



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

JÚLIA DE CASTRO VIEIRA VELOSO

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

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

Orientador: Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro

**Botucatu
2019**

JÚLIA DE CASTRO VIEIRA VELOSO

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

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

Orientador: Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro

Botucatu
2019

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

Veloso, Julia de Castro Vieira.

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

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

Orientador: Sérgio Marrone Ribeiro

Capes: 40106004

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

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

JÚLIA DE CASTRO VIEIRA VELOSO

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

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

Orientador: Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro

Comissão examinadora:

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

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

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

Botucatu, 02 de Julho de 2019.

Dedicatória

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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

Aos que ajudaram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

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

.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

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

LISTA DE ABREVIATURAS

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

SUMÁRIO

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

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (adaptado)

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

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

Fonte: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (adaptado)

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

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

Fonte: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (adaptado)

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

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

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

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

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

1.1. PNEUMONITE LÚPICA AGUDA

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

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

Classicamente o quadro evolui de maneira rápida, podendo progredir para

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

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

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

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

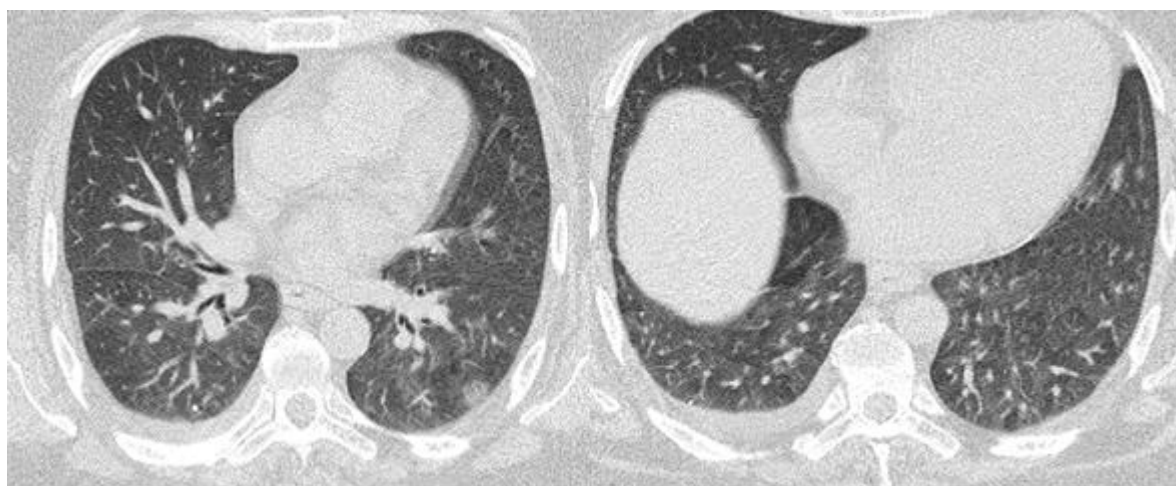


Figura 1: TCAR de tórax em janela de pulmão, corte axial, demonstrando áreas hiperdensas de atenuação em vidro fosco, acompanhadas de derrame pleural de pequeno volume à direita em paciente com pneumonite lúpica aguda (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

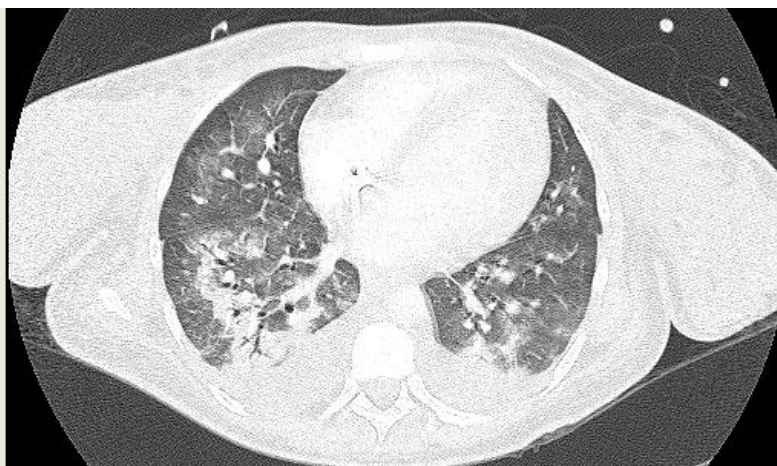


Figura 2: Tomografia Computadorizada de tórax, em janela de pulmão, corte axial, demonstrando opacidades em vidro fosco e consolidações, além de moderado derrame pleural bilateral em paciente com LES e pneumonite lúpica aguda (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

1.2. HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

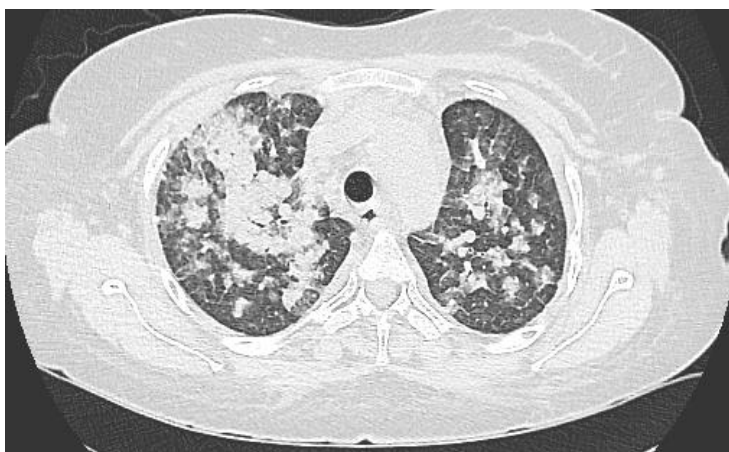


Figura 3: TCAR de tórax em janela de pulmão, corte axial, com opacidades alveolares em vidro fosco e consolidações bilaterais, além de espessamento septal inter e intralobular em paciente lúpico com HAD (**Fonte:** arquivo do HCFMB).

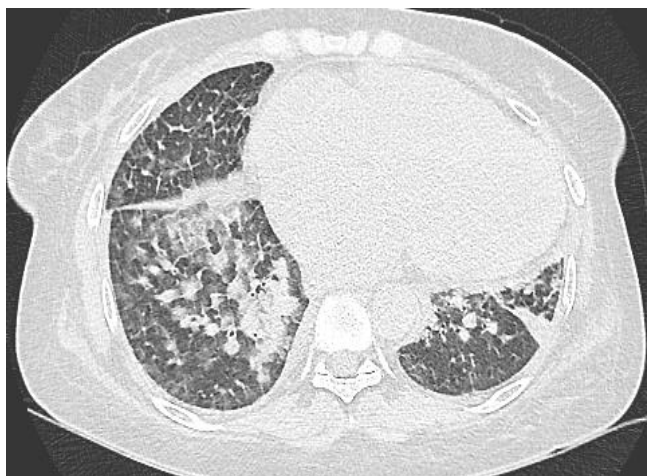


Figura 4: TCAR de tórax em janela de pulmão, corte axial, com opacidades alveolares bilaterais em vidro fosco e consolidações, além de espessamento septal inter e intralobular em paciente lúpico com HAD (Fonte: arquivo do HCFMB).

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

1.3. PNEUMONIA INFECCIOSA

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

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

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

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

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

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

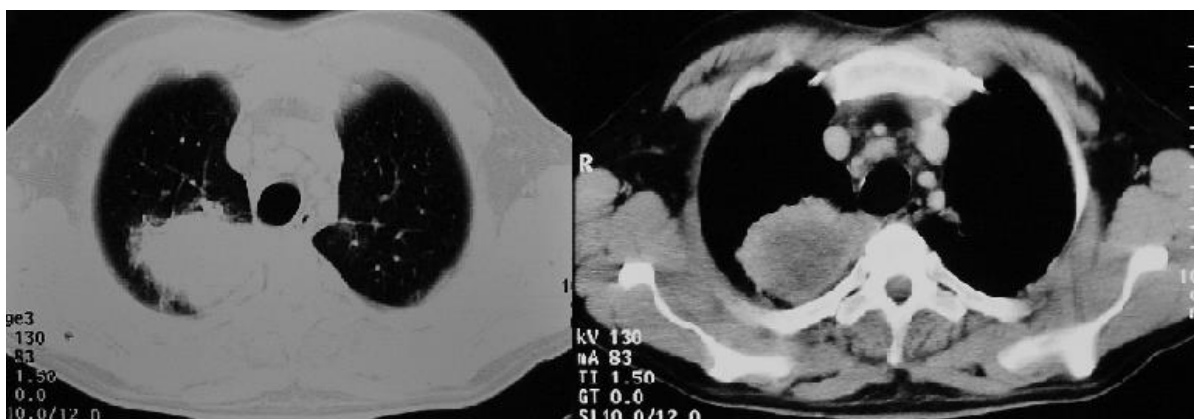


Figura 5: TCAR de tórax em janela de pulmão à esquerda; e janela de mediastino à direita, corte axial. Observada consolidação extensa, com atenuação baixa na janela de mediastino, mantendo restante do parênquima de aspecto habitual, compatível com pneumonia infecciosa associada a abscesso pulmonar (**Fonte:**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

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

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

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

Quadro 4: Principais características das complicações pulmonares agudas do LES

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

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

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

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

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

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

nestas complicações pulmonares agudas para auxiliar no diagnóstico diferencial entre elas.

2.OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Estabelecer o número de casos de complicações pulmonares agudas nos pacientes com diagnóstico de LES na presente instituição no período entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2018.

Analisar, de forma descritiva, as manifestações tomográficas das complicações pulmonares agudas do LES.

Correlacionar os padrões de acometimento da PLA, HAD e PN na TCAR com achados clínicos e laboratoriais e o diagnóstico final obtido pelos estudos anatomopatológicos, lavado broncoalveolar, testes laboratoriais ou evolução clínica do paciente.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. TIPO DE ESTUDO E ANÁLISE ÉTICA

Estudo observacional descritivo, do tipo de série de casos. Foi realizada análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMB, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 12222319.7.0000.5411. Obteve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido por ser um estudo retrospectivo.

3.2. LEVANTAMENTO DE DADOS

Foram selecionadas entradas na sessão “Diagnóstico” do prontuário eletrônico, realizadas no período entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2018, para os quais foi atribuído o valor M32 na 10ª edição do Código Internacional de Doenças (CID-10), correspondendo a Lúpus Eritematoso disseminado (sistêmico).

Pela raridade das três complicações estudadas, não foi definido um número mínimo de participantes para a amostra.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a inclusão dos indivíduos, foram utilizados pacientes com 4 critérios diagnósticos de LES firmados ou pelo ACR (1997) ou pelo SLICC (2012), de qualquer idade. Foi necessária a utilização de ambas as referências para a caracterização do diagnóstico, uma vez que alguns dos indivíduos eram acompanhados pela doença antes do advento da nova padronização SLICC (2012). No entanto, a mudança aumentou a sensibilidade do diagnóstico da conectivopatia, sem retirar nenhum dos itens do sistema previamente utilizado. Nenhum dos pacientes acompanhados deixou de fechar diagnóstico de LES após alteração da regra.

Alguns dos pacientes apresentaram mais de um evento respiratório agudo grave, de forma que foram incluídos apenas os eventos considerados independentes, ocorridos após a melhora clínica do paciente e o fim do tratamento proposto.

Os critérios de exclusão foram: ausência de TCAR disponível no sistema, ausência de queixas respiratórias agudas ou agudizadas, bem como a existência de outro diagnóstico identificável à TCAR que justificasse o quadro respiratório agudo grave, particularmente tromboembolismo pulmonar. Também foram excluídas as Tomografias Computadorizadas realizadas para controle ou acompanhamento de um mesmo quadro respiratório agudo grave.

Foram identificados 359 pacientes com diagnóstico de LES através do CID-10, os quais estão em acompanhamento em nosso serviço entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2018. Desses 359 indivíduos, 296 foram excluídos por não apresentarem TCAR de tórax, resultando em 63 indivíduos. Desses 63 pacientes, 21 foram excluídos por não apresentarem queixas, 3 foram excluídos por apresentarem queixas respiratórias crônicas sem relato de agudização. Vinte e quatro pacientes foram excluídos por apresentarem outros diagnósticos identificáveis à TCAR, especialmente o tromboembolismo pulmonar, que não os três desfechos de interesse (PLA, HAD e PN). Dessa forma, 15 pacientes foram incluídos no estudo.

Quatro desses 15 pacientes tiveram mais de um episódio independente do desfecho de interesse, somando 21 eventos de PLA, HAD ou PN.

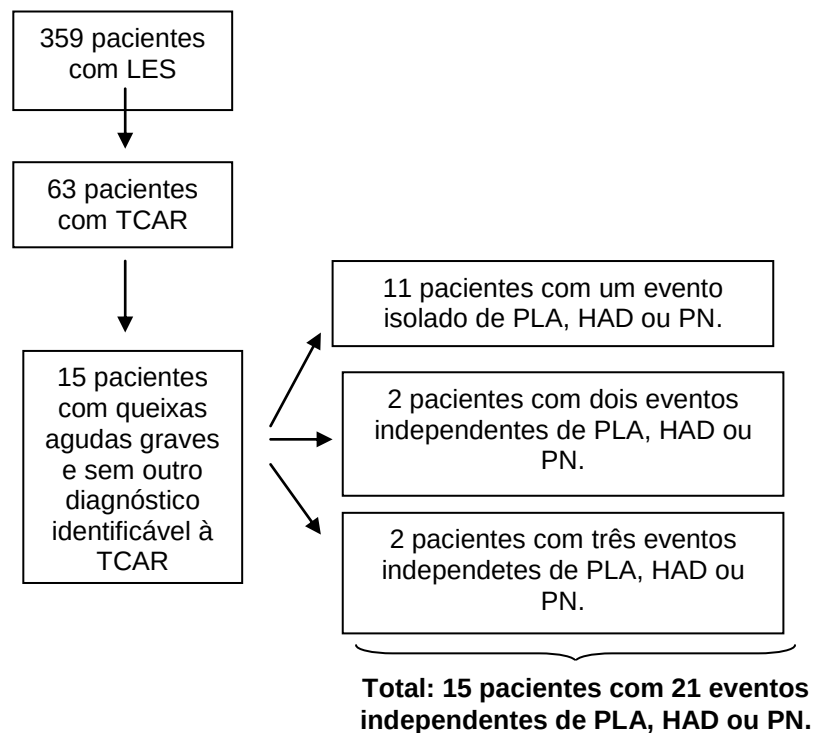


Figura 6: Fluxograma para inclusão de eventos de PLA, HAD ou PN no presente estudo.

Legenda: LES: lúpus eritematoso sistêmico; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; PLA: Pneumonite lúpica aguda; HAD: Hemorragia alveolar difusa; PN: Pneumonia infecciosa.

3.4. ANÁLISE DOS DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS

Após o levantamento, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Mantendo a confidencialidade dos pacientes, um dos pesquisadores obteve dados demográficos, clínicos e laboratoriais considerados de interesse, a partir do Sistema de Prontuário Eletrônico.

Os dados colhidos do prontuário eletrônico e foram aqueles com data mais próxima do início da queixa respiratória aguda do paciente, com prazo máximo de um mês, a partir do qual os dados foram considerados como indisponíveis.

A presença de Síndrome de Sjögren associada foi definida conforme a avaliação do médico assistente e registro em prontuário eletrônico. Os critérios diagnósticos atualmente utilizados foram definidos pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu em 2002 e envolvem a presença de sinais e sintomas oculares, sintomas orais, auto-anticorpos (anti-Ro, anti-La, fator antinuclear ou fator reumatóide), achados histopatológicos e/ou evidência objetiva de comprometimento da glândula salivar.

Na análise dos dados clínicos, o limite superior considerado para a normalidade da frequência respiratória foi de 20 incursões respiratórias por minuto. O valor de referência utilizado para a frequência cardíaca normal foi entre 60 e 100 batimentos por minuto (PORTO, 2005).

A saturação de oxigênio, por sua vez, foi considerada normal quando acima de 90% (PORTO, 2005).

Em relação aos exames laboratoriais, os valores de referência utilizados foram aqueles disponíveis nos próprios exames realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Dessa forma, os valores considerados como referência para a Hemoglobina, foram entre 12 e 16 gramas por decilitro (g/dL), valores incluídos. Leucopenia foi caracterizada como níveis abaixo de 5000 leucócitos por milímetro cúbico (mm³) e leucocitose considerada como níveis de leucócitos acima de 11000/mm³.

Os valores de proteína C reativa (PCR) foram considerados alterados quando acima de 10 miligramas por litro (mg/L).

Para a avaliação da velocidade de hemossedimentação (VHS), foram usados

parâmetros de acordo com idade e sexo do paciente. Para pacientes menores de 50 anos, foi considerada como normal a VHS < 15 milímetros (mm) para o sexo masculino e VHS < 20 mm para o sexo feminino. Em pacientes com 50 anos ou mais, foi considerado como normal um nível de VHS < 20 mm para o sexo masculino e VHS < 30mm para o sexo feminino.

Os níveis da fração C4 do complemento foram considerados reduzidos quando menores que 16 miligramas por decilitro (mg/dL) e, para a fração C3, o limite inferior da normalidade foi de 88mg/dL.

Os autoanticorpos direcionados ao antígeno Ro (anti-Ro), direcionados ao antígeno La (anti-La), direcionados ao ácido desoxirribonucleico dupla-hélice (anti-DNAs), direcionados ao antígeno Smith (anti-Sm) e direcionado à fração nuclear das ribonucleoproteínas (anti-RNP) foram considerados como reagentes quando acima de 25 unidades por mililitro, conforme valores de referência disponíveis nos próprios exames.

3.5. ANÁLISE DAS TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS

As TCAR selecionadas foram aquelas com datas mais próximas do início da queixa do paciente, com limite máximo de 30 dias, a partir dos quais foram consideradas como indisponíveis.

Um segundo pesquisador avaliou as TCAR, sem o auxílio de qualquer informação clínica ou laboratorial, à exceção do diagnóstico de LES. Sua avaliação foi realizada em monitores de alta resolução, com 3 megapixels. Foi preenchido o protocolo pré-estabelecido (Anexo 1).

Ao final do protocolo, o pesquisador enquadrou na conclusão o diagnóstico de PNA, HAD ou PN. Excepcionalmente, o radiologista que analisou as imagens pôde colocar um segundo diagnóstico diferencial nesta conclusão, entre estas 3 possibilidades.

Em função de o estudo ser retrospectivo, os exames não foram realizados nos mesmos tomógrafos. As imagens foram obtidas no aparelho Activision 16, Toshiba (Made in Japan) e OPTIMA 64, GE (Made in USA). Isto implica em algumas pequenas diferenças na técnica utilizada que não afetaram a análise da amostra.

As espessuras de corte utilizadas foram de 0,63 mm e 1,25 mm e o

incremento de 0,5 e 1,25 mm, na dependência do tomógrafo utilizado. Foi utilizado o algoritmo *bone*, sendo todos os exames de Alta Resolução. As imagens também foram adquiridas com algoritmo *standard* para análise da janela de mediastino, sendo realizadas reconstruções multiplanares.

Como existia a suspeita de tromboembolismo pulmonar em alguns casos, 19,04% dos exames foram realizados após a injeção de meio de contraste iodado não iônico por via endovenosa, o que melhora a análise das estruturas do mediastino, mas não modifica a análise do parênquima pulmonar, foco do presente estudo.

Para o diagnóstico dos desfechos finais, foram usados os registros anatomopatológicos dos pacientes (biópsias pulmonares, necrópsias) e os achados de broncoscopia e lavado broncoalveolar, quando disponíveis. Nos pacientes em que tais métodos não estavam disponíveis, foi levado em consideração o diagnóstico dado no prontuário eletrônico, de acordo com a resposta do indivíduo ao tratamento instituído, conforme avaliação do médico assistente.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise estatística descritiva com frequências e porcentagens dos dados. Para comparar os grupos PLA, HAD e PN e as variáveis explanatórias foi realizado um Teste de Proporção. Os programas utilizados foram o SAS versão 9.4 e o programa R versão 3.01. Considerou-se o nível de significância $p < 0,05$.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

Dentre os pacientes analisados, 80% eram mulheres e 20% eram homens. A maioria (93,33%) declarou-se como de raça branca no momento da abertura do prontuário.

Os indivíduos analisados tinham entre 18 e 68 anos, com média das idades de 41,52 anos, e mediana de 44 anos. Nenhum paciente era da faixa etária pediátrica, embora este não tenha sido um critério de exclusão do estudo.

Dos 21 eventos independentes estudados, 12 tiveram diagnóstico final de PLA, 6 eventos de PN e 3 eventos de HAD.

4.1. VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS

Em apenas um dos eventos foi relatado tabagismo anterior, com cessação atual e em dois eventos houve relato de tabagismo atual, conforme registro em prontuário eletrônico. Nestes três eventos, o diagnóstico final dado foi de PLA.

Febre foi encontrada em 66,67% dos eventos de PN e 16,67% dos eventos de PLA, não estando presente em nenhum evento de HAD. Dispneia foi encontrada em 8,33% dos eventos de PLA e 50% dos eventos de PN, bem como em um terço dos eventos de HAD.

Saturação de oxigênio esteve reduzida em apenas dois eventos, ambos com diagnóstico final de PN. Taquicardia foi encontrada em 66,67% dos eventos de PN e de HAD.

Em metade dos eventos de PLA foi evidenciada a presença de Síndrome de Sjögren concomitante ao LES, conforme relatado pelo médico assistente em prontuário eletrônico. Nos eventos cujo diagnóstico final dado foi PN ou HAD, não havia histórico Síndrome de Sjögren registrada em prontuário eletrônico.

Na maior parte dos eventos de PLA e PN, o paciente estava em uso regular de corticoterapia. Em 25% dos eventos de PLA, a corticoterapia foi iniciada pela queixa atual do paciente e, em apenas um evento deste diagnóstico final (8,33%) a terapia com corticoide foi inicialmente suspensa em virtude da queixa respiratória atual.

Como contraponto, na maioria dos eventos de HAD o paciente não estava em uso de corticoterapia (66,67%). A ausência de corticoterapia anterior apresentou proporção estatisticamente diferente entre os três grupos, com $p = 0,0177$.

Pulsoterapia foi iniciada pelo quadro atual em 3 dos 12 eventos de PLA (25%). Em um terço dos eventos de PLA e PN, o paciente estava em vigência de pulsoterapia.

A prevalência de alterações nos níveis de hemoglobina e global de leucócitos está pormenorizada na Tabela 1.

Tabela 1: Prevalência de alterações dos níveis de hemoglobina e global de leucócitos em relação aos diagnósticos finais

Hemoglobina e global de leucócitos	Diagnósticos finais			<i>p</i>
	PLA	PN	HAD	
Hb < 12 g/dL	6 (50%)	4 (66,67%)	3 (100%)	0,2691
Leucócitos < 5000/mm ³	4 (33,33%)	1 (16,67%)	0	0,4261
Leucócitos >11000/mm ³	0	4 (66,67%)	1 (33,33%)	0,0068

Legenda: PLA: pneumonite lúpica aguda; HAD: hemorragia alveolar difusa; PN: pneumonia infecciosa; Hb: hemoglobina.

O valor do global de leucócitos acima de 11000/mm³ apresentou proporção com diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos finais de PLA e PN.

Em todos os eventos de PLA e PN em que a VHS estava disponível, seus níveis encontraram-se aumentados, enquanto no único evento de HAD com VHS disponível, este parâmetro encontrava-se normal.

A maioria dos eventos de PLA apresentou os valores de PCR dentro da normalidade, enquanto a maior parte dos eventos de PN apresentou seus valores elevados. O valor normal de PCR apresentou proporção com diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos finais de PLA e PN.

Quanto à relação entre VHS e PCR, a maioria dos eventos de PLA obteve VHS/PCR >15, enquanto a maior parte dos eventos de PN apresentou esta relação entre 2 e 15. Em mais da metade dos eventos de HAD pelo menos um destes exames estava indisponível, impedindo o cálculo da divisão (Tabela 2).

Tabela 2: Prevalência de alterações da relação VHS/PCR em relação aos diagnósticos finais

VHS/PCR	Diagnósticos finais			p
	PLA	PN	HAD	
Não disponível	4 (33,33%)	1 (16,67%)	2 (66,67%)	0,3247
<2	0	1 (16,67%)	0	0,2691
Entre 2 e 15	2 (16,67%)	4 (66,67%)	1 (33,33%)	0,1054
> 15	6 (50%)	0	0	0,0428
Total	12	6	3	

Legenda: PLA: pneumonite lúpica aguda; HAD: hemorragia alveolar difusa; PN: pneumonia infecciosa; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa.

A prevalência das alterações de autoanticorpos e das frações C3 e C4 do complemento estão demonstradas na Tabela 3. Nenhum evento apresentou anti-La ou anti-RNP reagente.

Tabela 3: Prevalência de alterações dos níveis de anti-Ro, anti-Sm, anti-DNAs, C3 e C4 em relação aos diagnósticos finais.

Autoanticorpo	Diagnósticos finais			p
	PLA	PN	HAD	
Anti-Ro reagente	3 (25%)	0	1 (33,33%)	0,3526
Anti-DNAs reagente	1 (8,33%)	3 (50%)	1 (33,33%)	0,1351
Anti-Sm reagente	0	1 (16,67%)	0	0,2691
C3 < 88mg/dL	2 (16,67%)	3 (50%)	2 (66,67%)	0,1534
C4 <16 mg/dL	5 (41,67%)	2 (33,33%)	2 (66,67%)	0,6301

Legenda: PLA: pneumonite lúpica aguda; HAD: hemorragia alveolar difusa; PN: pneumonia infecciosa; DNAs: ácido desoxirribonucleico dupla-hélice; Sm: antígeno Smith.

4.2. PARÂMETROS TOMOGRÁFICOS

Mais da metade dos eventos evidenciou consolidação como alteração parenquimatosa, somando 12 (57,14%) das 21 TCAR. A presença de consolidações apresentou proporção com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, especialmente quando comparadas a PLA e a PN.

Vidro fosco foi observado em dois terços de todas as TCAR analisadas, enquanto acometimento intersticial foi identificado em 76,19% delas.

A prevalência das alterações parenquimatosas está detalhada na Tabela 4.

Tabela 4: Prevalência de alterações parenquimatosas em relação aos diagnósticos finais.

Alteração parenquimatosa	Diagnósticos finais			p
	PLA	PN	HAD	
Consolidação	4 (33,33%)	6 (100%)	2 (66,67%)	0,0248
Vidro fosco	8 (66,67%)	3 (50%)	3 (100%)	0,3247
Comprometimento intersticial	8 (66,67%)	5 (83,33%)	3 (100%)	0,4261

Legenda: PLA: pneumonite lúpica aguda; HAD: hemorragia alveolar difusa; PN: pneumonia infecciosa.

A distribuição dessas alterações parenquimatosas e sua relação com os diagnósticos finais de interesse estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 5: Distribuição das alterações parenquimatosas em relação aos diagnósticos finais.

Localização das alterações parenquimatosas	Diagnósticos finais			p
	PLA	PN	HAD	
Focais	4 (33,33%)	4 (66,67%)	0	0,1328
Difusas	8 (66,67%)	2 (33,33%)	3 (100%)	0,1328
Total	12	6	3	Total

Legenda: PLA: pneumonite lúpica aguda; HAD: hemorragia alveolar difusa; PN: pneumonia infecciosa.

As alterações parenquimatosas identificadas ocupavam pelo menos todo um hemitórax em 66,67% dos eventos de PLA e 100% dos eventos de HAD. Em metade dos eventos de PN, tais alterações estavam localizadas em terço inferior. Quanto à distribuição, 66,67% dos eventos de PLA, 66,67% dos eventos de PN e 66,67% dos eventos de HAD apresentaram opacidades centrais e periféricas.

Cinco eventos de PLA (41,67%) apresentaram associação entre nódulos e espessamento dos septos interlobulares, enquanto 3 (25%) evidenciaram apenas espessamento septal interlobular. Nos casos de PN, a associação entre nódulos e espessamento septal também foi achado frequente, somando 50% desses.

Em contraponto, dentre os eventos de HAD, dois terços apresentaram espessamento septal intralobular, achado que não foi descrito em nenhum dos eventos de PLA ou PN. Em todos os eventos de HAD as alterações intersticiais eram difusas. A presença de espessamento dos septos intralobulares apresentou proporção estatisticamente diferente entre a HAD e os outros grupos, com $p = 0,0013$.

Pequenos nódulos centrolobulares foram descritos em 3 (25%) dos eventos de PLA, 3 (50%) eventos de PN e 2 (66,67%) eventos de HAD. Destes, apenas dois eram ramificados (também conhecido como padrão de “árvore em brotamento”), sendo que em um o diagnóstico final dado foi PN e no outro, PLA.

Nódulos coalescentes foram identificados em 4 TCAR, sendo que em 2 delas o diagnóstico final da complicação pulmonar aguda era PLA, em um delas era PN e na outra era HAD. Pequenos nódulos perilinfáticos foram identificados em um caso de cada diagnóstico final. Nenhum exame evidenciou padrão miliar de acometimento do parênquima pulmonar.

Espessamento septal foi considerado como liso em 2 eventos de PLA (16,67%), 4 eventos de PN (66,67%) e 2 de HAD (66,67%). Em 5 eventos de PLA (41,67%) e 1 de HAD (33,33%) ele foi descrito como irregular, e em apenas um evento este parâmetro foi caracterizado como nodular. Neste último, o diagnóstico final era PLA.

Bronquiectasia ou bronquioloectasia de tração foi identificada em 6 exames, sendo 4 eventos de PLA e 2 de HAD. Estes dois eventos independentes de HAD ocorreram no mesmo paciente, o qual não tinha história de comprometimento pulmonar anterior descrita em prontuário, ou TCAR anterior demonstrando acometimento prévio do parênquima pulmonar.

Distorção arquitetural, por sua vez, foi relatada em 5 eventos de PLA e um de HAD. Faveolamento foi identificado em apenas dois exames, ambos com localização no terço inferior e diagnóstico final de PLA.

Áreas de hiperatenuação linear, também chamadas de bandas parenquimatosas foram descritas em 10 exames, representando 33,33% dos eventos de PLA, 83,33% dos eventos de PN e 33,33% dos eventos de HAD.

Alterações do tipo hipertransparência só foram encontradas nos eventos de PLA. Cinco deles apresentaram áreas de retenção gasosa, um deles acompanhado de bolhas. Dois eventos apresentaram cistos de conteúdo aéreo. Em um desses eventos, no qual a TCAR evidenciou áreas de retenção gasosa, bolhas e cistos de conteúdo aéreo, o paciente era tabagista.

Em 9 das 21 tomografias analisadas foram evidenciado linfonodos mediastinais aumentados em número, sendo que em 5 desses exames o diagnóstico final foi PLA, em 3 deles foi HAD e em apenas um deles o diagnóstico final foi PN.

Somente um exame evidenciou linfonodos mediastinais aumentados em tamanho e, neste caso, o menor eixo do maior linfonodo identificado foi 1,2cm. O diagnóstico final dado a este evento foi PLA.

Brônquios de paredes espessadas estavam presentes em 6 (28,57%) dos exames avaliados, sendo que 2 deles tiveram PLA como diagnóstico final, 3 apresentavam PN e apenas um evidenciou HAD.

Sete TCAR analisadas apresentavam derrame pleural. Destas, 2 tinham PLA como diagnóstico final, 1 era um evento de HAD e a maioria (4 exames) eram eventos de PN. Nos eventos de PLA, derrame pleural era unilateral, enquanto no único evento de HAD que apresentou derrame pleural, sua localização era bilateral. Em metade dos eventos com PN que apresentaram derrame pleural, este achado era bilateral. Apenas um exame evidenciou derrame pleural encistado e seu diagnóstico final foi PN.

A presença de derrame pleural livre apresentou diferença estatisticamente significativa na análise de proporção entre os três grupos, com $p=0,0428$. No entanto, ao se realizar a análise pareada entre os grupos, a significância se perdeu.

Em 3 eventos de PN e 1 de PLA o volume do derrame pleural foi considerado moderado. Apenas 3 TCAR evidenciaram derrame pleural com densidade acima de 20 Unidades Hounsfield (UH), 2 delas com PN e 1 com PLA.

Derrame pericárdico foi identificado em um evento de HAD, onde tinha pequena quantidade e densidade abaixo de 20UH. Um evento de PN também apresentou derrame pericárdico, porém este tinha grande quantidade e seu líquido foi considerado espesso por apresentar densidade acima de 20UH.

Em 2 eventos de PN e 1 de HAD foi observado espessamento pleural. Calcificação pleural foi relatada em apenas um exame, cujo diagnóstico final era PLA. Quatro eventos de PLA e um de HAD apresentavam aderências pleurais.

A conclusão diagnóstica final após a análise e preenchimento dos protocolos dos 21 episódios de manifestações pulmonares agudas em pacientes com LES esteve correta em 57,14% dos casos.

5.DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou uma maior prevalência do sexo feminino e da raça branca nas pacientes com complicações pulmonares agudas graves do LES.

Houve maior frequência de eventos de PLA em relação aos eventos de PN, ao contrário do habitualmente descrito na literatura.

Em contraste com o levantamento bibliográfico realizado, que retrata altos índices de mortalidade nas complicações pulmonares agudas do LES, nenhum dos pacientes acompanhados foi a óbito. Infere-se que o uso prévio e regular de corticoterapia, relatado em 66,67% de todos os eventos estudados possa ter contribuído para a menor gravidade e o melhor prognóstico dos quadros (CHATTOPADHYAY *et al*, 2015; RUANO *et al*, 2015; MARTINEZ-MARTINEZ *et al*, 2017).

Foi observado que os quadros de PN tiveram maior prevalência de alterações no exame físico do que os outros diagnósticos finais. Febre foi encontrada em 66,67% e dispneia, em metade deles. O uso regular de corticoterapia pode ter influenciado na grande proporção de pacientes com PN apresentando estas alterações, enquanto nos eventos de PLA elas não foram tão frequentemente encontradas. Isto dificulta a valorização destes achados do exame físico na diferenciação entre os diagnósticos finais.

Os pacientes com diagnóstico de LES estão sob maior risco de desenvolver outra patologia autoimune. O único outro diagnóstico autoimune verificado foi o de síndrome de Sjögren, presente em 6 dentre os 21 eventos de interesse estudados, a qual pode ser secundária à presença de LES. Portanto, este fator não foi considerado como viés de confusão.

Anemia foi identificada na maioria dos eventos, somando 13 dos 21 eventos analisados. Estava presente em 100% dos eventos de HAD, em concordância com o descrito na literatura, onde queda da hemoglobina é considerada como um dos três fatores necessários para o diagnóstico de HAD (ACEVES *et al*, 2013).

A maioria dos eventos de PN (66,67%) apresentou relato de febre e leucocitose à análise laboratorial. Leucocitose foi associada à PN com proporção estatisticamente maior do que nos outros diagnósticos finais ($p=0,0068$). Quando realizada a avaliação pareada dos diagnósticos finais, esta diferença se manteve

quando comparadas PLA e PN.

VHS encontrava-se elevada em 66,67% dos eventos de PLA e 83,33% dos eventos de PN, embasando a natureza inflamatória destas complicações. Outro parâmetro que avalia a presença de inflamação atual é a PCR, a qual estava elevada em 83,33% dos eventos de PN. Por outro lado, seus níveis encontravam-se inalterados em 83,33% dos eventos de PLA, com $p=0,0177$, demonstrando-se como parâmetro útil na diferenciação entre PLA e PN.

Alguns dos achados que auxiliam na diferenciação entre PLA e infecção oportunista são os níveis de VHS e PCR. Comumente, pacientes em atividade lúpica apresentam elevação dos níveis de VHS, porém PCR com elevação relativamente modesta na ausência de infecção (LITTLEJOHN *et al*, 2018).

Níveis aumentados de PCR e especialmente um PCR ultrasensível $>5-6$ mg/dL podem ser usados como preditores da presença de infecção. A relação VHS/PCR também pode ser usada e, geralmente, uma razão <2 sugere a presença de infecção, enquanto razões > 15 sugerem exacerbação da doença, favorecendo o diagnóstico de PLA (LITTLEJOHN *et al*, 2018).

Apenas um evento de PN (16,67%) apresentou a relação VHS/PCR < 2 , mas todos os eventos de PN foram < 15 , enquanto 50% dos eventos de PLA tiveram VHS/PCR > 15 . Cabe ressaltar que em 33,33% dos eventos de PLA ao menos um dos exames estava indisponível, impedindo a realização do cálculo.

Já existem estudos que buscam correlacionar a PLA à presença de anti-Ro e anti-DNds, a fim de facilitar sua diferenciação das outras manifestações pleuropulmonares agudas. Tal hipótese se fundamenta na reação cruzada entre o anti-Ro e alguns epítomos de superfície celular dos alvéolos pulmonares (AGGARWAL *et al.*, 2016; BALDI *et al*, 2013).

No entanto, o anti-DNds era não reagente em 58,33% dos eventos de PLA. Não houve maior prevalência de anti-DNds reagente nos eventos de HAD, em contraste com o descrito na literatura (GAO *et al*, 2016; BALDI *et al*, 2013, VIRDI *et al*, 2012).

Hipocomplementenemia à custa da fração C3 ou C4 foi encontrada em 66,67% dos eventos de HAD. Queda do nível da fração C4 do complemento foi relativamente comum nos eventos de PLA, somando 41,67% deles. Este achado

está em conformidade com o exposto na literatura estudada. (GAO *et al*, 2016; BALDI *et al*, 2013 e VIRDI *et al*, 2012).

Entretanto, no presente estudo, não foi possível associar a presença de autoanticorpos ou frações do complemento a qualquer um dos diagnósticos finais com significância estatística.

Quanto à PLA, conforme descrito na literatura, seu acometimento é tipicamente bilateral, predominando em terços inferiores, apresentando caracteristicamente atenuação em vidro fosco, consolidações e, mais raramente, faveolamento ou nódulos de distribuição miliar e randômica (MAYBERRY *et al*, 2000 e TOYODA *et al*, 2016).

Em conformidade, nos 12 eventos de PLA estudados observaram-se opacidades parenquimatosas difusas, localizadas tanto no terço superior, quanto médio e inferior em mais da metade dos casos (66,67%), onde sua distribuição era central e periférica. Somente a predominância nos terços inferiores não foi observada. Foi encontrado comprometimento isolado do terço inferior somente em 8,33% destes eventos.

A maior parte dos eventos de PLA apresentou atenuação em vidro fosco (66,67%).

Nenhum evento de PLA demonstrou nódulos de distribuição miliar ou randômica, mas em dois dos 12 eventos com esse diagnóstico final foi descrita a presença de faveolamento. Em 4 havia bronquiectasias ou bronquioloectasias de tração e 5 apresentavam sinais de distorção arquitetural. Estes achados mostram que em um terço dos eventos de PLA havia pelo menos um sinal de fibrose pulmonar.

Três dos 4 pacientes que apresentaram mais de uma complicação pulmonar aguda grave relacionada ao LES tiveram inicialmente um quadro de PLA, seguido por um ou dois eventos posteriores de PLA. Este fato associado à presença de alterações cicatriciais num número considerável de TCAR com este diagnóstico final poderia sugerir a PLA como fator de risco para o desenvolvimento de novas complicações pulmonares agudas graves, especialmente novos episódios de PLA.

Cabe ressaltar, também, que alterações do tipo hipertransparência só foram descritas na PLA dentre as 3 complicações pulmonares agudas graves. Tabagismo

prévio foi relatado em 2 eventos de PLA, embora apenas em um deles tenham sido encontradas alterações do tipo hipertransparência.

Além disso, o número de relatos de tabagismo prévio é inferior ao número de TCAR com alterações do tipo hipertransparência, presentes em 7 dos 12 eventos de PLA, somando 58,33%. Não foi encontrado relato na literatura de associação entre alterações do tipo hipertransparência e a presença de PLA, a não ser pelos cistos de faveolamento, apresentação rara desta complicação.

Sobre a HAD, os achados na TCAR são caracterizados como atenuação em vidro fosco, espessamento septal e consolidações alveolares bilaterais e difusamente distribuídas, com surgimento rápido, podendo também apresentar distribuição central, peri-hilar ou bibasal (VIRDI *et al*, 2012; SINGLA *et al*, 2016; MARTINEZ-MARTINEZ *et al*, 2017 e SANTOS-OCAMPO *et al*, 2000).

Em concordância com a revisão bibliográfica realizada, todos os casos de HAD apresentaram atenuação de vidro fosco à TCAR, enquanto dois terços evidenciaram consolidações. Todos os eventos de HAD com consolidações tinham localização nos terços superior, médio e inferior, com acometimento difuso.

Todos os eventos de HAD apresentavam algum tipo de espessamento septal, inter ou intralobular. O padrão de distribuição do espessamento septal foi considerado difuso em todos os casos de HAD, à semelhança da descrição na literatura. Nenhum outro diagnóstico final apresentou descrição de espessamento septal intralobular, que ocorreu em 2 dos 3 eventos de HAD, com proporção estatisticamente significativa na diferenciação entre HAD e os outros diagnósticos finais.

A respeito das pneumonias infecciosas, seus achados de imagem variam bastante a depender do *status* imunológico do hospedeiro e da virulência do agente etiológico, podendo variar desde consolidações com broncogramas aéreos de permeio, de distribuição lobar ou segmentar; até infiltrados alveolares com distribuição difusa (SUN e KAPLAN, 2001).

Os seis eventos estudados de PN apresentaram consolidações à TCAR e metade deles tinha também atenuação em vidro fosco. A localização mais prevalente das opacidades foi nos terços inferiores dos pulmões, e sua distribuição era central e periférica em 4 casos. Destaca-se que as opacidades focais foram mais frequentemente encontradas na PN do que nos outros diagnósticos finais.

Consolidações foram mais frequentemente encontradas na PN do que na PLA, com $p=0,0248$, apresentando diferença estatisticamente significativa quando comparadas as proporções entre estes dois grupos. É provável que esta diferença em relação aos achados da literatura esteja relacionada ao tratamento regular dos pacientes com corticóide.

Alterações intersticiais foram relatadas em 83,33% dos eventos de PN, sobre as quais é importante ressaltar a presença de espessamento septal interlobular do tipo liso em 66,67% dos mesmos. Entretanto, estas alterações eram discretas na maioria dos casos.

O comprometimento focal ou discreto pela PN pode sugerir dois cenários: bom *status* imune do hospedeiro ou baixa virulência do patógeno responsável. Tendo em vista que 100% dos pacientes com PN estavam em uso regular de corticoterapia e, portanto, imunossupressos, acredita-se que o patógeno responsável pela infecção tenha sido de baixa agressividade na maioria dos casos.

Derrame pleural foi mais consistentemente relatado na PN do que nos outros diagnósticos finais, sendo de volume moderado em 50% dos casos. Um terço dos eventos de PN apresentou derrame pleural espesso, com densidade acima de 20UH.

Dentre os exames de PN onde foi evidenciado derrame pleural, metade era unilateral e a outra metade, bilateral. Portanto, acredita-se que a lateralidade da efusão pleural não auxilie na sugestão desta complicação pulmonar. Houve apenas um relato de derrame pleural encistado e, neste caso, o diagnóstico final foi PN.

A proporção de eventos de HAD nos quais o paciente não estava em uso de corticoterapia anterior foi maior do que nos outros grupos, com diferença estatisticamente significativa. No entanto, quando testados os grupos dois a dois, a significância se perdeu. Esta pode ser uma consequência da amostra pequena de pacientes.

Este fato também ocorreu na proporção de derrame pleural livre na PN, síndrome de Sjögren e relação VHS/PCR acima de 15, estes dois últimos mais frequentemente encontrados na PLA.

Além da amostra relativamente pequena decorrente da raridade destes quadros graves, a principal limitação do presente estudo foi a definição do

diagnóstico final das complicações pulmonares agudas pelo padrão-ouro. Em apenas um dos eventos (4,76%) o paciente foi submetido à broncoscopia com lavado broncoalveolar para diagnóstico do quadro clínico. A maior parte dos diagnósticos de PLA, PN e HAD foi definida de acordo com a avaliação do médico assistente após o tratamento ou desfecho da manifestação pulmonar aguda conforme registro em prontuário eletrônico. Este aspecto diminui a especificidade do estudo na caracterização das complicações pulmonares agudas graves do LES.

6.CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

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

A análise dos dados permitiu as seguintes conclusões:

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

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

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

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

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

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

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1: PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS DOS EXAMES TOMOGRÁFICOS

NOME:

RG:

DATA DO EXAME:

Exame realizado com cortes finos de _____ mm de espessura por _____ mm de incremento (Alta resolução) sem a injeção de contraste endovenoso () e após contraste endovenoso().

Decúbito: () ventral () dorsal. Aparelho:

Injeção de contraste EV: () SIM () NÃO

MEDIASTINO:

Linfonodos aumentados: - número ()

- tamanho: (), maior com: _____ mm no menor diâmetro axial.

- calcificados: () SIM () NÃO

Cadeias linfonodais acometidas:

Gordura mediastinal: borrada () Local e padrão:

Traquéia e brônquios: () NORMAIS

Estenose ()

Bronquiectasia ()

Brônquios de paredes espessadas ()

Impactação mucóide ()

Dilatação brônquica dentro da consolidação ()

PULMÕES:

Parênquima: - consolidação () - vidro foco () - intersticial ()

- Consolidação de padrão granulado: () SIM () NÃO

- densidade pré-C da área mais densa de consolidação (j. mediastino): _____

- densidade pós-C nesta mesma área (j. mediastino): _____

Local das alterações parenquimatosas/ opacidades:

ACOMETIMENTO FOCAL ()

ACOMETIMENTO FOCAL, PORÉM BILATERAL E SIMÉTRICO ()

ACOMETIMENTO DIFUSO ()

TERÇO SUPERIOR () TERÇO MÉDIO () TERÇO INFERIOR () CENTRAL ()

PERIFERIA ()

Intersticial:

Pequenos nódulos centrolobulares () Coalescentes ()

Nódulos centrolobulares ramificados/Árvore em brotamento ()

Pequenos nódulos perilinfáticos ()

Pequenos nódulos randomizados / Padrão miliar ()
Espessamento de septos interlobulares (): regular() irregular()
Liso ()
Nodular ()

Bronquioloectasias de tração ()

Bronquioloectasias discretas no interior do vidro fosco/opacidade alveolar ()

Áreas de hiperatenuação linear irregulares/Bandas parenquimatosas ()

Distorção arquitetural ()

As alterações acima descritas são:

Discretas e focais ()

Difusas ()

Nódulos pulmonares maiores/não intersticiais (com mais de 10 mm) ():

Nº:

Calcificação em algum destes nódulos () Nº de calcificados:

Local:

- alterações de hipertransparência: ()SIM ()NÃO

Cistos de faveolamento ()

Áreas de retenção gasosa ou enfema ()

Bolhas de enfisema ()

Cavernas ou Escavação dentro da consolidação ()

Local:

PLEURA:

Derrame (): Unilateral () Bilateral () Livre () Encistado ()

Pequeno () Moderado () Grande ()

Líquido espesso (densidade ≥ 20) ()

Espessamento ()

Calcificações ()

Aderências pleurais ()

Derrame pericárdico ()

quantidade e presença ou não de líquido espesso:

Pequeno () Moderado () Grande ()

Líquido espesso (densidade ≥ 20) ()

PAREDE

Linfadenopatia ()

Axilar ()

Supra ou infraclavicular ()

Outras ()

Calcificações ()

Borramento do Tecido celular subcutâneo () ou outras alterações das partes moles ():

OUTRAS ALTERAÇÕES NÃO RELACIONADAS

Coração:

Pulmões:

QUADRO MAIS COMPATÍVEL COM:

- PNEUMONITE LÚPICA ()

- PNEUMONIA ()
- HEMORRAGIA ALVEOLAR ()

ADENDO:

2ªHIPÓTESE MUITO IMPORTANTE: _____