Claudine Sarmento da Veiga

**Avaliação pulmonar funcional, tomográfica e de
escores de gravidade de crianças e adolescentes
com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Veiga, Claudine Sarmiento da

Avaliação pulmonar funcional, tomográfica e de escores de gravidade de crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) / Claudine Sarmiento da Veiga. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Joaquim Carlos Rodrigues.

Descritores: 1.Lupus eritematoso sistêmico 2.Doenças pulmonares intersticiais
3.Testes de função respiratória 4.Espirometria 5.Pletismografia 6.Tomografia
computadorizada por raios X 7.Teste de esforço 8.Qualidade de vida 9.Hospitalização

USP/FM/DBD-058/15

Dedicatória

Aos meus pais Elianeth e Paulo Airton (*in memoriam*) e em especial a minha avó Sirley (*in memoriam*) que sempre acreditou e trabalhou para que tivéssemos um futuro melhor.

Ao meu querido esposo Victor pelo amor, confiança e apoio em tudo que faço.

Ao meu filho David, que me ensina uma forma única de amor.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues, pela idealização e orientação deste estudo, por acreditar e me apoiar nesta trajetória e acima de tudo pelo excelente exemplo como profissional: pediatra, pneumologista infantil e professor.

Ao Prof. Dr Clóvis Artur Almeida da Silva pelo incentivo, carinho e contribuições valiosas ao estudo. Por permitir e incentivar o estreitamento dos laços entre as unidades.

Ao Prof. Dr. Claudio Leone pelas discussões, análise estatística e sugestões oportunas que contribuíram para melhoria deste trabalho.

À Dra Fabíola Villac Adde pela disponibilidade e sugestões pertinentes que contribuíram enormemente para a finalização deste estudo.

À Dra Cleyde Myriam Aversa Nakaie pela amizade, carinho, conhecimento e sugestões oportunas.

Aos professores e amigos da Pneumologia Infantil: Dr Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, Dra Joselina Magalhães Andrade Cardieri, Dra Marina Buarque de Almeida, Dra Silvia Tomikawa e Dr Fábio Muchão pelos exemplos, contribuições e incentivo permanente a pesquisa.

Ao colega e amigo Douglas da Silva Coutinho pela colaboração e incentivo em várias etapas do caminho.

Aos amigos da Reumatologia Infantil: Dra Lucia Maria de Arruda, Dra Adriana Maluf Elias Sallum, Dra Nádia Emi Aikawa e Dra Kátia Tomie Kozu que sempre estiveram presentes, auxiliaram no recrutamento dos pacientes e estiveram disponíveis para esclarecer qualquer dúvida.

Ao Dr Luiz Antonio Nunes Oliveira, à Dra Andrea Langone Ferme e em especial à Dra Lisa Suzuki pelas análises tomográficas e valiosas contribuições.

À fisioterapeuta Maristela Trevisan da Cunha pelo empenho e ajuda na realização dos testes da caminhada.

À Maria Inês Lopes, Vanessa de Araújo Lopes e Claudia Maria Xavier Almeida técnicas do Laboratório de Função Pulmonar do Instituto da Criança do HC – FMUSP pela disponibilidade, eficiência e dedicação com que realizaram os testes funcionais.

À amiga e nutricionista Lenycia Neri, pela presença, carinho e sugestões.

À bibliotecária Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa pela alegria, disponibilidade e eficiência inacabáveis.

Aos queridos pacientes e seus familiares que não hesitaram em participar do estudo, o meu respeito e minha gratidão.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP USP), berço da minha formação acadêmica.

Ao Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr – HC FMUSP), pela minha formação em Pediatria e em Pneumologia Infantil.

“Como queres que eu não pergunte se tudo se faz pergunta”

Hilda Hilst

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Considerações iniciais	2
1.2 Escores de avaliação da gravidade no LESJ.....	4
1.2.1 Avaliação da atividade da doença.....	4
1.2.2 Avaliação do dano cumulativo.....	5
1.2.3 Avaliação da habilidade funcional e independência.....	6
1.2.4 Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS).....	6
1.3 Doença pulmonar no LESJ.....	7
1.4 Avaliação pulmonar no LESJ	10
1.4.1 Provas de função pulmonar.....	10
1.4.2 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax.....	11
1.4.3 Teste da caminhada de 6 minutos (TC6M).....	11
1.5 Justificativa do Estudo.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
3. MÉTODOS.....	15
3.1 Casuística.....	16
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	16
3.3 Delineamento do estudo.....	17
3.4 Testes de Função Pulmonar.....	17

3.5 Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) de tórax.....	19
3.7 Análise estatística.....	20
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSSÃO.....	30
6. CONCLUSÕES.....	38
7. ANEXOS.....	40
8. REFERÊNCIAS.....	58

Lista de abreviaturas e siglas

ACR - American College of Rheumatology

anti-dsDNA - anticorpo anti-DNA de dupla hélice

anti-Smith - anti-Smith

ATS - American Thoracic Society

CHAQ - Childhood Health Assessment Questionnaire

CPT – Capacidade pulmonar total

CV – Capacidade vital

CVF – Capacidade vital forçada

DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono

FAN – Fator antinuclear

FC – frequência cardíaca

FEF_{25-75%} - Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital

FR – frequência respiratória

HC FMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ICr HC FMUSP – Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IMC – Índice de massa corpórea

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

LESJ – Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

PedsQLTM – Pediatric Quality of Life InventoryTM version 4.0 Generic Core Scales

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

Raw - Resistência das vias aéreas

RX – radiografia simples

sGaw - Condutância específica das vias aéreas

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index revisado em 2.000

SLICC/ACR-DI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index

SpO₂ – Saturação periférica de oxigênio

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CV – Razão entre o Volume expiratório forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital

TC – Tomografia computadorizada

TC6M – teste da caminhada de 6 minutos

TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução

VR – Volume residual

VR/CPT – Razão entre o volume residual e capacidade pulmonar total

z-TC6M – Escore z do teste de caminhada de 6 minutos

z- IMC – Escore z do índice de IMC

Lista de Símbolos

m: metros

min: minutos

n: números de casos

% - porcentagem

%pred – porcentagem do predito

> - maior

< - menor

$\geq$ - maior ou igual

$\leq$ - menor ou igual

$\pm$ - mais ou menos

♀ - sexo feminino

♂ - sexo masculino

Lista de quadros

Quadro 1 - Critérios para classificação do lúpus eritematoso sistêmico do Colégio Americano de Reumatologia.....	3
--	---

Lista de tabelas

Tabela 1 – Achados de provas de função pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).....	10
Tabela. 2 - Dados demográficos, clínicos, características laboratoriais, atividade da doença, dano permanente e tratamento de 40 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).....	23
Tabela 3 – Resultados dos testes espirométricos e pletismográficos (n=40), DLCO (n=36) e do z-TC6M (n=28) em pacientes com LESJ. Valores em percentual do predito, segundo as equações de Polgar e Promadhat e Polgar e Weng.....	24
Tabela 4 – Alterações espirométricas (n=40) e da DLCO (n=36) nos pacientes com LESJ, segundo critérios e classificação da gravidade da ATS. Alterações pletismográficas, segundo critérios de Stocks & Quanjer para CPT, VR e VR/CPT, sendo os limites correspondentes ao intervalo de confiança de 95%. Valores em porcentagem do predito segundo as equações de Polgar e Promadhat e Polgar e Weng.....	25
Tabela 5 – Distribuição das alterações encontradas na tomografia de tórax em relação ao compartimento acometido em 22 pacientes com LESJ, que apresentaram exame alterado.....	25
Tabela 6. Comparação entre pacientes que internaram e pacientes que não internaram por complicações decorrentes do LESJ.....	26

Lista de gráficos

Gráfico1 – Correlação entre Escore tomográfico e VEF_1/CV (n=30).....	28
Gráfico 2 – Correlação entre Escore tomográfico e $VEF_1\%$ (n=30).....	29
Gráfico 3 – Correlação entre Escore tomográfico e $FEF_{25-75\%}$ (n=30).....	29
Gráfico 4 – Correlação entre Escore tomográfico e Raw (n=30).....	30
Gráfico 5 – Correlação entre DLCO e tempo de doença (n=40).....	30

Resumo

Veiga CS. *Avaliação pulmonar funcional, tomográfica e de escores de gravidade de crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Alterações pulmonares podem ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e estar relacionadas com a morbidade e mortalidade. Os objetivos deste estudo foram analisar a função pulmonar de pacientes com LESJ e identificar possíveis correlações com escore da tomografia de alta resolução (TCAR) do tórax, escore de atividade da doença, dano cumulativo da doença e qualidade de vida dos pacientes.

Métodos: Quarenta pacientes com LESJ, de 7,4 a 17,9 anos (mediana: 14,1 anos), foram submetidos a espirometria e pletismografia. Difusão de monóxido de carbono (DLCO), TCAR do tórax, teste da caminhada de 6 minutos (TC6M), atividade da doença, dano cumulativo da doença e qualidade de vida também foram avaliados.

Resultados: Alterações subclínicas foram observadas em 19/40 (47,5%) pacientes com LESJ na espirometria/DLCO. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁%) foi o parâmetro mais afetado (30%). A TCAR de tórax estava alterada em 22/30 (73,3%) pacientes, sendo alterações mínimas em 43%. Sinais de envolvimento de vias aéreas foram observados em 50% dos casos. Doze pacientes (30%) foram hospitalizados por complicações pulmonares decorrentes do LESJ, com alta hospitalar há pelo menos 11 meses antes do início do estudo (mediana da alta: 2,1 anos). Capacidade pulmonar total (CPT%), capacidade vital (CV%), capacidade vital forçada (CVF%) e VEF₁% foram menores no grupo que foi hospitalizado quando comparado com o grupo sem hospitalização por complicações pulmonares ($p<0,05$). Houve correlação entre o escore da TCAR com VEF₁/VC ($r=-0.63$; $p=0.0002$), VEF₁ ($r=-0.54$; $p=0.018$), FEF_{25-75%} ($r=-0.67$; $p<0.0001$) e resistência das vias aéreas

($r=+0.49$; $p=0.0056$). A DLCO apresentou correlação com o tempo de doença ($r=+0.4$; $p=0.01$).

Conclusão: Aproximadamente metade dos pacientes com LESJ apresentaram alterações funcionais significativas independentemente da atividade da doença e do dano cumulativo. Alterações de vias aéreas foram predominantes, especialmente na TCAR. A correlação positiva entre a DLCO e duração da doença provavelmente está relacionada com a melhora decorrente do tratamento. Complicações pulmonares decorrentes do LESJ podem determinar dano funcional.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; Doenças pulmonares intersticiais; Testes de função pulmonar; Espirometria; Pletismografia; Tomografia computadorizada por raioX; Teste de esforço; Qualidade de vida; Hospitalização.

Summary

Veiga CS. Assessment of pulmonary function, tomographic findings, and severity scores in children and adolescents with childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introduction: Pulmonary abnormalities can occur in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) and can affect both morbidity and mortality. The aims of this study were to analyze the pulmonary function of cSLE patients and to identify possible correlations with the high-resolution computed chest tomography (HRCT) score, disease activity, disease cumulative damage and the participants' quality of life.

Methods: Forty cSLE patients, median age: 14.1 years (range: 7.4–17.9), underwent spirometry and plethysmography. Carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), HRCT, 6-minute walk test (6MWT), disease activity, disease cumulative damage and quality of life were assessed.

Results: Subclinical abnormalities were evident in 19/40 (47,5%) cSLE patients according to spirometry/DLCO. Forced expired volume in one second (FEV₁%) was the parameter most affected (30%). The HRCT showed some abnormality in 22/30 patients (73,3%), which were minimal in 43%. Signs of airway affection were found in 50%. Twelve patients (30%) were hospitalized due to cSLE-related pulmonary complications, at least 11 month before the study began (median discharge: 2.1years earlier). Total lung capacity (TLC%), vital capacity (VC%), forced vital capacity (FVC%), and FEV₁% were lower in the group with hospitalization ($p<0.05$). The HRCT-score was correlated with FEV₁/VC ($r=-0.63$; $p=0.0002$), FEV₁ ($r=-0.54$; $p=0.018$), FEF_{25-75%} ($r=-0.67$; $p<0.0001$), and resistance ($r=+0.49$; $p=0.0056$). DLCO was correlated with disease duration ($r=+0.4$; $p=0.015$).

Conclusions: Almost half of patients with cSLE exhibited significant functional abnormalities, regardless of the disease activity and disease cumulative damage. Airway abnormalities were predominant, especially in the HRCT. The

positive correlation between DLCO and duration of disease is most likely related to improvement resulting from treatment. The cSLE-related pulmonary complications can determine functional damage.

Descriptors: Lupus erythematosus, systemic; Lung diseases, interstitial; Respiratory function tests; Spirometry; Plethysmography; Tomography, X-ray computed; Exercise test; Quality of life; Hospitalization.

1.Introdução

1.1 Considerações iniciais

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, multissistêmica, que se caracteriza pela presença de autoanticorpos circulantes, incluindo anticorpo anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm) e antifosfolípides. A patogênese ainda é incerta, mas além da predisposição genética, fatores ambientais, infecciosos e hormonais são aspectos relevantes no surgimento da doença. No LES podemos observar uma cascata de eventos interligados que se caracteriza pela desregulação da resposta imune e perda da tolerância imunológica, produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, resposta inflamatória exacerbada com dano tecidual e progressiva perda funcional de diferentes órgãos (1, 2).

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é a denominação do lúpus que se inicia antes dos 18 anos de idade e acomete de 10% a 20% de todos os pacientes com LES (3). A incidência do LESJ varia amplamente nos estudos de 0,36 a 30 por 100.000. Parte desta variação pode ser explicada pela etnia estudada, sendo mais comum entre os negros e asiáticos e menos entre os brancos e também devido à ampla variação do limite superior da faixa etária “juvenil”, que vai dos 16 aos 21 anos (4-7). O predomínio do sexo feminino já se inicia na faixa pediátrica na proporção 2:1 e tende a aumentar com a idade, chegando a 9:1 nos adultos (3,6). A mediana de idade ao diagnóstico no LESJ é de 11-12 anos, sendo rara em menores de 8 anos (3, 8, 9).

O diagnóstico do LESJ é baseado na combinação de aspectos clínicos e laboratoriais, assim como nos adultos. Como a doença é multissistêmica, com ampla variação de formas e intensidade de apresentação, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR - American College of Rheumatology) estabeleceu um sistema de classificação do LES com 11 critérios - Quadro 1 (10, 11). Este sistema foi desenvolvido e validado para adultos permitindo a comparação entre diferentes populações, o que viabiliza as pesquisas. De acordo com o ACR o paciente será classificado como LES ao apresentar 4 dos 11 critérios (Quadro 1). A classificação foi desenvolvida e validada para adultos, mas tem sido amplamente utilizada para auxiliar no diagnóstico do LESJ. Não é obrigatório o preenchimento simultâneo dos critérios para o diagnóstico,

entretanto a maioria dos pacientes apresenta pelo menos 4 desses critérios ao diagnóstico da doença (11).

Quadro 1 - Critérios para classificação do lúpus eritematoso sistêmico do Colégio Americano de Reumatologia (10).

1. Eritema malar
2. Lúpus discoide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras de mucosa nasal ou oral
5. Artrite não erosiva
6. Serosites (pleura ou pericárdio)
7. Alterações renais (proteinúria superior a 500 mg/dia e/ou cilindrúria)
8. Alterações neurológicas (convulsão e/ou psicose)
9. Alterações hematológicas [anemia hemolítica e/ou leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) e/ou linfopenia ($<1.500/\text{mm}^3$) e/ou plaquetopenia ($<100.000/\text{mm}^3$)]
10. Alterações imunológicas [presença de anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina IgM ou IgG e/ou anticoagulante lúpico e/ou reações sorológicas falsamente positivas para sífilis) e/ou anticorpo anti-DNA e/ou anticorpo anti-Sm]
11. Fator antinuclear (FAN) positivo

Embora os critérios de classificação sejam os mesmos, há diferentes aspectos entre a apresentação do LES nos adultos e nas crianças. O LESJ apresenta maior atividade da doença; uso de imunossupressores com maior frequência e por tempo mais prolongado e maior frequência de envolvimento renal quando comparado com o LES (3, 6).

O prognóstico tem melhorado significativamente, com sobrevida maior que 90% em 5 anos, nos países desenvolvidos. Essa melhora pode ser atribuída ao diagnóstico precoce, melhora da terapêutica e consequentemente melhor controle da doença. Todavia nos países emergentes, as taxas de sobrevida são consideravelmente menores, especialmente devido ao atraso no

diagnóstico, limitado acesso a serviços especializados e dificuldade para obtenção de novas terapêuticas (3, 6, 8, 12).

1.2 Escores de avaliação da gravidade no LESJ

Diante da variedade de apresentação e curso do LES, foram elaborados vários sistemas de categorização por meio de quantificação (escores) que possibilitam avaliação sistematizada do paciente além de direcionar a terapêutica e o seguimento. Alguns destes escores foram validados para o LESJ e tem sido amplamente utilizados tanto na prática diária, como nos estudos.

1.2.1 Avaliação da atividade da doença

O controle da atividade inflamatória da doença é um dos pilares do tratamento do LES. A atividade persistentemente elevada está associada a danos irreversíveis e aumento da mortalidade tanto no LESJ quanto no LES (6, 13). Assim a mensuração da atividade realizada regularmente é de extrema importância e irá guiar a terapêutica. O Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) foi um escore criado e validado para avaliação da atividade no LES. Publicado inicialmente em 1992 e revisado em 2000 (SLEDAI-2K) (14) é utilizado regularmente no seguimento clínico e em estudos no LESJ (11, 15). O escore avalia 24 parâmetros, clínicos e laboratoriais, considerando-se o órgão acometido nos últimos 10 dias. Pontuação maior que 4 indica atividade leve, de 6-10 moderada atividade, alta de 11-19 e muito alta um escore maior que 20. A remissão é definida como SLEDAI igual a 0 (15, 16).

Hiraki *et al.* (17) realizaram um estudo longitudinal no qual acompanharam 256 pacientes com LESJ, a média do SLEDAI ao diagnóstico foi 13, sendo mais elevado nos pacientes que apresentaram envolvimento renal e do sistema nervoso central. Entretanto este grupo foi o que apresentou diminuição mais acentuada do SLEDAI após 6 meses de tratamento (média de 18,2 para 1,9). Pacientes que desenvolveram doença renal ou do sistema

nervoso central no curso da doença, já apresentavam a média SLEDAI maior quando comparada com o grupo que não desenvolveu estas complicações.

1.2.2 Avaliação do dano cumulativo

Com a melhora da sobrevida, tanto no LES quanto no LESJ, e consequentemente maior tempo de doença, os pacientes apresentarão mais complicações decorrentes da doença e/ou tratamento, além de comorbidades. O Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI) (18) foi um escore desenvolvido e validado para avaliar danos permanentes no LES e tem sido utilizado em vários estudos no LESJ (13, 19, 20). São 12 sistemas que englobam 41 afecções relacionadas ao LES, independentes da causa e que podem ser decorrente da atividade da doença, do tratamento ou outras comorbidades como diabetes e câncer. Para ser pontuado o item deve persistir continuamente por 6 meses ou ser uma afecção indicativa de dano permanente como o acidente vascular cerebral. A pontuação máxima é 47, mas raramente os pacientes pontuam mais que 12 (15).

Dessa forma, o SLICC/ACR-DI é uma importante ferramenta que monitora durante o curso da doença, danos permanentes causados pela atividade inflamatória, efeitos colaterais das medicações e comorbidades (15). Pontuação precoce está relacionada à pior prognóstico e aumento do risco de morte (15, 16). Pontuação elevada também afeta significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (20).

Alguns autores tem proposto a criação de outro escore para faixa pediátrica, uma vez que acometimentos como fibrose pulmonar ou infarto do miocárdio são raramente vistos nesta faixa etária, enquanto que atraso no crescimento e da puberdade são aspectos importantes nesses pacientes e que deveriam ser considerados, apesar de não se adequarem a definição inicial de “dano permanente” (15, 21).

Hiraki *et al.* (17) estudaram uma coorte de 256 pacientes com LESJ (mesmo estudo citado acima) e avaliaram também o SLICC/ACR-DI. Após 6 meses, 4 pacientes apresentaram pontuação no SLICC/ACR-DI e após média

de 3,5 anos, 34% apresentaram pelo menos 1 ponto neste escore. A complicação mais comum foi catarata (19%), seguida da necrose avascular (10%). Pacientes com doença renal foram os que apresentaram maior pontuação quando comparado com o grupo sem doença renal.

1.2.3 Avaliação da habilidade funcional e independência

O Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) é uma ferramenta que avalia a habilidade funcional e independência nas atividades diárias de crianças e adolescentes. Foi adaptado do Health Assessment Questionnaire (HAQ) utilizado para os adultos, validado para o Português e adaptado para uso no Brasil (22, 23).

O CHAQ tem sido amplamente utilizado para avaliar funcionalmente os pacientes em seguimento na Reumatologia. A perda funcional no LES pode ser decorrente da própria doença ou do tratamento prolongado, particularmente pelo uso de glicocorticoides. Nas crianças/adolescente com LESJ esta perda funcional pode ser devido à necrose avascular das articulações ou osteoporose grave com fraturas. Zero como pontuação indica que não há limitação física enquanto que 3 indica limitação grave (24).

1.2.4 Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)

A definição de qualidade de vida é complexa e tem gerado ampla discussão na literatura. Segundo a OMS:

“Qualidade de vida é definida como a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida considerando o contexto cultural e o sistema de valores em que vive. Diz respeito a suas metas, anseios, normas e preocupações. É um conceito extenso e complexo que engloba a saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, crenças pessoais e a relação com os aspectos importantes que o envolvem” (25).

Doenças crônicas, como o LES, de evolução incerta, com tratamentos prolongados e trabalhosos e inúmeras complicações possíveis, afeta não apenas o organismo do indivíduo, como também sua vida como um todo. Um dos objetivos da avaliação da QVRS é tentar mensurar o impacto da doença e/ou do tratamento na vida do paciente tanto funcional como emocional e socialmente (16, 26, 27). Vários questionários têm sido desenvolvidos e validados, alguns avaliam o paciente de uma forma geral, enquanto outros abordam questões específicas das doenças (28). O Pediatric Quality of Life InventoryTM4.0 (PedsQLTM4.0) avalia a qualidade de vida de crianças/adolescentes com ou sem doenças crônicas, de forma genérica (29-32). Inclui uma autoavaliação para a criança/adolescente e uma avaliação para os pais, sobre a criança/adolescente (30). Os questionários incluem problemas em 4 domínios multidimensionais: capacidade física, aspectos emocionais, aspectos sociais e atividades escolares, referentes ao último mês. A soma do total de escore varia de 0 a 100 e um escore maior indica melhor avaliação de QVRS. Esta ferramenta foi traduzida, adaptada e validada para vários países, incluindo o Brasil (33).

Na literatura, trabalhos que utilizaram o PedsQLTM 4.0, mostram que no LESJ a qualidade de vida está diminuída quando comparada com crianças sem doenças crônicas e que esta diminuição pode ou não estar diretamente relacionada com a doença (20, 33,34).

1.3 Doença pulmonar no LESJ

O envolvimento pulmonar é extremamente variável no LESJ e pode acometer até 80% dos pacientes, dependendo da metodologia utilizada na avaliação (35-37). Pleura, parênquima pulmonar, vias aéreas, vasculatura pulmonar e os músculos respiratórios podem ser afetados diretamente por atividade da doença ou em decorrência do uso de drogas, repercussão em outros órgãos ou devido à infecção (38). As formas de acometimento são variadas, com diversos graus de gravidade e podem evoluir com sequelas pulmonares (39). Em geral, o envolvimento pulmonar ocorre de forma insidiosa,

com sintomatologia inespecífica ou ausente, frequentemente sem correlação com a clínica ou exames de imagens. Em raros casos, porém, o acometimento pulmonar é agudo, grave e constitui o quadro inicial do LESJ, com elevado risco de morte, como ocorre na hemorragia pulmonar aguda (38, 40, 41).

Pleurite, com ou sem derrame pleural, é o acometimento intratorácico mais observado tanto no LES, quanto no LESJ e um dos critérios para classificação do LES do ACR (10). Ocorre em cerca de 30% dos pacientes com LESJ, em algum momento do curso da doença (9). Geralmente o derrame pleural é pequeno e quando mais volumoso pode ser secundário a outras causas como envolvimento renal, cardíaco ou devido a infecção.

Pneumonite lúpica está relacionada à atividade da doença. É rara em adultos e mais rara ainda em crianças, todavia pode ser a apresentação inicial do LESJ. O início dos sintomas é abrupto e ao RX observam-se infiltrados intersticiais e alveolares, predominantemente basais, associados a derrame pleural em 50% dos casos. O diagnóstico é complexo, pois o quadro é inespecífico e outras causas de infiltrado pulmonar devem ser excluídas, especialmente pneumonia e embolia pulmonar (40, 42). Muitas vezes, a hipótese diagnóstica de pneumonite só é feita quando não há resposta aos antibióticos e nenhum agente etiológico tenha sido identificado. O diagnóstico é confirmado, com a melhora do quadro após introdução ou ampliação da terapêutica imunossupressora (39, 43).

A Síndrome do pulmão encolhido (Shrinking lung) também é rara em crianças e adolescentes. Cursa com dispneia progressiva, taquipneia e dor pleurítica. Ao RX observa-se acentuada diminuição do volume pulmonar e elevação das cúpulas diafragmáticas, sem alteração do parênquima pulmonar. A etiologia ainda é controversa, mas acredita-se que ocorra acometimento do músculo diafragma (36, 44).

A hemorragia pulmonar aguda é uma das formas mais graves de envolvimento pulmonar e pode ocorrer em qualquer momento do curso da doença, inclusive ser o quadro inicial (40-42, 45). Araujo *et al* (41), estudaram hemorragia pulmonar em adultos e crianças do complexo do HC FMUSP e evidenciaram maior frequência no LESJ (5%), quando comparado com os adultos (1%), além de quadros mais graves e maior mortalidade nos pacientes

com LESJ. Tosse, dispneia, taquicardia, hipoxemia, infiltrado alveolar ou intersticial difuso ao exame de imagem e queda aguda da hemoglobina (diminuição de 1g/dl) são achados sugestivos da hemorragia pulmonar. Hemoptise é frequente, raramente maciça, mas não é obrigatória. Broncoscopia pode evidenciar sangramento ativo e macrófagos com hemossiderina no lavado broncoalveolar, o que confirma o diagnóstico. Os episódios de hemorragia aguda podem ser recorrentes, apesar da imunossupressão. Devido à gravidade e alto índice de mortalidade, a suspeição precoce, abordagem agressiva, frequentemente com necessidade de cuidados intensivos, ventilação mecânica, imunossupressão e antibióticos de amplo espectro tem melhorado a sobrevida dos pacientes (41).

Infecção é uma preocupação frequente em pacientes com LESJ pela imunossupressão, decorrente da terapêutica medicamentosa e também por particularidades da doença, com alteração da resposta imune (46, 47). As pneumonias são relativamente comuns no LESJ, apresentam ampla variação da gravidade e elevado risco de quadros graves e óbito (9, 40, 45, 48, 49). Pneumonia pode ser causada por vírus, bactérias e agentes oportunistas, entre os quais: citomegalovírus e fungos. Infecções por *Pneumocystis jiroveci* são pouco frequentes, apesar de imunossupressão agressiva (50). *Mycobacterium tuberculosis* é um importante patógeno em nosso meio e representa grande desafio diagnóstico nesses pacientes, pois pode mimetizar manifestações clínicas da doença. Tuberculose pode influenciar na morbimortalidade do LES e por vezes ser achado de necropsia, sem diagnóstico prévio (51).

Doença subclínica, com pouca ou nenhuma sintomatologia, diagnosticada após testes pulmonares são frequentes também no LESJ. Pode ocorrer por atividade da doença ou ser secundária a eventos graves, que deixaram sequela (37, 38, 52).

1.4 Avaliação pulmonar no LESJ

1.4.1 Provas de função pulmonar

Alterações subclínicas são frequentes, geralmente evidenciadas pelos testes de função pulmonar, tanto nos adultos como nas crianças, variam entre os estudos e independem de sintomas ou alterações radiológicas. No LESJ as alterações subclínicas também são observadas, sendo descritas em mais de 80% dos pacientes em alguns dos estudos da literatura (35 – 37, 52, 53). Na tabela 1 estão especificadas as casuísticas e alterações das provas de função pulmonar observadas por diferentes autores. Presença de alguma alteração na função pulmonar segundo estes estudos variou de 37 a 87%. Diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) variou de 20 a 67%. Distúrbio ventilatório restritivo de 5% a 50%, enquanto que distúrbio ventilatório obstrutivo variou de 0 a 8%. Até o momento não encontramos estudos avaliando pletismografia no LESJ.

Tabela 1 – Achados de provas de função pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).

Autores, data	Número de casos	Alguma alteração na PFP	DLCO	Distúrbio ventilatório restritivo	Distúrbio ventilatório obstrutivo
Jongste, 1986 (35)	8	87%	50%	50%	0%
Delgado, 1990 (36)	13	61%	67%	46%	8%
Lilleby*, 2006 (37)	60 (todos)	37%	26%	2%	7%
	16 (<20a)	Não informa	20%	0	0
Abdulla, 2012 (52)	34	79%	67%	44%	6%

*Pacientes com LESJ com idade de 14,6 a 49,3, média 28,1 anos; PFP – prova de função pulmonar; DLCO – capacidade de difusão do monóxido de carbono

1.4.2 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax

A TCAR é uma importante ferramenta para avaliação de pacientes com doença pulmonar, traz detalhes que não são observados na radiografia simples do tórax ou nas avaliações da função pulmonar (54). A desvantagem na pediatria é a carga de radiação, que deve ser a menor possível e os exames devem ser solicitados criteriosamente. Na literatura encontramos 1 estudo que realizou tomografia de tórax sistematicamente em pacientes com LESJ. Neste, 8% dos pacientes apresentaram alterações: micronódulos em 4 pacientes e bronquiectasias em 1 (37).

Estudos em adultos mostram predomínio de acometimento intersticial, embora também sejam observadas alterações de vias aéreas, em especial bronquiectasias (37, 54 – 56). Fenlon *et al.* (54) avaliaram 34 pacientes com LES (média de 41 anos de idade) e 70% apresentaram alterações na tomografia. Destes, 53% apresentaram alterações intersticiais e 32% exibiram critérios para classificação de doença pulmonar intersticial, seguidos de bronquiectasias em 21%. Não houve correlação com vários parâmetros testados entre eles atividade da doença e parâmetros da espirometria.

Bankier *et al.* (55) estudaram 45 pacientes com LES sem sintomas respiratórios e sem alterações ao RX. A TC estava alterada em 17%, sendo espessamento de septo interlobular e espessamento intralobular as alterações mais frequente, observadas em 33% dos pacientes. Acometimento de vias aéreas também foi observado como o espessamento de parede brônquica em 20% dos pacientes. Houve correlação com extensão do acometimento pulmonar e duração da doença, diminuição do VEF₁/CVF e diminuição da DLCO.

1.4.3 Teste da caminhada de 6 minutos (TC6M)

O TC6M é um teste submáximo, que avalia a capacidade de esforço. Trata-se de um exame simples, barato, reproduzível que foi padronizado e pode ser utilizado em crianças (57, 58). É indicado para avaliação funcional, avaliação antes e após um procedimento, como uma cirurgia e como índice preditivo de hospitalização e óbito na doença pulmonar obstrutiva crônica.

Neste teste podemos avaliar as seguintes variáveis: distância percorrida, grau de dispneia e variação entre a SpO_2 em repouso e ao final do teste. A distância percorrida pode ser comparada com a distância predita para o mesmo grupo (58, 59). Quanto a SpO_2 , os estudos têm considerado dessaturação uma queda maior ou igual a 4% no exame final quando comparada com exame inicial (43). Não encontramos na literatura, estudos que avaliaram pacientes com LESJ, somente LES e mostraram diferença significativa da distância percorrida pelos pacientes quando comparado com grupo controle (60). Outro trabalho evidenciou que o grupo com dessaturação maior ou igual a 4% apresentou CVF% abaixo do previsto e menor distância percorrida (61).

1.5 Justificativa do Estudo

O envolvimento sistêmico das doenças autoimunes determina comprometimento de vários órgãos e sistemas, entre eles o pulmão. O envolvimento pulmonar no LESJ é frequente e quando presente é fator de pior prognóstico, aumentando a morbidade e a mortalidade. Estudos em crianças e adolescentes são escassos, habitualmente são relatos de casos e envolvem metodologias diversas. Existe necessidade de uma normatização da investigação do acometimento pulmonar no LESJ e detecção precoce das alterações funcionais com a finalidade de intervenção terapêutica e de reabilitação.

2.Objetivos

O objetivo do nosso trabalho foi avaliar alterações funcionais e estruturais do pulmão de crianças e adolescentes com LESJ. Verificar possíveis correlações entre os parâmetros da função pulmonar com dados demográficos, escore tomográfico e escores que avaliam atividade da doença, dano cumulativo da doença e qualidade de vida.

3.Métodos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) do HC – FMUSP, sob o número: 1025/09 (Anexos 1A e 1B). Todos participantes e responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

3.1 Casuística

Sessenta e dois pacientes, menores de 18 anos, com diagnóstico de LESJ conforme os critérios do ACR (10), em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do ICr HC FMUSP foram identificados no período de Agosto de 2011 a Abril de 2013. Destes, não foram convidados a participar do estudo: 5 pacientes que apresentavam associação com outras doenças e 3 pacientes para os quais não foi possível realizar o convite para o estudo. Desta forma foram convidados 54 pacientes.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão:

- Idade menor que 18 anos
- Consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente e seu responsável

Critérios de exclusão:

- Acometimento pulmonar agudo no dia do exame por infecção respiratória de causa viral ou bacteriana. Neste caso a entrada no estudo foi postergada.
- Inabilidade ou incapacidade para realizar adequadamente os exames de função pulmonar.

3.3 Delineamento do estudo

O estudo foi transversal, realizado no período de Agosto de 2011 a Abril de 2013.

No mesmo dia foram realizados os testes funcionais e a coleta de dados demográficos e clínicos, que foram anotados na ficha do paciente (anexo 3). Neste dia, também foram avaliados os seguintes escores:

1. SLEDAI-2K (14) - anexo 4
2. SLICC/ACR-DI (18) - anexo 5
3. CHAQ (22) - anexo 6
4. PedsQL™ 4.0 (29 – 33) - anexo 7A e 7B, cópias simplificadas.

Dentro do período de um mês foram realizados:

- TCAR
- TC6M

Se o paciente tivesse realizado uma TCAR em um período inferior a 6 meses da admissão no estudo e houvesse permanecido estável clinicamente neste período, este exame seria aproveitado para o estudo, evitando assim, expor o paciente novamente a radiação em curto período de tempo.

Posteriormente, o prontuário médico foi revisto quanto ao envolvimento pulmonar prévio e manifestações clínicas decorrentes do LESJ

3.4 Testes de Função Pulmonar

A espirometria, pletismografia e avaliação da DLCO foram realizadas utilizando o equipamento VMax® SensorMedics, disponível no Laboratório de Função Pulmonar do Instituto da Criança (ICr) do HC FMUSP de acordo com as recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (62 – 64).

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Capacidade pulmonar total (CPT),
- Capacidade vital (CV),
- Capacidade vital forçada (CVF),
- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1),
- Volume expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital ($FEF_{25-75\%}$),
- Volume residual (VR),
- Resistência das vias aéreas (R_{aw}),
- Condutância específica das vias aéreas ($sGaw$),
- A razão VEF_1/CV
- A razão VR/CPT ,
- Capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO)

Os parâmetros foram analisados em porcentagem dos valores previstos, baseados nas equações de Polgar e Promadhat (65) e Polgar e Weng (66). O distúrbio funcional foi classificado conforme recomendação da ATS (67) para esta faixa etária: CV, VEF_1 e VEF_1/CV foram considerados anormais se inferiores a 80% do valor predito. De acordo com Stocks e Quanjer (com intervalo de confiança de 95%), nós consideramos alterados os seguintes parâmetros: $CPT < 85\%$ para meninas e para os meninos $< 88\%$, $VR > 145\%$ e $VR/CPT > 33\%$ dos valores preditos (68). Como não há dados na literatura em relação a resistência e condutância específica de vias aéreas para faixa etária pediátrica, nós arbitrariamente consideramos valores alterados quando: $R_{aw} > 120\%$ e $sGaw < 70\%$ do valor predito. Conforme Lileby et col, nós consideramos alterado $DLCO < 80\%$ do predito (37).

Segundo as recomendações da ATS/ERS (67), os distúrbios respiratórios foram classificados como:

- Distúrbio ventilatório restritivo: $CPT < 80\%$ e $VEF_1/CV > 80\%$,
- Distúrbio ventilatório obstrutivo: $VEF_1/CV < 80\%$
- Distúrbio misto: $CPT < 80\%$ e $VEF_1/CV < 80\%$.

3.5 Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) de tórax

As TCAR de tórax foram realizadas com o aparelho CT scanner (64 MDCT Brilliance, Philips). As imagens obtidas a 120KV e 120mA, automaticamente moduladas para a menor dose de radiação possível, com espessura de cortes de 1,25mm e intervalos de 10mm em inspiração total na posição supina. O campo de visão (field of view – FOV) variou conforme o tamanho do paciente, média de 35 cm. Não foi utilizado contraste.

Para avaliar as alterações do parênquima pulmonar, foi utilizado um escore (anexo 8), baseado no escore descrito por Bankier *et al.* (55). Para cada exame foram considerados 4 cortes ao nível das seguintes estruturas: arco aórtico, carina, confluência das veias pulmonares e 1 cm acima do diafragma. As alterações avaliadas foram: derrame pleural, irregularidades pleurais, consolidações, atenuação em vidro fosco, espessamento septal interlobar, espessamento intersticial intralobular, nódulo/mironódulos, cistos, distorção da arquitetura/fibrose em favo de mel, espessamento da parede brônquica, dilatação brônquica, bronquiectasias e atelectasias. Para cada alteração encontrada foi atribuído pontuação que variava de:

0 – ausente,

1 – leve,

2 – acentuada.

Para avaliar a extensão da doença foi atribuído um número de acordo com o número de segmentos envolvidos:

1 a 3 segmentos: 1 ponto,

mais de 4 segmentos: 2 pontos.

O escore final de cada corte foi obtido somando-se a pontuação da presença com a pontuação referente à extensão da alteração. O escore final para cada paciente foi obtido somando-se a pontuação dos 4 cortes. A pontuação poderia teoricamente variar de 0 (sem alteração) a 208 pontos

(quando todas as alterações descritas estavam presente em mais de 4 segmentos, nos 4 cortes avaliados) (Anexo 8).

Dois radiologistas, que desconheciam identificação, dados clínicos e funcionais dos pacientes, realizaram separadamente a avaliação e escore de cada paciente. A pontuação final foi obtida através da média dos escores dos 2 radiologistas. Um terceiro radiologista foi consultado, caso houvesse grande divergência entre os escores.

3.6 Teste da Caminhada de 6 minutos (TC6M)

O teste da caminhada foi realizado de acordo com as recomendações da ATS (57). A maior distância percorrida foi transformado em z-score (z-TC6M), baseado em Geiger *et al.* (58), utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{z-TC6M} = (\text{Valor encontrado} - \text{valor de referência}) / \text{desvio padrão}$$

Dessaturação de oxigênio foi definida como queda da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em valores absolutos maior ou igual a 4%, após o teste (43).

3.7 Análise estatística

Os dados foram expressos como número de casos, média e desvio-padrão ou mediana. Avaliaram-se as correlações utilizando a correlação linear de Pearson para variáveis com distribuição normal e correlação de postos de Spearman rank para variáveis sem distribuição normal. Diferenças entre grupos foram avaliados utilizando-se o teste de Mann-Whitney test para variável sem distribuição normal. O nível de significância estabelecido foi de <0.05.

4.Resultados

No período de Agosto de 2011 a Abril de 2013, 54 pacientes foram convidados a participar do estudo. Destes, foram excluídos 1 por mudança no diagnóstico, 6 por recusa do paciente e/ou do responsável em participar do estudo e 7 por não conseguirem realizar adequadamente os testes funcionais, em mais de uma visita.

Desta forma, 40 pacientes realizaram a espirometria e plestimografia, 36 realizaram também a DLCO; 30 realizaram a TCAR e 28 pacientes participaram do TC6M.

As características: demográficas, clínicas, laboratoriais e de tratamento dos 40 pacientes estão detalhadas na tabela 2. Todos os pacientes negaram tabagismo, atual ou pregresso.

Tabela 2 – Dados demográficos, clínicos, características laboratoriais, atividade da doença, dano permanente e tratamento de 40 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).

Variáveis	Pacientes com LESJ (n=40)
Dados demográficos	
Idade em anos, mediana (variação)	14,1 (7,4 – 17,9)
Gênero – sexo feminino/masculino (% sexo feminino)	5,7/1 (85%)
Duração da doença em anos, mediana (variação)	4,1 (0,9 – 13,4)
Caucasianos, n (%)	21 (52,5)
Índice de massa corpórea (IMC), mediana (variação)	22,5 (14,5 – 37,0)
Manifestações clínicas relacionadas ao LESJ: n (%)	
Nefrite	29 (72,5%)
Envolvimento articular	29 (72,5%)
Envolvimento hematológico	25 (62,5%)
Manifestações cutâneas	24 (60,0%)
Serosite (pleurite/pericardite)	17 (42,5%)
Hemorragia pulmonar	1 (2,5%)
Laboratório: n (%)	
Fator anti-núcleo (FAN)	40 (100%)
Anticorpo anti-DNA de dupla hélice	31 (77,5%)
Anticorpo antifosfolípide	7 (17,5%)
Atividade da doença e dano cumulativo	
SLEDAI-2K, mediana (variação)	4,0 (0 – 16)
SLICC/ACR-DI, mediana (variação)	0 (0 - 2)
Medicação: n (%)	
Cloroquina/Hidroxicloroquina	36 (90,0%)
Prednisona	28 (70,0%)
Azatioprina	18 (45,0%)
Mofetil micofenolato	12 (30,0%)
Metotrexato	3 (7,5%)

SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K (14); SLICC/ACR-DI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (18)

Os resultados das provas de função pulmonar e o z-6MTC estão mostrados na tabela 3. Queda de saturação maior ou igual a 4% após a caminhada foi observada em 2 pacientes.

Tabela 3 – Resultados dos testes espirométricos e pletismográficos (n=40), DLCO (n=36) e do z-TC6M (n=28) em pacientes com LESJ. Valores em percentual do predito, segundo as equações de Polgar e Promadhat (65) e Polgar e Weng (66).

Parâmetros	Média ± DP (mediana)	1º e 3º Quartil
	Percentual do predito	Percentual do predito
CVF	97,3 ± 15,8 (98,0)	86,7 – 104,7
CV	98,5 ± 17,8 (99,0)	88,7 – 104,7
VEF ₁	90,1 ± 15,9 (91,0)	78,0- 99,2
VEF ₁ /CV	86,3 ± 8,3 (87,7)	81,9 – 92,4
FEF _{25-75%}	95,4 ± 27,8 (92,5)	80,5 – 118,2
CPT	96,0 ± 17,8 (95,0)	86,7 – 101,2
VR	93,2 ± 60,0 (82,0)	63,7 – 101,5
VR/CPT	20,4 ± 9,5 (19,0)	15,7 – 23,0
Raw	121,5 ± 63,4 (106,0)	78,7 – 135,2
sGaw	64,8 ± 30,2 (63,5)	44,2 – 74,0
DLCO (n= 36 pacientes)	91,8 ± 19,0 (89,0)	81,0 – 104,0
z-TC6M (n= 28 pacientes)	-1,4 ± 0,74 (-1,4)	-1,9 – -1,0

DP – desvio padrão; CVF – capacidade vital forçada; CV – capacidade vital; VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEF_{25-75%} - Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital, CPT – Capacidade pulmonar total; VR – Volume residual; DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono; Raw – resistência das vias aéreas; sGaw – condutância específica das vias aéreas; z-TC6M – escore z do teste de caminhada de 6 minutos.

Na tabela 4 estão apresentadas as alterações dos principais parâmetros da espirometria e da pletismografia.

Tabela 4 – Alterações espirométricas (n=40) e da DLCO (n=36) nos pacientes com LESJ, segundo critérios e classificação da gravidade da ATS (67). Alterações pletismográficas, segundo critérios de Stocks & Quanjer (68) para CPT, VR e VR/CPT, sendo os limites correspondentes ao intervalo de confiança de 95%. Valores em porcentagem do predito segundo as equações de Polgar e Promadhat e Polgar e Weng (65, 66).

Variáveis	Redução em relação a % predito	n/n total	%
CV	<80%	5/40	12,5
CVF	<80%	4/40	10,0
VEF ₁	<80 %	12/40	30,0
Redução leve	70 - 79%	7/40	17,5
Redução moderada	60 – 69%	5/40	12,5
VEF ₁ /CV	<80%	8/40	20,0
FEF _{25-75%}	<70%	6/40	15,0
DLCO (n=36)	<80%	9/36	25,0
CPT	♀ < 85 e ♂ < 88 %	8/40	22,5
VR	>145 %	4/40	10,0
VR/CPT	>33%	2/40	5,0
Raw	>120%	15/40	37,5
sGaw	<70%	26/40	65,0

ATS – American Thoracic Society; CV – capacidade vital; VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%} - Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital, DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT – Capacidade pulmonar total; VR – Volume residual; ♀ sexo feminino e ♂ sexo masculino.

Na espirometria, o VEF₁ e VEF₁/CV foram os parâmetros espirométricos mais alterados. Considerando-se a espirometria e DLCO, 19 (47,5%) pacientes apresentaram pelo menos 1 parâmetro alterado. A DLCO estava reduzida em 9/36 (25%) dos pacientes, isoladamente em 4 (11,1%).

A classificação de distúrbios respiratórios, segundo a ATS/ERS (67) foi possível em 15 (37,5%) pacientes:

- Distúrbio ventilatório restritivo em 7 (17,5%)
- Distúrbio ventilatório obstrutivo em 7 (17,5%)
- Distúrbio misto em 1 (2,5%).

A distribuição das alterações tomográficas por compartimento pulmonar no LESJ está descrita na tabela 5. Trinta dos 40 pacientes realizaram a TCAR. Exame normal foi observado em 8 pacientes (26,7%). No momento da avaliação, nenhum paciente apresentou aspecto de fibrose com faveolamento ou derrame pleural. Atelectasia foi a alteração mais observada, presente em 9 pacientes (30%), seguido de micronódulos em 7 pacientes (26,7%). Dos 22 exames alterados, o escore da tomografia variou de 3 a 36 (mediana 9). Em 13 casos (43,3%), o escore foi menor ou igual a 10, indicando alterações sutis e em 3 casos o escore foi maior que 20. Embora sinais de comprometimento de vias aéreas tenha predominado nos exames, atenuação em mosaico foi visto em apenas 2 casos, exclusivamente nos corte subdiafragmáticos.

Tabela 5 – Distribuição das alterações encontradas na tomografia de tórax em relação ao compartimento acometido em 22 pacientes com LESJ, que apresentaram exame alterado.

Variáveis	n	% em relação aos exames alterados (n=22)
Alterações com predomínio vias aéreas	8	36,4
Alterações com predomínio do interstício	4	18,2
Misto	3	13,6
Nódulos ou micronódulos (somente)	7	31,8

Via aérea – espessamento brônquico, bronquiectasias, mosaico, atelectasias dilatação bronquica (quando associado a alguma das alterações anteriores). **Interstício**: Espessamento intersticial intralobular, espessamento septal interlobular, irregularidades pleurais, opacidade em vidro fosco, cistos, distorção da arquitetura por fibrose. **Misto**: ambos. **Nódulos/micronódulos** - apenas esta alteração

Doze pacientes foram previamente hospitalizados por complicação pulmonar: 7 por pneumonia com ou sem derrame pleural, 4 por pleurite com derrame pleural e 1 por hemorragia pulmonar. A mediana entre a alta e a entrada no estudo foi de 2,1 anos (0,9 a 8,2 anos). A comparação entre os grupos de pacientes com LESJ de acordo com hospitalização prévia por envolvimento pulmonar é mostradas na tabela 6. As medianas de CVF%, CV%, TLC% e VEF₁% foram significativamente inferiores no grupo que foi hospitalizado comparado ao grupo que nunca internou por complicações pulmonares. Observa-se ainda que a mediana do VEF₁ está abaixo de faixa de normalidade. Houve diferença entre as medianas dos escores da tomografia, o que durante a análise dos dados nos motivou a comparar os grupos, entretanto esta diferença não foi significativa. Também não houve diferenças entre as medianas dos 2 grupos em relação a DLCO, SLEDAI-2K, SLICC/ACR-DI, z-6MTC (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação entre pacientes que não foram hospitalizados e pacientes que foram hospitalizados por complicações pulmonares decorrentes do LESJ.

Variáveis	Pacientes que não foram hospitalizados [n= 28] mediana (variação)	Pacientes que foram hospitalizados [n=12] mediana (variação)	p
CVF (%pred)	101,0 (67,0-137,0)	85,5 (61,0-110,0)	0.0032
CV (%pred)	101,0 (69,0-151,0)	88,0 (61,0-110,0)	0.0022
CPT (%pred)	97,0 (64,0-162,0)	86,5 (67,0-102,0)	0.0025
VEF ₁ (%pred)	94,0 (66,0-126,0)	77,5 (62,0-100,0)	0.0004
DLCO(%pred) [n=36]	88,0 (46,0-153,0) [n=25]	94,0 (68,0-118,0) [n=11]	0.2733
SLEDAI-2K	4 (0-16)	3 (0-15)	0.2303
SLICC/ACR-DI	0 (0-2)	0 (0-1)	0.2128
Escore Tomográfico [n=30]	4,5 (0 - 15) [n=20]	9,0 (0 - 36) [n=10]	0.1558
z-6MTC [n=28]	-1,47 (-2,86 - -0,04) [n=18]	-1,33 (-2,17 - 0,04) [n=10]	0.2745

CVF – capacidade vital forçada; CV – capacidade vital; CPT – capacidade pulmonar total; VEF₁ – Volume expirado no primeiro segundo. SLEDAI 2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000(14); SLICC/ACR-DI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (18); z-6MTC– z-escore do teste da caminhada; DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono.

O PedsQL™ 4.0 e o CHAQ foram respondidos por 37 participantes. A mediana do escore do PedsQL™ 4.0 respondido pelos pacientes foi de 79,3 (variando de 26,1 a 98,9; média 78,0) e do questionário respondido pelo responsável foi de 78,3 (variando de 26 a 98,9; média 79,9). Quando avaliamos apenas o domínio físico, as medianas correspondentes foram 84,4 (variando de 31 a 100; média 79,9) e 71,9 (variando de 34 a 100; 72,4), respectivamente. No CHAQ apenas 1 paciente pontuou (valor 0,4).

Houve correlação significativa entre o escore tomográfico e VEF_1/CV (gráfico 1), $VEF_1\%$ (gráfico 2), $FEF_{25-75\%}$ (gráfico 3) e Raw (gráfico 4). A DLCO apresentou correlação com tempo de doença (gráfico 5).

Não houve correlação entre parâmetros funcionais ou escore tomográfico com: atividade da doença (SLEDAI-2K), dano cumulativo (SLICC/ACR-DI), dose dos medicamentos utilizados, teste da caminhada (TC6M), questionário de habilidades (CHAQ) e avaliação de qualidade de vida (PedsQL™ 4.0).

Gráfico1 – Correlação entre Escore tomográfico e VEF_1/CV (n=30)

Gráfico 2 – Correlação entre Escore tomográfico e VEF₁% (n=30) **Gráfico 3** – Correlação entre Escore tomográfico e FEF_{25-75%} (n=30)

Gráfico 4 – Correlação entre Escore tomográfico e resistência (n=30)

Gráfico 5 – Correlação entre DLCO e tempo de doença (tratamento) (n=40).

5. Discussão

O LESJ é uma doença autoimune, multissistêmica, com curso imprevisível. Vários órgãos podem ser afetados, especialmente os rins e o sistema nervoso central. O envolvimento pulmonar também ocorre, pode ter início abrupto e grave como na hemorragia pulmonar aguda, mas em geral é subclínico, insidioso, evidenciado apenas pelos testes de função pulmonar ou exames de imagem. O conhecimento do envolvimento pulmonar no LESJ e suas correlações com escores de gravidade podem auxiliar tanto no seguimento como na terapêutica do pacientes.

O presente estudo mostrou alta prevalência de envolvimento pulmonar nos nossos pacientes com LESJ, tanto na avaliação da função pulmonar (47,5%) como na tomografia de tórax (73,3%). Em relação aos testes funcionais, estudos mais antigos, que avaliaram pacientes com LESJ, mostraram frequência elevada de pacientes com alterações nas provas de função pulmonar, sendo distúrbio ventilatório restritivo e diminuição da DLCO as alterações mais encontradas, enquanto que o distúrbio ventilatório obstrutivo não chegou a 10% (35, 52) (Tabela 1).

Jongste *et al.* (35), em 1986, observaram alterações nas provas funcionais em 87% pacientes, sendo que 50% apresentaram distúrbio ventilatório restritivo e nenhum paciente distúrbio ventilatório obstrutivo. Delgado *et al.* (36) em 1990, relataram alteração em 61% dos pacientes, 46% apresentaram distúrbio ventilatório restritivo e 8% distúrbio ventilatório obstrutivo. Entretanto, Lilleby *et al.* (37), em 2006, mostraram menor proporção de pacientes com alterações nas provas de função pulmonar (37,5%) bem como do distúrbio ventilatório restritivo (2%) e este foi o único estudo que mostrou maior proporção de distúrbio obstrutivo (7%) em relação ao distúrbio restritivo (Tabela 1). Nosso estudo apresentou proporção de casos acometidos semelhante aos de Lilleby *et al.* (37), porém com valores um pouco mais elevados: 47,5% de exames alterados (espirometria e/ou DLCO), sendo 17,5% de distúrbio ventilatório restritivo e 17,5% distúrbio ventilatório obstrutivo. Dificuldades para diagnóstico precoce, baixo nível socioeconômico e cultural e dificuldades na adesão são aspectos dos nossos pacientes que podem interferir na gravidade e no controle da atividade do LESJ.

Com exceção do estudo de Abdulla *et al.* (52), na Tabela 1, podemos notar que ao longo dos anos, há uma redução progressiva na frequência de casos com alterações nas provas de função pulmonar bem como redução na proporção de casos com distúrbios restritivos. Provavelmente, melhora na terapêutica e melhor controle da atividade da doença, justificam a redução das alterações nos exames de função pulmonar. Esta melhora progressiva também foi observado por Moroni *et al.* (71) em relação a doença renal no LES. Abdulla *et al.* (52) obtiveram resultados semelhantes aos primeiros estudos, o que pode ser justificado pelo estudo ter sido realizado em Oman, país emergente que provavelmente apresenta dificuldades para o diagnóstico precoce e acesso ao tratamento.

Em relação à DLCO, observa-se também uma redução da proporção de casos alterados com o passar dos anos, porém menos acentuada que para o distúrbio ventilatório restritivo (Tabela 1). Em nosso estudo a DLCO estava reduzida em um quarto dos pacientes, resultado semelhante aos achados de Lilleby *et al.* (37) no qual 20% dos pacientes com menos de 20 anos, apresentaram esta única alteração. Outros estudos também mostraram que a DLCO diminuída pode ser a alteração inicial ou única alteração nos pacientes com LESJ (52). Tanto Delgado *et al.* (37) quanto Jonste *et al.* (35) encontraram maior percentual de pacientes com DLCO reduzida em seus estudos, (50 e 67%, respectivamente) comparado aos nossos resultados (25%).

No LESJ a presença de infiltrado inflamatório e/ou fibrose no interstício pulmonar pode justificar a redução da DLCO. Em um estudo de 26 necropsias em pacientes com LESJ, Nadorra *et al.* (45), observaram que todos os casos apresentaram algum grau de infiltrado inflamatório crônico nos septos alveolares, independente da duração da doença ou sintomas pulmonares. Estes achados podem explicar a redução da DLCO observada em nosso estudo, mesmo em pacientes sem sintomatologia respiratória.

Alguns estudos também mostraram correlação entre a DLCO reduzida e maior atividade da doença (35, 69). Nós não encontramos tal correlação, assim como outros estudos (37, 53, 70). Contudo, a correlação positiva entre a DLCO

e o tempo de doença, observada em nosso estudo, foi interpretada por nós como melhora decorrente do tratamento. Cerveri *et al.* (69) observaram, em seu estudo, melhora significativa em indivíduos com LESJ após média de quatro anos e meio de tratamento e sugeriram que esta melhora pode ser característica dos pacientes mais jovens.

Até onde se conhece, este foi o primeiro estudo que realizou tomografia de tórax de forma sistemática em pacientes com LESJ com menos de 18 anos e correlacionou com avaliação funcional e qualidade de vida. Contrariamente ao observado na literatura, observamos inesperado envolvimento das vias aéreas. Cerca de metade dos exames apresentaram essa alteração, sendo 36,4% isoladamente e 18,2% em associação com alterações do interstício. Lilleby *et al.* (37) estudaram TCAR de pacientes com LESJ e encontraram alterações em 5 (8%) pacientes (micronódulos em 4 e bronquiectasias em 1). No LES, os estudos mostram predomínio de alterações intersticiais, entretanto alterações em vias aéreas também foram observadas, com destaque para o achado de bronquiectasias (54). Bankier *et al.* (55) avaliaram 45 pacientes com diagnóstico recente de LES e sem sintomas respiratórios, com objetivo de avaliar doença pulmonar precoce e encontraram alteração em 38% desses pacientes. Para surpresa dos autores, um terço dos casos apresentavam alterações como fibrose e distorção da arquitetura, porém sem sintomas e sem alteração a radiografia simples do tórax. Fibrose não foi observado em nosso estudo, porém distorção da arquitetura foi visto em 1 caso. Ainda no trabalho de Bankier *et al.* (55) houve predomínio de doença intersticial, mas alterações de vias aéreas, como espessamento brônquico, foi observado em 20% dos casos, tanto isoladamente como em associação com alterações de interstício. Os autores sugerem que o envolvimento das vias aéreas pode ser um componente precoce da doença pulmonar no LES, o que está de acordo com nossos achados.

Nadorra *et al.* (45) nos estudo que avaliaram necropsias de pacientes com LESJ, observaram infiltrado inflamatório crônico peribrônquico, com edema dos tecidos adjacentes em 38% dos exames. Contudo, os autores relatam que não foi possível identificar se este processo era independente da

pneumonite intersticial. Em 50% dos pacientes também observaram bronquiolite/alveolite em diferentes estágios de organização, caracterizando a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, evidenciando envolvimento das vias aéreas de pequeno calibre. Essas alterações observadas por Nadorra *et al* (45) podem explicar o envolvimento das vias aéreas observadas na TCAR em nosso estudo.

Estudos que avaliaram crianças e adolescentes com doença pulmonar progressiva como a Fibrose cística observaram que a TCAR de tórax é mais sensível que as provas função pulmonar para evidenciar lesões precoces (72, 73, 74). Isso pode explicar o predomínio das alterações observadas na TCAR (73,3%) em relação a espirometria e DLCO (47,5%) que nós encontramos. Entretanto, a indicação da TCAR deve ser criteriosa e esse exame não deve ser realizado como um exame de triagem, visto que o grau de comprometimento morfológico encontrado foi discreto na maioria dos nossos exames, sem impacto na conduta clínica. Uma vez que nossos dados mostraram correlação significativa entre o escore da tomografia com seguintes parâmetros da espirometria: VEF_1/CV ($r -0,63$; $p 0,0002$), VEF_1 ($r -0,54$; $p 0,0018$) e $FEF_{25-75\%}$ ($r -0,67$; $p <0,0001$), podemos sugerir que a presença de alterações na espirometria possam sinalizar a realização da TCAR nos pacientes com LESJ.

O teste da caminhada foi incluído no estudo para uma avaliação mais detalhada do envolvimento pulmonar e do comprometimento das trocas gasosas durante um esforço submáximo. Nos estágios iniciais de doenças pulmonares, a saturação é mantida no repouso, mas pode cair dramaticamente após o exercício (43). Dos 28 pacientes que avaliamos, 2 (7%) apresentaram queda da SpO_2 maior ou igual a 4% após o teste e ambos também apresentaram DLCO reduzida (46% e 68% do predito). Outros 5 pacientes que apresentaram redução da DLCO (variando de 69 a 78% do predito) não apresentaram dessaturação após o teste. Apesar de não ser possível aplicar testes estatísticos devido ao pequeno número de pacientes, a medida DLCO nos pareceu ser mais sensível para avaliar comprometimento das trocas gasosas que a medida de dessaturação após o teste da caminhada. Esta

observação está de acordo com a literatura, que mostra que a DLCO reduzida é um forte preditor de dessaturação durante e após o exercício (43). Em relação à distância percorrida, nosso estudo evidenciou algum grau de dificuldade para sua realização para quase todos os participantes, uma vez que somente 1 paciente atingiu um z-TC6M positivo (0.04). A correlação negativa do z-TC6M com IMC ($r=-0,6$; $p=0,0005$) poderia explicar parte desta dificuldade (59).

Um dado bastante interessante do estudo foi que a hospitalização prévia por complicações pulmonares decorrentes do LESJ estava associada à redução da função pulmonar em pacientes assintomáticos com LESJ, mesmo após 11 meses da alta hospitalar. Antecedente de hemorragia pulmonar e pneumonite aguda são fatores de risco reconhecidos para dano pulmonar permanente e pontuação no SLICC/ACR-DI (39). Embora nenhum de nossos pacientes tenha pontuado no domínio pulmonar do SLICC/ACR-DI (18), nosso estudo mostrou que infecção pulmonar e serosite com necessidade de internação, também podem ter contribuído para dano pulmonar permanente, com diminuição da função pulmonar, independente da atividade da doença. Avaliações futuras são necessárias para elucidar se tais alterações são progressivas ou não.

O PedsQL™ 4.0 foi o questionário utilizado por nós, para avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde. Esse questionário avalia de forma global a qualidade de vida de crianças/adolescentes e pode ser aplicado tanto em indivíduos com ou sem doenças, permitindo a comparação entre os grupos. Klatchoian *et al.* (33) compararam a pontuação dos questionários de crianças/adolescentes com doenças reumatológicas e seus responsáveis com crianças/adolescentes saudáveis e seus responsáveis e evidenciaram que a qualidade de vida em pacientes com doença reumatológica era significativamente mais baixa quando comparado ao grupo saudável. Nossos resultados (média do escore total para os pacientes de 79,3 e do acompanhante 78,3) foram semelhantes aqueles obtidos por Klatchoian *et al.* (33) em indivíduos com doenças reumatológicas (74,28 e 75,94, respectivamente). Ao comparar apenas o domínio físico, os valores são mais

próximos: a média de nossos pacientes foi de 79,9 e dos responsáveis 72,4 enquanto que Klatchoian *et al.* (33) obteve média de 75,9 e para os responsáveis 75,3. A ausência de correlação com alterações pulmonares e resultados semelhantes aos de Klatchoian *et al.* (33) sugerem que os resultados encontrados em nosso trabalho não está relacionada ao envolvimento pulmonar isoladamente, mas provavelmente seja decorrente de causas multifatoriais.

Uma das limitações de nosso trabalho foi o tamanho da amostra obtida da casuística da nossa instituição, considerada de conveniência. Nem todos os pacientes realizaram o protocolo completo que incluía a avaliação da função pulmonar, tomografia de tórax, teste da caminhada e os questionários de qualidade de vida por: absenteísmo, desinteresse ou recusa. O desinteresse na realização da avaliação pulmonar, especialmente por parte do paciente, pode ser decorrente da ausência de sinais ou sintomas respiratórios e a necessidade de priorizar outros exames. Além disto, problemas técnicos com os equipamentos também impossibilitou a realização completa do protocolo em alguns pacientes. Outro fator limitante foi a ausência de um grupo controle, porém a realização de tomografia de tórax em crianças e adolescentes sem doenças é questionável eticamente. A falta do grupo controle foi minimizada pela existência de valores de referência internacionais para os testes funcionais e de caminhada.

Exames simples e de baixo custo como a espirometria e a radiografia simples do tórax, realizados periodicamente em pacientes com LESJ, podem trazer informações importantes e sinalizar o envolvimento pulmonar. Se necessário, a investigação deve ser ampliada através da realização de TARC, exame este que nunca deve ser feito de rotina. Como nosso estudo mostrou, a avaliação clínica e laboratorial, deve ser mais cuidadosa nos pacientes que foram hospitalizados por complicações pulmonares. Fisioterapia respiratória pode ser benéfica para esses pacientes, minimizando os danos pulmonares permanentes decorrentes destas complicações.

Em suma, nossos pacientes com LESJ apresentaram alterações nas avaliações da função pulmonar e na avaliação tomográfica, com predomínio do

envolvimento das vias aéreas, especialmente na tomografia de tórax, a despeito da pouca sintomatologia respiratória. Novos estudos deverão ser realizados com objetivo de acompanhar a evolução das alterações observadas, especialmente nos pacientes que foram hospitalizados por complicações pulmonares. Estudos avaliando o perfil de autoanticorpos nesses pacientes também podem ajudar a elucidar os mecanismos de envolvimento pulmonar no LESJ.

6.Conclusões

Neste estudo, cerca de metade dos pacientes com LESJ apresentaram alguma alteração na espirometria e/ou na DLCO.

Alterações de vias aéreas predominaram, especialmente na avaliação tomográfica, justificando a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo observado na avaliação funcional.

A correlação positiva entre DLCO e o tempo de doença foi interpretado como melhora clínica decorrente do tratamento.

As complicações pulmonares graves, decorrentes do LESJ podem determinar alterações significativas com repercussões respiratórias funcionais e anatômicas, independentemente da atividade da doença e da pontuação no escore do dano cumulativo.

7. Anexos

ANEXO – 1A Aprovação pela CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/01/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1025/09**, intitulado: **"AVALIAÇÃO PULMONAR FUNCIONAL E TOMOGRÁFICA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL E DERMATOMIOSITE JUVENIL"** apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Joaquim Carlos Rodrigues**

Pesquisador (a) Executante: **Douglas Silva Coutinho, Claudine Sarmento da Veiga, Dra. Lisa Suzuki, Dra. Maristela Trevisan Cunha, Dra. Fabíola Villac Adde**

CAPPesq, 28 de Janeiro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO – 1B Aprovação da modificação pela CAPpesq **APROVAÇÃO**

840/50/09

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.06.10, **APROVOU as modificações** abaixo mencionada(s) referente ao Protocolo de Pesquisa nº **1025/09**, intitulado: "**AVALIAÇÃO PULMONAR FUNCIONAL E TOMOGRÁFICA DE PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL E DERMATOMIOSITE JUVENIL**", apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, aprovado por esta CAPPesq em 27.01.10.

- Solicitação de desmembramento do protocolo em 2 sub-projetos:

- **Sub-projeto 1** – "*Avaliação pulmonar funcional e tomográfica de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil*" – **Pesquisadora Executante – CLAUDINE SARMENTO DA VEIGA**
- **Sub-projeto 2** – "*Avaliação pulmonar funcional e tomográfica de pacientes com dermatomiosite juvenil*" – **Pesquisador Executante – DOUGLAS SILVA COUTINHO**

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. JOAQUIM CARLOS RODRIGUES**

CAPPesq, 10 de junho de 2010.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

matc

ANEXO 2 - CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

AVALIAÇÃO PULMONAR FUNCIONAL E TOMOGRÁFICA DE PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL

O objetivo deste estudo é avaliar alterações pulmonares através de exames de função pulmonar e de tomografia computadorizada de tórax em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico juvenil e correlacionar estes achados com o quadro clínico do paciente.

As alterações pulmonares nos pacientes adultos são frequentes e conhecidas. Nas crianças são mais raras e podem estar em fase inicial, sem sintomas e serem detectadas apenas por exames mais sofisticados, que poderiam determinar alteração no seguimento destes pacientes.

Assim estamos convidando-o (a) a seu filho a participar da pesquisa que consistirá nos procedimentos abaixo relatados.

PROCEDIMENTOS:

Tomografia computadorizada de tórax: será realizada através de uma técnica com baixa radiação, para maior segurança do paciente.

Provas de função pulmonar – pletismografia e capacidade de difusão de monóxido de carbono: são exames que mostram através de uma manobra de soprar em um aparelho, como está a função dos pulmões.

Teste da caminhada de 6 minutos: neste teste seu filho(a) irá andar por 2 vezes em um corredor com uma superfície plana, por 6 minutos e no final do testes serão calculadas a distância total por ele percorrida em cada um dos testes. É possível parar para descansar se for necessário.

Coleta de exames: serão coletados exames de sangue que já são colhidos regularmente nas consultas ambulatoriais para avaliar atividade e dano cumulativo da doença.

RISCOS:

Trata-se de risco médio devido à realização de procedimentos como tomografia, porém doses mínimas de radiação serão utilizadas para evitar efeitos deletérios cumulativos.

CONFIABILIDADE:

Os resultados serão informados aos pais ou responsáveis no momento da realização dos exames e nas visitas ambulatoriais. Todas as informações obtidas nesse estudo serão consideradas confidenciais e usadas somente para o propósito desta pesquisa.

DIREITO DE RECUSAR OU SAIR DA PESQUISA:

A participação do seu filho (a) nessa pesquisa é voluntária. Você está livre para desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que isto afete de qualquer modo o seguimento do seu filho (a) no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

CONSENTIMENTO:

Eu concordo em participar deste estudo.

Eu li e recebi uma cópia deste informe.

Assinatura do responsável legal: _____

Assinatura do paciente: _____

ANEXO 3**FICHA DO PACIENTE****Nome:****Registro:****Data:****Data nascimento:****Idade:****Idade do início:****Tempo de doença:****Intercorrências:****Peso:****Estatura:****Fumo:****Medicações em uso:**

Medicação	Dose	Observação
Prednisona		
Cloroquina/hidroxicloroquina		
Metotrexato		
Azatioprina		
Micofenolato mofetil		
Metotrexato		
Outras		

Provas de Função Pulmonar:

Parâmetro	Valores em %	
CVF		
CV		
VEF ₁		
TLC		
VEF1/CVF		
FEF _{25-75%}		
VR		
VR/TLC		
Raw		
sGaw		
DLCO		

Avaliação Tomográfica:**Escore Total:****1º Teste da caminhada de 6 min:**

	FC	FR	PA	SO2	Escala de Borg
Repouso					
6 min					

Distância percorrida: _____ m No de voltas: _____

Observações:

2º Teste da caminhada de 6 min:

	FC	FR	PA	SO2	Escala de Borg
Repouso					
6 min					

Distância percorrida: _____ m No de voltas: _____

ANEXO 4 – Índice de atividade da doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI)

ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (SLEDAI) –

MANIFESTAÇÃO	DEFINIÇÃO	PESO
CONVULSÃO	EXCLUIR CAUSAS METABÓLICAS, INFECCIOSAS OU DROGAS.	8
PSICOSE	ALTERAÇÃO DA PERCEPÇÃO DA REALIDADE, INCLUINDO-SE ALUCINAÇÕES, INCOERÊNCIAS, PENSAMENTO DESORGANIZADO, CATATONIA. EXCLUIR DROGAS E UREMIA.	8
SÍNDROME ORGÂNICO-CEREBRAL	ALTERAÇÃO MENTAL COM DÉFICIT DE ORIENTAÇÃO, MEMÓRIA, JULGAMENTO E ATENÇÃO, COM DOIS DE: FALA INCOERENTE, INSÔNIA, SONOLÊNCIA, HIPO/HIPERATIVIDADE MOTORA. EXCLUIR CAUSAS METABÓLICAS, INFECCIOSAS OU DROGAS.	8
ALTERAÇÕES VISUAIS	CORPOS CETÓIDES OU HEMORRAGIAS RETINIANAS, EXSUDATOS OU HEMORRAGIAS DE CORÓIDE, NEURITE ÓPTICA. EXCLUIR CAUSAS INFECCIOSAS, DROGAS OU HIPERTENSÃO.	8
ALTERAÇÕES DE NERVOS CRANIANOS	NEUROPATIA MOTORA OU SENSORIAL.	8
CEFALÉIA	PERSISTENTE, INTENSA, TIPO ENXAQUECA, NÃO RESPONSIVA AOS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS.	8
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	EXCLUIR ATEROSCLEROSE.	8
VASCULITES	ÚLCERAS, GANGRENA, NÓDULOS DOLOROSOS, INFARTO SUB OU PERIUNGUEAL, BIÓPSIA OU ANGIOGRAFIA COMPATÍVEL.	8
ARTRITES	DUAS OU MAIS ARTICULAÇÕES.	4
MIOSITES	FRAQUEZA OU DOR MUSCULAR PROXIMAL COM: ELEVAÇÃO DE ENZIMAS MUSCULARES, ELETROMIOGRAFIA OU BIÓPSIA COMPATÍVEIS.	4
CILINDROS URINÁRIOS	GRANULOSOS OU HEMÁTICOS.	4
HEMATÚRIA	MAIOR QUE 5 HEMÁCIAS POR CAMPO. EXCLUIR CÁLCULOS OU INFECÇÕES.	4
PROTEINÚRIA	MAIOR QUE 0,5G/DIA DE INÍCIO RECENTE OU AUMENTO MAIOR QUE 0,5G/DIA EM RELAÇÃO AOS VALORES ANTERIORES.	4
LEUCOCITÚRIA	MAIOR QUE 5 LEUCÓCITOS POR CAMPO. EXCLUIR INFECÇÕES.	4
ERITEMA MALAR		2
ALOPÉCIA	PERDA ANORMAL DE CABELOS, DE FORMA LOCALIZADA OU DIFUSA.	2
ÚLCERAS DE MUCOSAS	ÚLCERAS ORAIS OU NASAIS.	2
PLEURITE	DOR PLEURÍTICA, COM ATRITO OU DERRAME PLEURAL, OU ESPESSEAMENTO PLEURAL.	2
PERICARDITE	DOR PERICÁRDICA COM ATRITO, DERRAME OU ELETROCARDIOGRAMA OU ECOCARDIOGRAMA COMPATÍVEIS.	2
DIMINUIÇÃO DE COMPLEMENTO	DIMINUIÇÃO DE C3, C4 OU CH50.	2
ANTI-DNA	PRESENÇA.	2
FEBRE	TEMPERATURA MAIOR QUE 38°C. EXCLUIR INFECÇÕES.	1
PLAQUETOPENIA	MENOR QUE 100.000 PLAQUETAS POR MM ³ .	1
LEUCOPENIA	MENOR QUE 3.000 LEUCÓCITOS POR MM ³ . EXCLUIR DROGAS.	1
TOTAL		

Obs: válido para manifestações de início recente (até dez dias anteriores à avaliação)

ANEXO 5 – Índice de dano cumulativo (SLICC) após o 6º mês de diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ)

Pontuação	Item
	Ocular (qualquer olho, por avaliação clínica)
1 ()	Catarata em qualquer época
1 ()	Alteração retiniana ou atrofia óptica
	Neuropsiquiátrico
1 ()	Prejuízo cognitivo ou psicose
1 ()	Convulsões requerendo tratamento por 6 meses
1 () 2 ()	Acidente vascular cerebral em qualquer época (pontuar 2 se >1)
1 ()	Neuropatia craniana ou periférica (excluir óptica)
1 ()	Mielite transversa
	Renal
1 ()	Taxa de filtração glomerular medida ou estimada < 50%
1 ()	Proteinúria ≥ 3,5 g/24h
3 ()	Insuficiência renal terminal (a despeito de diálise ou transplante)
	Pulmonar
1 ()	Hipertensão pulmonar (aumento do ventrículo direito ou hiperfonese de B2)
1 ()	Fibrose pulmonar (exame físico e radiológico)
1 ()	Pulmão retraído (radiográfico)
1 ()	Fibrose pleural (radiográfico)
1 ()	Infarto Pulmonar (radiográfico)
	Cardiovascular
1 ()	Angina ou ponte coronariana
1 () 2 ()	Infarto agudo do miocárdio em qualquer época (pontuar 2 se >1)
1 ()	Miocardiopatia (disfunção ventricular)
1 ()	Doença valvular (sopro diastólico ou sistólico > 3+/6+)
1 ()	Pericardite por 6 meses ou pericardiectomia
	Vascular periférico
1 ()	Claudicação por 6 meses
1 ()	Perda tecidual menor (polpa digital)
1 () 2 ()	Perda tecidual significativa em qualquer época (pontuar 2 se mais de um local)
1 ()	Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa
	Gastrointestinal
1 () 2 ()	Infarto ou ressecção de intestino (abaixo do duodeno), baço, fígado ou vesícula, em qualquer época e por qualquer causa (pontuar 2 se mais de um local)
1 ()	Insuficiência mesentérica
1 ()	Peritonite crônica
1 ()	Estenose ou cirurgia em trato gastrointestinal superior em qualquer época
	Músculo-esquelético
1 ()	Atrofia muscular ou fraqueza
	Artrite erosiva ou deformante (inclui formas redutíveis e exclui necrose avascular)
1 ()	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (exclui necrose avascular)
1 () 2 ()	Necrose avascular (pontuar 2 se >1)
1 ()	Osteomielite
	Pele
1 ()	Alopecia crônica cicatricial
1 ()	Cicatriz cutânea ou panicular extensa excluindo polpa digital ou couro cabeludo
1 ()	Úlcera cutânea (excluindo trombose) por > 6 meses
	Outros
1 ()	Falência gonadal prematura
1 ()	Diabetes (a despeito do tratamento)
1 ()	Malignidade (exclui displasia) pontuar 2 se mais de um local)
	Pontuação do SLICC/ACR-DI

ANEXO 6 – CHAQ - Childhood Health Assessment Questionnaire

Instituto da Criança
Hospital das Clínicas - FMUSP

Nome: _____

Data: / / Entrevistador _____

Escore: _____

"CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE" Seu filho é capaz de:	Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
A - VESTIR-SE E CUIDAR-SE				
1 - Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2 - Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3 - Retirar as meias?	0	1	2	3
4 - Cortar as unhas?	0	1	2	3
B - LEVANTAR-SE				
5 - Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão?	0	1	2	3
6 - Deitar-se e levantar-se da cama ou ficar em pé em um berço?	0	1	2	3
C - COMER				
7 - Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
8 - Levar à boca um copo ou uma xícara?	0	1	2	3
9 - Abrir uma caixa nova de cereais?	0	1	2	3
D - CAMINHAR				
10 - Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
11 - Subir 5 degraus?	0	1	2	3
<p>- Por favor, indique se o seu filho (a) necessita de apoio ou aparelhos para alguma das atividades acima: Bengala () Andador () Muleta () Cadeira de rodas () Instrumentos para se vestir () Adaptadores para escrever () Cadeira mais alta () Outros () _____</p> <p>- Por favor, indique em que tipo de atividades o seu filho (a) habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, devido à doença: Vestir-se e arrumar-se () Levantar-se () Levantar-se () Andar ()</p>				
E - HIGIENE				
12 - Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
13 - Tomar banho de banheira?	0	1	2	3
14 - Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário ou de um pinico?	0	1	2	3
15 - Escovar os dentes?	0	1	2	3
16 - Pentear / escovar o cabelo?	0	1	2	3
F - ALCANÇAR				
17 - Levantar os braços e pegar um objeto pesado como um jogo ou livros posicionados pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
18 - Curvar-se para pegar suas roupas ou um pedaço de papel no chão?	0	1	2	3
19 - Vestir uma malha por cima da cabeça?	0	1	2	3
20 - Virar a cabeça e olhar sobre o ombro?	0	1	2	3
G - PREENSÃO				
21 - Escrever ou desenhar com uma caneta ou com um lápis?	0	1	2	3
22 - Abrir as portas de um carro?	0	1	2	3
23 - Abrir potes ou vidros de conservas já abertos anteriormente?	0	1	2	3
24 - Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
25 - Abrir portas quando tem que virar a maçaneta?	0	1	2	3
H - ATIVIDADES				
26 - Levar recados e fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
27 - Entrar e sair do carro, carro de brinquedo ou ônibus escolar?	0	1	2	3
28 - Andar de bicicleta ou triciclo?	0	1	2	3
29 - Realizar tarefas caseiras (lavar pratos, retirar o lixo, aspirar, limpar o quintal, fazer a cama, limpar o quarto)?	0	1	2	3
30 - Correr e brincar?	0	1	2	3
<p>- Por favor, indique se o seu filho (a) necessita de apoio ou instrumento para alguma das atividades acima: Assento de sanitário elevado () Assento de banheira () Dispositivo para abrir garrafas e potes () Barra de apoio na banheira e sanitário () Utensílios de cabo longo para pegar objetos () Escova de cabo longo para tomar banho ()</p> <p>- Por favor, indique em que tipo de atividades o seu filho (a) habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, devido à doença: Higiene () Alcançar () Pegar e abrir coisas () Recados e pequenas tarefas domésticas ()</p>				
<p>OBS: A questão com maior nota determina o escore de cada área funcional. Caso sejam necessários auxílios ou aparelhos, ou ainda a ajuda de outra pessoa, o escore mínimo recomendado deverá ser 2 para a área correspondente. O escore final consiste na média aritmética das 8 áreas (variação = 0 a 3).</p>				

ANEXO 7 – A Cópia simplificada. Informações, autorização para uso e publicação estão disponíveis nos seguintes sites: www.pedsqol.org e www.proqolid.org.

PedsQL™ Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida (Versão 4.0)

No último mês, quanto seu filho(a) tem tido problemas com...

Capacidade Física <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1.Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2.Correr	0	1	2	3	4
3.Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4.Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5.Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa como pegar os seus brinquedos	0	1	2	3	4
7.Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4
Aspecto Emocional <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1.Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4.Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4
Aspecto Social <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outras crianças provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4
Atividade Escolar <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar as atividades da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

ANEXO 7 – B Cópia simplificada. Informações, autorização para uso e publicação estão disponíveis nos seguintes sites: www.pedsqol.org e www.proqolid.org.

PedsQL™ Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida (Versão 4.0)

No último mês, o quanto você tem tido problemas com...

Sobre a Minha Saúde e Atividades <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4
Sobre os Meus Sentimentos <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4
Como eu Convivo com Outras Pessoas <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outras crianças me provocam	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4
Sobre a Escola <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente mente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

ANEXO 8 - AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA para cada paciente

	Arco aórtico		Carina		Conf. veias pulmonares		1cm acima diafragma		Soma total
Escore	P	E	P	E	P	E	P	E	
Derrame pleural									
Irregularidades pleurais									
Consolidações									
Vidro-fosco									
Espessamento septo interlobar									
Espessamento intersticial intralobular									
Nódulo/mironódulos									
Cistos									
Distorção da arquitetura/fibrose em favo de mel									
Espess parede brônquica									
Dilatação brônquica									
Bronquiectasias									
Atelectasias.									
Total									

P – presença; E - extensão.

ANEXO 9 – Resultados dos escores: SLEDAI-2K, SLICC/ACR-DI, PedsQL™ 4.0, CHAQ

	Pacientes	SLEDAI-2K	SLICC/ACR-DI	PedsQL™ 4.0pac	PedsQL™ 4.0 acomp	CHAQ
1	ADC	4	0	91.3	95.6	0
2	AHO	4	1	60.9	26	0
3	ABAS	2	0	Não fez	Não fez	0
4	ABFF	4	0	87	80.4	0
5	ACSS	9	0	69.6	51.1	0
6	AMO	14	1	42.4	39.1	0
7	BRBS	8	2	65.2	59.8	0
8	CPC	4	1	72.8	65.2	0
9	CJR	2	0	82.6	88	0
10	CDGA	2	0	94.6	93.5	0
11	ESC	2	1	73.9	78.3	0
12	ERS	4	0	94.6	93.5	0
13	FPL	0	1	85.9	75	0
14	ILBS	12	1	73.9	78.3	0
15	JNS	2	0	98.9	82.6	0
16	JL	4	0	78.3	78.3	0
17	JRS	0	1	84.8	81.5	0
18	KCS	4	0	72.8	68.5	0
19	KRN	10	0	Não fez	Não fez	0
20	KGP	6	0	89	93.5	0
21	KCO	2	0	76.1	58.7	0
22	LSS	10	1	79.3	51.1	0
23	LHP	0	2	26.1	34.8	0,4
24	MMO	10	0	93.5	94.6	0
25	MYAO	4	0	79.3	60.9	0
26	NSB	4	0	91.3	89.1	0
27	PPP	4	0	63	68.5	0
28	PSA	0	1	65.2	69.6	0
29	PSS	4	0	80.4	45.6	0
30	POS	15	0	77.1	84.8	0
31	RCF	5	0	95.6	98.9	0
32	RMD	2	1	97.8	97.8	0
33	SWSH	2	0	71.7	77.2	0
34	SLF	0	0	71.7	55.4	0
35	TCS	12	0	84.8	76	0
36	TPO	2	1	66.3	59.8	0
37	VYY	4	1	94.6	89.1	0
38	VCS	10	0	Não fez	Não fez	0
39	VSV	16	0	72.8	82.6	0
40	WSC	0	0	81.5	79.3	0

SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000(14), SLICC/ACR-DI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index(18), PedsQL™ 4.0– Pediatric Quality of Life Inventory 4.0(30, 33), CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire(22).

ANEXO 10 – Resultados: parâmetros da espirometria expressos em %pred.

	Pacientes	CVF%	CV%	VEF ₁ /CVF	VEF ₁ /CV	FEF _{25-75%} %
1	ADC	87.0	88.0	84.0	82.6	75.0
2	AHO	98.0	101.0	84.0	82.5	99.0
3	ABAS	103.0	103.0	86.0	86.3	91.0
4	ABFF	101.0	101.0	96.0	95.8	137.0
5	ACSS	90.0	90.0	67.0	67.4	39.0
6	AMO	98.0	98.0	75.0	74.7	52.0
7	BRBS	111.0	111.0	90.0	90.5	122.0
8	CPC	98.0	98.0	94.0	94.4	101.0
9	CJR	97.0	97.0	75.0	75.1	54.0
10	CDGA	110.0	110.0	87.0	86.9	107.0
11	ESC	81.0	81.0	78.0	78.2	52.0
12	ERS	103.0	99.0	90.0	90.4	107.0
13	FPL	127.0	132.0	83.0	81.3	101.0
14	ILBS	103.0	103.0	85.0	84.7	87.0
15	JNS	98.0	99.0	85.0	84.3	82.0
16	JL	61.0	61.0	96.0	96.4	108.0
17	JRS	91.0	91.0	99.0	99.3	118.0
18	KCS	94.0	94.0	85.0	85.0	79.0
19	KRN	110.0	110.0	92.0	81.6	135.0
20	KGP	104.0	104.0	94.0	94.6	119.0
21	KCO	78.0	68.0	81.0	94.0	73.0
22	LSS	100.0	100.0	73.0	73.0	53.0
23	LHP	101.0	108.0	80.0	75.4	74.0
24	MMO	107.0	109.0	93.0	93.2	6.0
25	MYAO	122.0	123.0	91.0	90.5	126.0
26	NSB	125.0	151.0	88.0	72.9	129.0
27	PPP	107.0	101.0	100.0	97.7	134.0
28	PSA	104.0	104.0	87.0	87.2	94.0
29	PSS	73.0	73.0	99.0	98.9	114.0
30	POS	76.0	76.0	89.0	89.0	84.0
31	RCF	98.0	96.0	90.0	89.8	86.0
32	RMD	80.0	86.0	92.0	86.0	90.0
33	SWSH	85.0	85.0	90.0	89.3	81.0
34	SLF	137.0	137.0	81.0	81.0	91.0
35	TCS	95.0	101.0	94.0	88.3	133.0
36	TPO	107.0	107.0	70.0	69.5	54.0
37	VYY	85.0	89.0	93.0	88.8	88.0
38	VCS	86.0	86.0	96.0	95.6	124.0
39	VSV	67.0	69.0	93.0	89.2	95.0
40	WSC	94.0	97.0	86.0	83.8	82.0

CVF – capacidade vital forçada; CV – capacidade vital; VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%} - Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital.

ANEXO 11 – Resultados: parâmetros da pletismografia expressos em %pred.

	Pacientes	CPT%	VR%	VR/CPT%	Raw%	sGaw%	DLCO%
1	ADC	88.0	96.0	23.0	336.0	19.0	89.0
2	AHO	98.0	94.0	20.0	63.0	176.0	88.0
3	ABAS	101.0	104.0	22.0	118.0	118.0	88.0
4	ABFF	83.0	26.0	7.0	66.0	111.0	85.0
5	ACSS	89.0	91.0	22.0	341.0	18.0	96.0
6	AMO	162.0	373.0	53.0	66.0	52.0	46.0
7	BRBS	100.0	64.0	14.0	135.0	104.0	77.0
8	CPC	106.0	146.0	29.0	73.0	69.0	153.0
9	CJR	105.0	140.0	29.0	156.0	32.0	82.0
10	CDGA	91.0	31.0	7.0	119.0	43.0	94.0
11	ESC	76.0	67.0	19.0	180.0	34.0	não fez
12	ERS	97.0	99.0	22.0	91.0	74.0	93.0
13	FPL	125.0	110.0	19.0	155.0	42.0	117.0
14	ILBS	95.0	77.0	17.0	136.0	48.0	77.0
15	JNS	94.0	80.0	18.0	116.0	62.0	112.0
16	JL	67.0	92.0	29.0	68.0	94.0	73.0
17	JRS	95.0	116.0	26.0	71.0	62.0	108.0
18	KCS	86.0	63.0	16.0	108.0	65.0	85.0
19	KRN	104.0	78.0	18.0	105.0	72.0	não fez
20	KGP	95.0	71.0	16.0	105.0	53.0	89.0
21	KCO	102.0	236.0	49.0	79.0	62.0	103.0
22	LSS	90.0	61.0	15.0	86.0	79.0	67.0
23	LHP	105.0	101.0	20.0	229.0	37.0	71.0
24	MMO	94.0	51.0	11.0	81.0	74.0	78.0
25	MYAO	123.0	134.0	23.0	72.0	69.0	83.0
26	NSB	122.0	25.0	5.0	142.0	41.0	86.0
27	PPP	94.0	76.0	17.0	107.0	45.0	não fez
28	PSA	95.0	69.0	16.0	87.0	55.0	104.0
29	PSS	78.0	103.0	28.0	63.0	111.0	93.0
30	POS	69.0	49.0	15.0	78.0	79.0	102.0
31	RCF	85.0	48.0	12.0	88.0	71.0	109.0
32	RMD	87.0	98.0	24.0	69.0	67.0	88.0
33	SWSH	83.0	84.0	21.0	184.0	33.0	106.0
34	SLF	126.0	74.0	14.0	133.0	65.0	69.0
35	TCS	97.0	91.0	20.0	103.0	73.0	106.0
36	TPO	96.0	67.0	15.0	134.0	26.0	68.0
37	VYY	100.0	148.0	31.0	124.0	61.0	105.0
38	VCS	79.0	61.0	17.0	119.0	80.0	98.0
39	VSV	64.0	50.0	17.0	172.0	55.0	não fez
40	WSC	97.0	101.0	22.0	98.0	65.0	118.0

CPT – Capacidade pulmonar total; VR – volume residual; Raw – resistência das vias aéreas, sGaw – condutância específica das vias aéreas, DLCO – Capacidade de difusão do monóxido de carbono.

ANEXO 12 – Soma total dos 4 cortes e o escore tomográfico final para cada paciente.

	Pacientes	soma arco aórtico	soma carina	soma conf. veias pulmonares	soma 1cm acima diafragma	Tomografia - Escore final
1	ADR	0	0	6	6	12
2	AHO	3	3	3	5	14
3	ABFS	3	3	6	3	15
4	ABFF	0	0	3	0	3
5	ACSS	0	6	12	12	30
6	CPC	2	4	2	0	8
7	CJR	6	2	3	3	14
8	CDGA	0	0	0	3	3
9	ESC	9	9	15	3	36
10	ERS	3	3	3	3	12
11	FPL	0	0	0	0	0
12	ILBS	0	0	0	0	0
13	JNS	0	3	0	0	3
14	JL	0	0	0	10	10
15	JRS	0	0	3	0	3
16	KCS	3	0	3	3	9
17	KRN	0	0	0	0	0
18	KGP	0	0	0	6	6
19	LHP	3	3	3	3	12
20	MMO	0	0	0	0	0
21	NYAO	0	0	6	0	6
22	PSS	0	0	0	0	0
23	POS	0	0	3	0	3
24	RCF	0	0	0	0	0
25	RMD	0	3	3	3	9
26	SWSH	0	2	3	0	5
27	SLF	0	0	0	4	4
28	TCS	0	0	0	0	0
29	TPO	6	5	6	6	23
30	VYY	0	0	0	0	0

ANEXO 13 – Resultados do TC6M

	Pacientes	Distância caminhada em metros	z-TC6M	Diferença da saturação final em relação a saturação inicial
1	ADC	685	-0.03755	2.061856
2	AHO	588	-1.47504	1.020408
3	AMO	493	-2.13005	4.040404
4	CPC	615	-0.57684	0
5	CJR	561	-1.45573	1.030928
6	CDGA	549	-2.1691	2.040816
7	ILBS	508	-2.86176	0
8	JNS	679	-0.22452	2.061856
9	JL	630	-0.88891	0
10	JRS	580	-1.68022	1.010101
11	KCS	563	-1.81676	1.020408
12	KGP	553	-1.99305	-2.04082
13	KCO	660	0.043083	-5.31915
14	LSS	557	-2.05191	1.010101
15	LHP	561	-1.69538	0
16	MMO	578	-1.74782	0
17	MYAO	533	-2.29398	0
18	PSA	576	-1.30905	0
19	PSS	582	-1.16044	-1.0101
20	POS	588	-1.36313	3.125
21	RCF	573	-1.53365	1.010101
22	RMD	547	-2.1514	3.030303
23	SWSH	601	-1.35717	1.020408
24	SLF	550	-0.24483	0
25	TCS	584	-1.29579	3.061224
26	TPO	603	-1.2914	4
27	VYY	674	-0.2845	-1.03093
28	WSC	600	-1.23399	-1.04167

z-TC6M – z escore do teste de caminhada de 6 minutos.

8.Referências

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-21.
2. Midgley A, Watson L, Beresford MW. New insights into the pathogenesis and management of lupus in children. *Arch Dis Child*. 2014;99(6):563-7.
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538-46.
4. Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(4):391-403.
5. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(11):1187-92.
6. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):218.
7. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1787-93.
8. Singh S, Devidayal, Kumar L, Joshi K. Mortality patterns in childhood lupus-10 years' experience in a developing country. *Clin Rheumatol*. 2002;21(6):462-5.
9. Caeiro F, Michielson FM, Bernstein R, Hughes GR, Ansell BM. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(4):325-31.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.

11. Silverman E, Eddy A. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 6th ed. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors. Philadelphia Elsevier Saunders; 2010. Chap. 1, p. 315-343.
12. González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005;14(11):918-23.
13. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):436-44.
14. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
15. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S112-7.
16. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685-708.
17. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550-6.
18. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus

- International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9.
19. Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(8):515-20.
 20. Ruperto N, Buratti S, Duarte-Salazar C, Pistorio A, Reiff A, Bernstein B, et al. Health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus and its relationship to disease activity and damage. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):458-64.
 21. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2989-96.
 22. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4 Suppl 23):S25-9.
 23. Morales NM, Funayama CA, Rangel VO, Frontarolli AC, Araújo RR, Pinto RM, et al. Psychometric properties of the Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) applied to children and adolescents with cerebral palsy. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:109.
 24. Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, Onel KB, Lehman TJ. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol.* 2008;6:9.
 25. WHO. Promoción de la Salud Glosario. Ginebra 1998.

26. Pereira EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev Bras Educ Fís Esporte*, São Paulo. 2012;26(2):241-50.
27. Luca NJ, Feldman BM. Health outcomes of pediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):331-50.
28. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in adult systemic lupus erythematosus: Lupus Quality of Life (LupusQoL), Systemic Lupus Erythematosus-Specific Quality of Life Questionnaire (SLEQOL), and Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire (L-QoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S413-9.
29. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-39.
30. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-12.
31. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41.
32. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med*. 2002;25(2):175-93.
33. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):308-15.
34. Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, Eberhard BA, Higgins G, Singer NG, et al. Effects of obesity on health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):191-7.

35. de Jongste JC, Neijens HJ, Duiverman EJ, Bogaard JM, Kerrebijn KF. Respiratory tract disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 1986;61(5):478-83.
36. Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;19(5):285-93.
37. Lilleby V, Aaløkken TM, Johansen B, Førre Ø. Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):203-8.
38. Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, Diot E. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir*. 2010;27(8):e66-78.
39. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus*. 2007;16(6):410-7.
40. Ciftçi E, Yalçinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(5):587-91.
41. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, et al. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(8):872-7.
42. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-80.
43. Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest*. 2001;120(1):88-92.

44. Ferguson PJ, Weinberger M. Shrinking lung syndrome in a 14-year-old boy with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(2):194-7.
45. Nadorra RL, Landing BH. Pulmonary lesions in childhood onset systemic lupus erythematosus: analysis of 26 cases, and summary of literature. *Pediatr Pathol.* 1987;7(1):1-18.
46. Carneiro-Sampaio M, Liphaus BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2008;28 Suppl 1:S34-41.
47. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):75-93.
48. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, Aikawa NE, Lotito AP, Campos LM, et al. Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2012;21(9):1011-6.
49. Faco MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(7):993-1002.
50. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus.* 2009;18(12):1053-60.
51. Barroso Pereira JC. Systemic lupus erythematosus association with tuberculosis - critical review. *Rev Port Pneumol.* 2008;14(6):843-55.
52. Abdulla E, Al-Zakwani I, Baddar S, Abdwani R. Extent of subclinical pulmonary involvement in childhood onset systemic lupus erythematosus in the sultanate of oman. *Oman Med J.* 2012;27(1):36-9.

53. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castellani W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus*. 1998;7(8):545-50.
54. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(2):301-7.
55. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology*. 1995;196(3):835-40.
56. Kakati S, Doley B, Pal S, Deka UJ. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) with special reference to HRCT. *J Assoc Physicians India*. 2007 Dec;55:839-41.
57. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
58. Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9, 9.e1-2.
59. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.
60. Balsamo S, Nascimento DdC, Ramires Alsamir Tibana RA, Santana FS, Mota LMH, Santos-Neto LL. Qualidade de vida de pacientes com lúpus eritematoso influencia a capacidade cardiovascular em teste de caminhada de 6 minutos. *Rev Bras Reumatol*. 2013 53(1):75-87.
61. Leite MA, Pereira MC, Costallat LT, Villalba WeO, Moreira MM, Paschoal IA. Evaluation of respiratory impairment in patients with systemic lupus erythematosus with the six-minute walk test. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(3):192-9.
62. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

63. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22.
64. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35.
65. Polgar G, Promadhat V. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: Saunders; 1971.
66. Polgar G, Weng TR. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(3):625-95.
67. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
68. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1995;8(3):492-506.
69. Cerveri I, Fanfulla F, Ravelli A, Zoia MC, Ramenghi B, Spagnolatti L, et al. Pulmonary function in children with systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 1996;51(4):424-8.
70. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology*. 2002;7(1):45-9.
71. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013;22(8):810-8.

72. Cademartiri F, Luccichenti G, Palumbo AA, Maffei E, Pisi G, Zompatori M, et al. Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(6):1475-80.
73. Stollar F. Correlação clínica, funcional e radiológica em pacientes com fibrose cística [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.
74. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004;145(1):32-8.