeita de possível síndrome de sobreposição à esclerose sistêmica.

Pacientes com TEPC e função cardíaca preservada, o que é uma verdade nesta amostra segundo os parâmetros avaliados (Tabelas 6 e 7), podem ao longo do tempo ter aumento de desempenho cardiovascular compensatório a nível periférico, fazendo compensação vascular por vasos tributários de drenagem capazes de equilibrar a obstrução vascular pulmonar.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

Devido a logística do sistema de saúde pública, não foi possível realizar o exame de cintilografia pulmonar de perfusão em toda a amostra, portanto não foi possível calcular a prevalência geral de TEPC em LES.

Ainda, a realização dos exames de investigação de TEPC (radiografia de tórax e cintilografia pulmonar de perfusão) ocorreram na rotina do sistema e a janela de tempo para a execução de ambos os exames não foi igual em todos os pacientes. É possível que um paciente tenha desenvolvido DPI entre a realização da radiografia de tórax e a cintilografia pulmonar de perfusão, neste caso DPP poderia não ser TEPC. Em nossa amostra isso foi confirmado em 5 pacientes dos 72 exames executados, os quais foram excluídos da análise estatística. Talvez fosse melhor indicada cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão ou angiotomografia de tórax para pacientes com o potencial de desenvolvimento de DPI e que não conseguem realizar ambos os exames num curto período.

Entretanto, sabe-se na literatura que a média de densidade capilar na CPU se encontra reduzida em DPI relacionada a certas doenças autoimunes, inclusive é parâmetro precoce de avaliação nestes casos. A média de densidade capilar encontrada nesta amostra foi maior no grupo $DPP \geq 10\%$, sugerindo que estes pacientes possam não ter DPI.^{22,23,50}

Teste DLCO foi realizado somente em 59% (40/67), o que inviabilizou a análise entre os grupos.

O tamanho da amostra é baixo e há um risco de um erro tipo 2 neste trabalho.

9. CONCLUSÃO:

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um importante fator de risco para tromboembolia pulmonar crônica (TEPC), dos 67 pacientes estudados sem doença pulmonar prévia, 73,1% apresentaram defeito perfusional pulmonar (DPP), sendo $DPP \geq 10\%$ em 52%. Nefrite lúpica foi identificada como fator protetor possivelmente relacionado ao tratamento imunossupressor mais agressivo, o que leva a considerar fator inflamatório na TEPC nesses pacientes.

Também, foi identificada correlação negativa entre VEF_1/CVF e média de capilares enovelados na capilaroscopia periungueal (CPU) com o grau de DPP, bem como correlação positiva entre maior média de densidade capilar na CPU com o grau de obstrução pulmonar

Não foi possível identificar um padrão de qualidade de TEPC e de vasculite pulmonar pela angiorressonância magnética de tórax.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Lucio EA, et al. Diretriz de Embolia Pulmonar. Arq. Bras. Cardiol. 2004; 83 (1).

2. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol* 2018 Jun;35(2):92-98.
3. Torbicki A, Kurzyna M, Konstantinides S. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (2 ed.). Oxford Medicine Online 2018 Feb; 2-5.
4. American Thoracic Societ. ATS Patient Education Series. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:12-13.
5. Chung WS, Lin CL, Chang SN, Lu CC, Kao CH. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2014 Apr;12(4):452-8.
6. Aviña-Zubieta JA, Vostretsov K, Vera MA, Sayre EC, Choi HK. The Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Study. *Elsevier* 2015 Oct;(45):105-201.
7. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J* 2017 Mar;38(11):785-791.
8. Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: *Reumatologia diagnostico e tratamento*. 4. ed. São Paulo: AC Farmacêutica 2014;378-410.
9. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Connective Tissue Disorders. In: *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2015;1702-1945.
10. Ginzler E, Berg A. Mortality in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;(13):218-22.
11. Swaak AJ, Nossent JC, Bronsveld W, Van Rooyen A, Nieuwenhuys EJ, Theuns L, et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann. Rheum. Dis.* 1989;48(6):447-54.

12. Akdogan A, Kilic L, Dogan I, Okutucu S, Er E, Kaya B, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: pulmonary thromboembolism is the leading cause. *J Clin Rheumatol* 2013 Dec;19(8):421-5.
13. Petri N, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with sytemic lupus erymatosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.
14. Baldi BG, Dias OM, Costa NA. Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Paul Pneumo* 2013;27(3):25-8.
15. Annangi S, Dammalapati TR, Nutalapati S, King HMN. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Systemic Lupus Erythematosus Discharges: A Decade of Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *J Clin Rheumatol* 2017 Jun;23(4):200-6.
16. Carneiro RM, Van Bellen B, Santana PRP, Gomes ACP. Prevalência de tromboembolismo pulmonar incidental em pacientes oncológicos: análise retrospectiva em grande centro. *J Vasc Bras* 2017;16(3):232–238.
17. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. (PISA-PED Investigators). Value of the perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonar embolism diagnosis (PISAPED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387–1393
18. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine* 2010 April; 152 (7):434.
19. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, Fontenele SMA et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv. Rheumatol.* 2019;59:5.

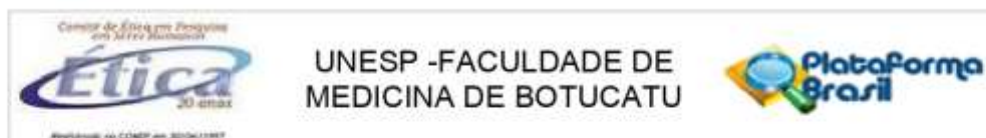
20. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Review Article: Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *BioMed Res Int*. 2015; 974530.
21. Kayser C, Andrade LEC. Capilaroscopia periungueal: importância para a investigação do fenômeno de Raynaud e doenças do espectro da esclerose sistêmica. *Rev Bras de Reumatol*. 2004;44 (1):46-52.
22. Karadoğan DÇ, Balkarlı A, Önal Ö, Altınışik G, Çobankara V. The role of nailfold capillaroscopy in interstitial lung diseases - can it differentiate idiopathic cases from collagen tissue disease associated interstitial lung diseases? *Tuberk Toraks*. 2015;63(1):22-30.
23. Ji LL, Wang H, Zhang XH, Zhang ZL. Correlation between nailfold capillaroscopic findings and presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018 Jun;18;50(3):501-506.
24. Kayser C, Corrêa MJU, Andrade LEC. Fenômeno de Raynaud. *Rev Bras de Reumatol* 2009 Maio;49(1):48-63.
25. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JFC, Lima IVS, et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípido. *Rev. Bras. Reumatol* 2013 Apr;53(2):184-192.
26. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. Boston, Mass: Little, Brown and Co. 1994;253-256.
27. American Thoracic Society Statement: Guideline for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
28. Martinez JAB, Padua AI, Terra Filho J. Dispneia. Simpósio: Semiologia Medicina Ribeirão Preto 2004;37(2):199-207.

29. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*.1990;17:315-9.
30. Lami D, Cellai AP, Antonucci E, Fiorillo C, Becatti M, Grifoni E, et al. Residual perfusion defects in patients with pulmonary embolism are related to impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Res*. 2014 Sep;134(3):737-41.
31. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
32. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Resp J*. 2017 49:1600016.
33. Cooper B G, Stocks J, Hall GL, Culver B, Steenbruggen I, Carter KW, et al. The Global Lung Function Initiative (GLI) Network: bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe* 2017 Sep;13(3):56–64.
34. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol*. 2002 Out; 28(3).
35. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, et al. Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb;201(4):458–468.
36. L.S.M. da Silva A.R.A.G. Lima M.L.C. Pucinelli E. Atra L.E.C. Andrade. Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas - Artigos de Revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras*. Mar 1997;43(1).
37. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2011;6:521-8.

38. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: A systematic review. *Chest*. 2006;129:192–7.
39. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan;18(7):610257.
40. Andrianova IA, Ponomareva AA, Mordakhanova ER, Le Minh G, Daminova AG, Nevzorova TA, Rauova L, Litvinov RI, Weisel JW. In systemic lupus erythematosus anti-dsDNA antibodies can promote thrombosis through direct platelet activation. *J Autoimmun*. 2020 Feb;107:102355.
41. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Ruíz J, Arias A. Platelet Count and Venous Thromboembolism. A useful test for suspected pulmonary embolism. *Chest J*. 1991;100(6):1493-96.
42. Kovács, S., Csiki, Z., Zsóri, K. S., Bereczky, Z., & Shemirani, A. H. Characteristics of platelet count and size and diagnostic accuracy of mean platelet volume in patients with venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Platelets* 2019;30(2):139-147.
43. Varol E, Icli A, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Apr;71(2):163-7.
44. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010 Mar;21(1):13-21.
45. Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Res J*. May 2017;49(5):1601980.
46. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248–55.

47. Lago VC, Amat HRA, Koga KH, Moriguchi SM, Yamauchi FK, Yoo HHB. Defeito perfusional residual pós-terapia anticoagulante na tromboembolia pulmonar: preditores e qualidade de vida. J Bras Pneumol. 2020;46(1).
48. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Kradin RL. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. Am J Respir Crit Care Med 1996;154(1):6-17.
49. Danielsbacka JS, Olsén MF, Hansson PO, Mannerkorpi K. Lung function, functional capacity, and respiratory symptoms at discharge from hospital in patients with acute pulmonary embolism: A cross-sectional study. Physiother Theory and Pract 2018 Mar;34(3):194-201.
50. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, Freire EAM, et al. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Capilaroscopia – prognóstico na esclerose sistêmica. 2016 July.

11. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR E TROMBOEMBOLIA PULMONAR EM PORTADORES DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Pesquisador: FLAVIA LUIZA MARIN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 82461917.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.512.255

Apresentação do Projeto:

O pesquisador pretende estudar o LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) E SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF), de forma a estudar a prevalência de TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP) crônico previamente desconhecido em pacientes com LES e anticorpos antifosfolípidos positivos. Justifica a pesquisadora, o TEP crônico é uma das causas de hipertensão pulmonar em LES, situação que acarreta morbimortalidade aumentada.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de TEP crônico previamente desconhecido em pacientes com LES e anticorpos antifosfolípidos positivos e concomitante avaliação da prevalência de hipertensão pulmonar em LES independente de TEP e da positividade de anticorpos antifosfolípidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Critério de Inclusão: Serão incluídos maiores de 18 anos com critérios para LES conforme classificação ACR e/ou SLICC, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critério de Exclusão: Serão excluídos os que já tiveram fenômeno tromboembólico, gestantes, em uso de medicação anticoagulante (heparina, varfarina e novos anticoagulantes orais), portadores de doenças graves (renal, cardiopatia e doença pulmonar obstrutiva).

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Riscos: Inerentes à irradiação dos exames de radiografia simples, cintilografia pulmonar, angiotomografia pulmonar e cateterismo cardíaco direito.

Benefícios: Estudar a prevalência de TEP crônico previamente desconhecido em pacientes com LES e anticorpos antifosfolípides positivos é de suma importância por si só pela confirmação de um segundo diagnóstico reumatológico que é a SAF, cuja atividade pró-trombótica determina diferentes cuidados, como a anticoagulação perene. Além disso, o TEP crônico é uma das causas de HP em LES, situação que acarreta morbimortalidade aumentada. Por esta razão, também é relevante estudar a prevalência de HP no LES independente de TEP crônico. O diagnóstico precoce é fator determinante no prognóstico de ambas as situações de TEP e HP associados ao LES e o governo brasileiro fornece tratamento medicamentoso gratuitamente. Todavia, a baixa prevalência de sintomas dificulta o diagnóstico clínico precoce, razão pela qual se justifica a pesquisa ativa por imagem nestes pacientes, o que poderá no futuro auxiliar na criação de novos protocolos de investigação.

Metodologia de Análise de Dados: Para a comparação de categorias de variáveis dependentes será aplicado o teste qui-quadrado e para a comparação das médias das idades, o teste t de Student e teste de Mann-Whitney para comparação das medianas do logito entre os grupos. As variáveis que se associarem estatisticamente à presença de trombose serão selecionadas para compor regressão logística inicialmente univariada e em seguida regressão logística múltiplas. Em todas as situações, as estatísticas calculadas serão consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata de uma proposta de dissertação de Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica, de um estudo retrospectivo tipo caso-controle realizado de janeiro/2018 a dezembro/2019 - Os dados coletados serão obtidos com o auxílio do arquivo médico do hospital por meio de prontuários eletrônicos do sistema MV-PEP e Legado, a partir de 2012, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). A pesquisa apresentada trará contribuições acadêmicas no que se refere à prevalência de tromboembolia pulmonar crônico previamente desconhecido em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e anticorpos antifosfolípides positivos. Serão alvo da pesquisa 218 participantes, selecionados entre pacientes do

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: csp@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.512.255

ambulatório da FMB, a saber, 109 com Lupus com anticorpos antifosfolípides positivos e 109 com Lupus com anticorpos antifosfolípides negativos. A pesquisa está bem escrita, foi orçada em R\$ 2.200,00 e terá financiamento próprio, mas que "Será solicitado à FAPESP auxílio financeiro à pesquisa nos seguintes reagentes: Anti-beta2 glicoproteína IgG e IgM por teste ELISA padronizado."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador anexou todos os documentos necessários exigidos pelo CEP-FMB, a saber: (1) Folha de Rosto devidamente assinada; (2) Cronograma de pesquisa detalhado; (3) Termo de consentimento livre e esclarecido na forma de convite; (4) Anuência Institucional do Escritório de Apoio a Pesquisa (EAP); (5)

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar sem a necessidade de envio a CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião extraordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 22 de fevereiro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa, no entanto, informa que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1047535.pdf	09/02/2018 21:01:51		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	pendencias.pdf	09/02/2018 21:01:33	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto.pdf	09/02/2018 20:46:18	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.512.255

Investigador	projeto.pdf	09/02/2018 20:46:18	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/02/2018 20:46:01	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Cronograma	cronograma.png	09/02/2018 20:08:13	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	25/01/2018 10:10:26	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	25/01/2018 10:08:49	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 26 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** csp@fmb.unesp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR E TROMBOEMBOLIA PULMONAR EM PORTADORES DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Pesquisador: FLAVIA LUIZA MARIN

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 82461917.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.482.302

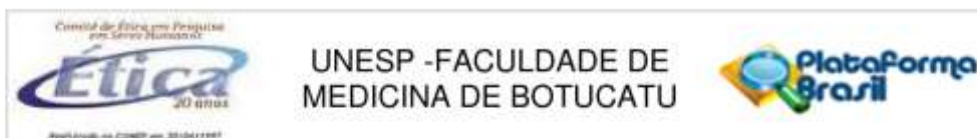
Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Trata-se de uma emenda ao projeto original sobre a prevalência de hipertensão pulmonar (HP) em portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

O LES é uma doença inflamatória, crônica, multissistêmica, de etiologia não esclarecida e de natureza autoimune, evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. Trata-se de estudo prospectivo realizado de janeiro/2018 a dezembro/2019 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Devido a alta incidência de falha de perfusão pulmonar encontrada na cintilografia (80% dos 35 pacientes) será realizado um estudo piloto do tipo caso-controle, utilizando a angiorressonância magnética pulmonar, um exame que melhor estuda a morfologia cardíaca e principalmente dos vasos sanguíneos pulmonares. Desta forma pretende-se discernir entre trombose dos vasos e vasculite. Será composto de 2 grupos: A) 20 pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e alteração de cintilografia pulmonar recente (último 1 ano) e grupo B) 20 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar (último 1 ano) e sem associação de doenças reumatológicas sistêmicas, provenientes do ambulatório de

Endereço: Chácara Butignoli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	



Continuação do Parecer: 3.482.302

pneumologia. Será realizado em todos os participantes da pesquisa, e aqui incluirá os participantes do projeto piloto, o exame de capilaroscopia periungueal dos 2º ao 5º quirodáctilo bilateralmente. É um método de imagem não invasivo, sem custos e reprodutível, que permite a avaliação das alterações estruturais da microcirculação periférica. A finalidade do exame é de auxiliar no diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico em atividade e correlacionar possível padrão de alteração ao acometimento da vasculatura pulmonar, assim como já é realizado para Esclerose Sistêmica.

Serão incluídos maiores de 18 anos com critérios para LES conforme classificação ACR e/ou SLICC, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Serão excluídas gestantes, portadores de comorbidades graves (por exemplo, renal e cardíaca) e usuários de drogas ilícitas.

Para a comparação de categorias de variáveis dependentes será aplicado o teste qui-quadrado e para a comparação das médias das idades, o teste t de Student e teste de Mann-Whitney para comparação das medianas entre os grupos. As variáveis que se associarem estatisticamente à presença de trombose serão selecionadas para compor regressão logística inicialmente univariada e em seguida regressão logística múltiplas. Em todas as situações, as estatísticas calculadas serão consideradas significativas quando $p < 0,05$.

O racional para realização de angiorressonância magnética pulmonar é que se trata de um exame que melhor estuda a morfologia cardíaca e principalmente dos vasos sanguíneos pulmonares. Desta forma pretende-se discernir entre trombose dos vasos e vasculite. É um estudo inédito na literatura internacional sobre o assunto que poderá ser de grande contribuição para preencher a lacuna do conhecimento.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de TEP agudo e crônico previamente desconhecido em pacientes com LES e concomitante avaliação da prevalência de hipertensão pulmonar em LES secundário à TEP e outras causas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos refere não haver sérias complicações. No entanto, a realização da angiorressonância, como explicitado no TCLE, pode ocasionar reações adversas por meio da administração de contrastes. Os benefícios referem-se a possibilitar a diferenciação de tromboembolismo pulmonar de vasculite pulmonar, pois isso implica em tratamentos completamente diferentes. Também, o exame de imagem capilaroscopia periungueal é de baixo custo, fácil replicabilidade e sem riscos, podendo ser uma ferramenta útil na identificação precoce

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	Município: BOTUCATU	
UF: SP		E-mail: cep@fmb.unesp.br
Telefone: (14)3880-1609		

Continuação do Parecer: 3.482.302

deste grupo de risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda é justificada pelos pesquisadores, pois os resultados de cintilografia pulmonar de perfusão realizados em 35 pacientes até o momento apresentaram alteração em 80% dos casos, o que gerou a dúvida se realmente todos os pacientes estão apresentando número tão elevado de embolia pulmonar crônica ou se tratam de casos de possível vasculite pulmonar ativa. As cintilografias apresentam múltiplos focos de defeito perfusional e muitas vezes bilateral, mas este exame não é capaz de realizar a diferenciação destes dois diagnósticos. O tratamento e prognóstico diferem para cada diagnóstico. Como não há nenhum meio de diagnóstico conhecido que possa discernir entre defeito perfusional por embolia crônica ou vasculite optou-se por realizar um projeto piloto com angiorressonância magnética (ARM) pulmonar neste subgrupo de pacientes. O racional para realização de ARM é que se trata de um exame que melhor estuda a morfologia cardíaca e principalmente dos vasos sanguíneos pulmonares. Desta forma pretende-se discernir entre trombose dos vasos e vasculite. A pesquisa é relevante e adequadamente elaborada. Refere que haverá um custo de R\$ 1000,00.

Pesquisadores referem que Procedimento de angiorressonância magnética será realizado na rotina, uma vez que a angiorressonância é o único exame que pode discernir se o déficit perfusional na cintilografia é de fato decorrente de tromboembolia pulmonar ou é uma manifestação endotelial decorrente de vasculite lúpica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Novo termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será aplicado para estes pacientes, grupo A) receberá o TCLE B e grupo B) receberá o TCLE C, nos termos estão descritos os riscos ao realizar a angiorressonância magnética em linguagem que pode ser compreendida pelos participantes. As demais documentações estão adequadas.

Recomendações:

Apresentar relatório de atividade final após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADA a EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	Município: BOTUCATU	
UF: SP		E-mail: cep@fmb.unesp.br
Telefone: (14)3880-1609		

Continuação do Parecer: 3.482.302

Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 23 DE JULHO DE 2019, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1086887_E1.pdf	15/07/2019 07:45:03		Aceito
Outros	Resposta_2019.pdf	15/07/2019 07:44:22	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Cronograma	Cronograma_2019.pdf	11/07/2019 22:51:06	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Outros	Adendo.pdf	21/05/2019 21:30:13	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Outros	TCLE_B_e_C.pdf	12/05/2019 08:59:11	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	pendencias.pdf	09/02/2018 21:01:33	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	09/02/2018 20:46:18	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/02/2018 20:46:01	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	25/01/2018 10:10:26	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	25/01/2018 10:08:49	FLAVIA LUIZA MARIN	Aceito

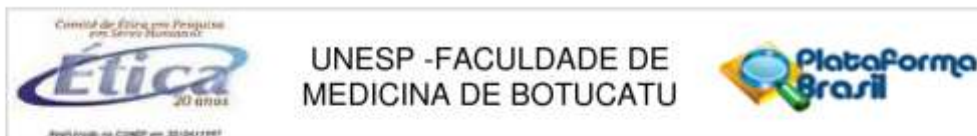
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n Bairro: Rubião Junior UF: SP Município: BOTUCATU Telefone: (14)3880-1609	CEP: 18.618-970 E-mail: cep@fmb.unesp.br
--	---



Continuação do Parecer: 3.482.302

BOTUCATU, 02 de Agosto de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609
CEP: 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 05 de 05

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) A RESOLUÇÃO 466/2012

Convido o senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR E TROMBOEMBOLIA PULMONAR EM PORTADORES DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**”, que será desenvolvido por mim **FLÁVIA LUIZA MARIN**, médica e acadêmica de mestrado, com orientação do Médico e Professor **HUGO HYUNG BOK YOO** da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando duas doenças, **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) E SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF)**.

Alguns exames de sangue poderão ser necessários, mas os pedidos e realização irão acontecer na rotina de seus exames ambulatoriais. Tais exames não apresentam risco à saúde e são solicitados normalmente na investigação e acompanhamento de pacientes com LES. Também poderão ser necessários alguns exames de imagem de coração e pulmão se ainda não tiverem sido realizados, como radiografia simples de tórax, espirometria, cintilografia de perfusão pulmonar e ecocardiograma transtorácico. Caso o (a) senhor (a) apresente alteração moderada na radiografia será realizado a angiotomografia de tórax no lugar da cintilografia. Se houver suspeita de alteração quanto à pressão pulmonar, então, o senhor será submetido a um cateterismo cardíaco direito para confirmação de tal alteração. Os exames apresentam riscos isentos de complicações sérias.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como idade, sexo, raça, os critérios diagnósticos da sua doença, resultados de exames de sangue e exames de imagem, como radiografia de tórax, referentes a consultas feitas anteriormente.

Além disso, o (a) Senhor (a) responderá a um questionário e realizará um teste de caminhada com duração de 6 minutos que diz respeito à queixa de cansaço. Seu benefício em participar será a investigação de complicações da sua doença reumatológica e de possível associação com outra até então não investigada, mas de acontecimento frequente, e que poderão ser tratadas corretamente. Caso não seja feito o diagnóstico no (a) senhor (a), ainda existe o benefício para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente de que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao (a) senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente de que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente de que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, no entanto, sem que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome (Pesquisador): Flávia Luiza Marin
Endereço: Departamento de Clínica Médica-FMB-Unesp
Telefone: 14 3880 1176
Email: flavilm@hotmail.com

Nome (Orientador): Hugo Hyung Bok Yoo
Endereço: Departamento de Clínica Médica-FMB-Unesp
Telefone: 14 3880 1176
Email: hugo@fmb.unesp.br

Anexo 3



Pesquisa Mestrado - Reumatologia – FMB – UNESP – Flávia Luiza Marin

NOME _____ RG _____

Sexo _____ Idade _____ Idade-DX _____ ACR _____ SLICC _____ Aborto _____

Raça _____ Peso _____ Altura _____ DM _____ Tabagismo _____ Serosite: Pleural _____ Peric _____

FRy _____ Artrite _____ Artralgia _____ Úlcera _____ Alopecia _____ Pulmão _____

Nefrite _____ Pele _____ Vasculite _____ TEP _____ Trombose _____

ACO/AAS _____ NYHA _____ Miosite _____ SNC/SNP _____ A. Hemolítica _____

Trombocitopenia _____ Leucopenia _____ Linfopenia _____ Olho _____ ACHO: (Estrógeno) (Progest) _____

Prednisona: _____ HCLQ _____ Imunossupressor _____ Estatina _____

Últimos 1x / vida	Hb/HT	Lco/Lnf	Plq	VHS/PCR
	Cr/Ur	HDL/LDL	Col T/TG	Glc/Hba1C
	FAN:		TGO/TGP	C3/C4
	FR/CoombsDireto	DSDNA/SM/RNP/RO/LA	b-2 IgG	b-2 IgM
	aCL IgG	aCL IgM	LAC	Homocis

Teste de Caminhada de 6 Minutos

Data: / /	Basal	Final
Pulso		
Frequência respiratória		
Saturação O2		
Escala de BORG		
Distância percorrida em metros		
Fluxo Oxigênio		
Interrupção/razão		
Dor: Torácica/ Quadril /Perna/	Panturrilha	Tontura

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) B

RESOLUÇÃO 466/2012

Eu, participante do Projeto de Pesquisa intitulado “**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EM PORTADORES DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**” desenvolvido por **FLÁVIA LUIZA MARIN**, médica e acadêmica de mestrado, com orientação do Médico e Professor **HUGO HYUNG BOK YOO** da (Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP, declaro que:

1º) Estou ciente de que o exame de cintilografia de perfusão pulmonar resultou alterado e é necessário para melhor esclarecimento do quadro atual a realização do exame de angiorressonância magnética do pulmão. Este exame é um procedimento diagnóstico no qual o (a) paciente é colocado (a) em um forte campo magnético, onde ondas de rádio-frequência são enviadas aos tecidos no interior do corpo. Os “ecos” retornantes são então transformados em imagens das estruturas internas do corpo através de um computador. Estou ciente de que será administrado um meio de contraste paramagnético (gadolínio). Em poucos pacientes pode ocorrer uma reação adversa ao contraste incluindo náusea, vômitos, dor de cabeça e coceira. Muito raramente, complicações mais sérias ou reação anafilática pode ocorrer. Os médicos e demais funcionários do setor estão treinados para reconhecer as eventuais reações e tratá-las de imediato.

2º) Estou ciente da realização concomitante do exame de Capilaroscopia periungueal que é uma microscopia não invasiva da região da cutícula dos 2º ao 5º dedos das mãos e não oferece riscos à saúde. Tem como finalidade avaliar os pequenos vasos de sangue.

Observações: Se você está grávida, ou imagina que pode estar grávida, o seu médico deve ter ciência disso antes da realização do exame de Ressonância Magnética. A Ressonância Magnética não poderá ser realizada em pacientes com marca-passo cardíaco ou defibriladores, alguns tipos de clips de aneurisma intracraniano, corpo estranho metálico intraocular, e alguns outros tipos de implantes ou próteses metálicas.

Li e entendi as informações acima mencionadas, tendo recebido as explicações necessárias. Eu _____
autorizo a realização dos exames de Capilaroscopia periungueal e Ressonância magnética pulmonar.

Anexo 5

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) C RESOLUÇÃO 466/2012

Convido, o (a) Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO PULMONAR E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EM PORTADORES DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**” desenvolvido por mim **FLÁVIA LUIZA MARIN**, médica e acadêmica de mestrado, com orientação do Médico e Professor **HUGO HYUNG BOK YOO** da (Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).

Solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como idade, sexo, raça, os critérios diagnósticos da sua doença, resultados de exames de sangue e exames de imagem, como radiografia de tórax, referentes a consultas feitas anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Solicito seu consentimento para dois exames de imagem que serão realizados no mesmo dia.

O primeiro exame é a capilaroscopia periungueal, que é uma microscopia não invasiva da região da cutícula dos 2º ao 5º dedos das mãos e não oferece riscos à saúde. O segundo exame é a angiorressonância magnética do pulmão. Este exame é um procedimento diagnóstico no qual o (a) paciente é colocado (a) em um forte campo magnético, onde ondas de rádio frequência são enviadas aos tecidos no interior do corpo. Os “ecos” retornantes são então transformados em imagens das estruturas internas do corpo através de um computador. Estou ciente de que será administrado um meio de contraste paramagnético (gadolínio). Em poucos pacientes pode ocorrer uma reação adversa ao contraste incluindo náusea, vômitos, dor de cabeça e coceira. Muito raramente, complicações mais sérias ou reação anafilática pode ocorrer. Os médicos e demais funcionários do setor estão treinados para reconhecer as eventuais reações e tratá-las de imediato.

Seu benefício em participar será a investigação de possíveis complicações cardíacas e pulmonares da sua doença “tromboembolismo pulmonar”. Caso não seja feito o diagnóstico no (a) senhor (a), ainda existe o benefício para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente de que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao (a) senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente de que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente de que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, no entanto, sem que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____ / ____ / ____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome (Pesquisador): Flávia Luiza Marin

Endereço: Departamento de Clinica Medica-FMB-Unesp

Telefone: 14 3880 1176

E-mail: flavilm@hotmail.com

Nome (Orientador): Prof Associado Hugo Hyung Bok Yoo

Endereço: Departamento de Clinica Medica-FMB-Unesp

Telefone: 14 3880 1176

E-mail: hugo.yoo@unesp.br

Anexo 6

Tabela de parâmetros avaliados na capilaroscopia periungueal

NOME							
5º dedo esquerdo	Nº de capilares/1mm	Nº de microhemorragia	Nº de ectasia	Nº de megacapilar	Score de desvascularização	Nº de enovelados	Nº de ramificados
4º dedo esquerdo							
3º dedo esquerdo							
2º dedo esquerdo							
2º dedo direito							
3º dedo direito							
4º dedo direito							
5º dedo direito							
Padrão normal = 0 inespecífico = 1 SD = 2							
Média dos dedos de capilares/1mm							
Nº total de microhemorragias							
Média dos dedos de ectasias							
Média dos dedos de enovelados							

Anexo 7

Tabela de valores de referências dos exames laboratoriais

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA ATUAL
Complemento C3	88,0 a 165,0 mg/dL
Complemento C4	16,0 a 44,0 mg/dL
Fator reumatóide - Látex	Negativo
Anticardiolipina IgG	Normal: <= 15 GLP/Uml
	Bordeline: 16 a 20 GLP/Uml
	Positivo : 21 a 80 GLP/Uml
	Positivo Alto: > 81 GLP/Uml
Anticardiolipina IgM	Normal: <= 12,5 MPL/Uml
	Bordeline: 13 a 20 MPL/Uml
	Positivo: 21 a 80 MPL/Uml
	Positivo Alto: > 81 MPL/Uml
Anticogulante lúpico	Negativo
FAN	Não Reagente
Anti-SM	Não reagente: <15 U/ml
	Duvidoso : 15-25 U/ml
	Reagente : >25 U/ml
Anti-RNP	Não reagente: <15 U/ml
	Duvidoso : 15-25 U/ml
	Reagente : >25 U/ml
proteinúria de 24 horas	0,004 a 0,230 g/dia
Anti-dsDNA	Não reagente: <15 U/ml
	Duvidoso : 15-25 U/ml
	Reagente : >25 U/ml