ELISABETH GONZAGA CANOVA FERNANDES

**Avaliação da influência da exposição à poluição
atmosférica sobre o escore de atividade do lúpus
eritematoso sistêmico (SLEDAI-2K) em crianças e
adolescentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Dra. Sylvia Costa Lima Farhat

Coorientadora: Dra. Adriana Maluf Elias Sallum

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

Fernandes, Elisabeth Gonzaga Canova

Avaliação da influência da exposição à poluição atmosférica sobre o escore de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI-2K) em crianças e adolescentes / Elisabeth Gonzaga Canova Fernandes. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientadora: Sylvia Costa Lima Farhat.

Coorientadora: Adriana Maluf Elias Sallum.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Poluentes do ar 3.Poluição do ar 4.Poluição ambiental 5.Pediatria 6.Criança 7.Adolescente

USP/FM/DBD-276/15

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Nise e Albert, e meu irmão, Thomas, que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade, persistência e amor.

Ao homem da minha vida, meu marido, Mauricio, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos.

Às minhas lindas filhas, Júlia e Luisa, pois sem vocês nenhuma conquista valeria a pena. Amor incondicional!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Dra Sylvia Costa Lima Farhat, pela sua excelente orientação e o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria no assunto; meu respeito e admiração pela sua serenidade e principalmente por acreditar no meu potencial.

À Dra Adriana Maluf Elias Sallum, pela orientação, amizade, apoio e incentivo em todos os momentos da realização desse trabalho. Um exemplo de companheirismo e bondade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof Dr Clovis Artur Almeida Silva, pelo incentivo, carinho, pelas contribuições valiosas ao estudo e principalmente pelo excelente exemplo que é como reumatologista pediátrico, um brilhante professor e um exímio pesquisador.

Ao Prof Dr Alfésio Luís Ferreira Braga pelo grande auxílio na realização da análise estatística, pelas discussões e sugestões oportunas que contribuíram para a melhoria deste trabalho.

Às professoras e amigas da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Icr HC FMUSP: Dra Lucia Maria Arruda Campos, Dra Nádia Emi Aikawa e Dra Kátia Tomie Kozu pela grande contribuição no meu aprendizado como reumatologista pediátrica, pelas contribuições ao trabalho e pelo grande incentivo à pesquisa.

Aos professores Dr Artur Figueiredo Delgado, Dr Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho e Dra Ana Paola Navarrete Lotito pelas valiosas sugestões na banca de qualificação.

Aos colegas residentes e pós-graduandos da Unidade de Reumatologia Pediátrica pelo grande apoio e pelos bons momentos felizes vividos juntos.

À equipe da Biblioteca, em especial à Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pela disponibilidade e eficiência incomparáveis nas pesquisas bibliográficas.

À equipe da Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Pediatria da FMUSP, em especial a secretária Monica A. Souza pelo apoio.

À equipe do SAME e arquivo médico pela aquisição de prontuários.

Ao Nivaldo e Milene pela ajuda e incentivo de sempre.

Às minhas amigas da Enfermaria do Pronto Socorro Central de São Bernardo do Campo: Adriana Nogueira Catapani, Fernanda Formagio de Godoy Miguel, Fabiana Hora Gardino, Irerê Avênia Puertas Olivério e Luciana de Freitas Peres pelo carinho, palavras de incentivo, confiança no meu potencial e pelos momentos divertidos vividos que ficarão para sempre na minha memória.

À todos os meus colegas de trabalho do Pronto Socorro Central de São Bernardo do Campo pelo incentivo constante.

À Faculdade de Medicina do ABC onde foi o berço da minha formação acadêmica e a todos os meus amigos da faculdade pelo incentivo de sempre.

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 reumatologia pediátrica.

Aos meus familiares pela presença e estímulos constantes.

Aos pacientes lúpicos e seus responsáveis pela colaboração na realização deste trabalho.

A todos, MUITO OBRIGADA!

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

Esta dissertação 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. Serviço 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. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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 Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações Iniciais.....	2
1.2. Avaliação da Atividade da Doença.....	3
1.3. Poluição do Ar e Inflamação.....	3
1.4. Poluição do Ar e LES.....	8
1.5. Justificativa.....	9
2 OBJETIVOS.....	10
3 MÉTODOS.....	12
3.1. Tipo de Estudo.....	13
3.2. Critérios de Inclusão.....	14
3.3. Critérios de Exclusão.....	14
3.4. Dados Clínicos e Laboratoriais de Interesse Obtidos dos Prontuários.....	14
3.5. Dados de Poluição do Ar e Variáveis Meteorológicas.....	15
3.6. Análise Estatística.....	17
4 RESULTADOS.....	19
5 DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÕES.....	37
7 REFERÊNCIAS.....	39
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μm =	Micrômetros
ACR =	American College of Rheumatology
AIJ =	Artrite Idiopática Juvenil
Anti-dsDNA =	Anticorpo Anti-Dna de Dupla Hélice
CETESB =	Companhia de Tecnologia De Saneamento Ambiental
CO =	Monóxido de Carbono
CONAMA =	Conselho Nacional de Meio Ambiente
DP =	Desvio Padrão
EEG =	Equação de Estimativa Generalizada
FMUSP =	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBAMA =	Instituto Brasileiro de Meio Ambiente
IC =	Intervalo de Confiança
IIQ =	Intervalo Interquartil
LES =	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESJ =	Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil
LP AE =	Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental
MV =	Média Móvel
NO =	Nitratos
NO ₂ =	Dióxido de Nitrogênio
O ₃ =	Ozônio
OMS =	Organização Mundial da Saúde
PM _{0,1} =	Material Particulado Ultra Fino
PM _{2,5} =	Material Particulado Fino
PM ₁₀ =	Material Particulado
RMSP =	Região Metropolitana de São Paulo
SLEDAI =	Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico
SLEDAI-2K =	Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico revisado em 2000
SO ₂ =	Dióxido de Enxofre
VHS =	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

n = número de casos

$^{\circ}\text{C}$ = graus Celsius

$\%$ = porcentagem

min = minutos

$>$ = maior

$<$ = menor

$\leq$ = menor ou igual

$\pm$ = mais ou menos

μg = microgramas

m^3 = metro cúbico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Padrões de Qualidade do Ar do Estado de São Paulo para os poluentes atmosféricos – material particulado (PM_{10}), dióxido de enxofre (SO_2), dióxido de nitrogênio (NO_2), ozônio (O_3) e monóxido de carbono (CO) decretados em 2013 (Decreto Estadual nº 59113 de 23/04/2013).....	7
Tabela 2-	Características demográficas dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ), medicações utilizadas e escore de atividade da doença (SLEDAI- 2K) das consultas no período estudado.....	21
Tabela 3-	Dados descritivos dos poluentes atmosféricos avaliados: material particulado (PM_{10}), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido de enxofre (SO_2) e ozônio (O_3), temperatura mínima e umidade relativa do ar no período estudado.....	22
Tabela 4-	Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI 2K) >8 associado com a variação do intervalo interquartil do material particulado (PM_{10}), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido de enxofre (SO_2) no período estudado.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Localização das estações medidoras automáticas de poluentes atmosféricos na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP).....	5
Figura 2-	Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K>8) associado com a variação interquartil do material particulado (PM ₁₀) nos 21 dias após a exposição.....	24
Figura 3-	Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K >8) associado com a variação interquartil do monóxido de carbono (CO) nos 21 dias após a exposição	25
Figura 4-	Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K >8) associado com a variação interquartil do dióxido de nitrogênio (NO ₂) nos 21 dias após a exposição	26
Figura 5-	Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K>8) associado com a variação interquartil do ozônio (O ₃) nos 21 dias após a exposição	27
Figura 6-	Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K >8) associado com a variação interquartil do dióxido de enxofre (SO ₂) nos 21 dias após a exposição	28
Figura 7-	Efeito cumulativo da exposição às médias móveis (MV) de quatro dias do material particulado (PM ₁₀) sobre risco relativo de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K>8).....	29

RESUMO

Fernandes EGC. Avaliação da influência da exposição à poluição atmosférica sobre o escore de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI-2k) em crianças e adolescentes. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Muitos dos efeitos nocivos sobre a saúde humana são provocados por poluentes atmosféricos como as partículas menores que 10 micrômetros de diâmetro (material particulado - PM_{10}). Essas partículas se originam principalmente das emissões de veículos automotores em áreas urbanas. Uma porção significativa do material particulado é constituída por sulfatos, nitratos, metais, hidrocarbonetos e outras substâncias adsorvidas em suas moléculas. A poluição do ar relacionada a emissões de fontes veiculares é um importante problema de saúde pública dos grandes centros urbanos sendo as crianças e adolescentes suscetíveis aos efeitos nocivos dessa poluição. No entanto, existem poucos estudos que avaliaram a associação entre a exposição à poluição do ar e doenças auto-imunes nessa população, e para nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou a influência dos poluentes atmosféricos sobre a atividade do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).

Objetivos: (1). Avaliar a presença de associação entre variações agudas nas concentrações dos poluentes atmosféricos da Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) e o risco de atividade da doença através do Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI-2K) em crianças e adolescentes com LESJ e (2). Avaliar a influência da exposição à poluição atmosférica dos 21 dias anteriores a cada consulta (estrutura de defasagem) sobre risco de atividade da doença através do SLEDAI-2K em crianças e adolescentes com LESJ. **Métodos:** Estudo longitudinal retrospectivo de painel realizado com base em 409 visitas consecutivas de pacientes com LESJ (critérios do *American College of Rheumatology* - ACR) que vivem na Região Metropolitana de São Paulo. A atividade da doença foi avaliada de acordo com o Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico revisado em 2000 (SLEDAI-2K), e os valores de cada consulta foram divididos em dois grupos: $SLEDAI \leq 8$ e $SLEDAI > 8$. Concentrações diárias de material particulado (PM_{10}), dióxido de enxofre (SO_2), dióxido de nitrogênio (NO_2), ozônio (O_3) e monóxido de carbono (CO) foram avaliados nos 21 dias que antecederam as consultas médicas. Um modelo de equação de estimativa generalizada (EEG) foi utilizado para avaliar o impacto dessas medidas sobre o SLEDAI-2K, considerando os efeitos fixos para medições repetitivas. Os modelos foram ajustados para a velocidade de hemossedimentação (VHS), uso de corticosteróides (prednisona e dose cumulativa de prednisona), anti-maláricos, agentes imunossupressores, presença de infecção nos 20 dias anteriores à consulta médica, temperatura mínima e umidade relativa do ar. **Resultados:** PM_{10} , NO_2 e CO foram fatores de risco para a atividade do LESJ ($SLEDAI-2K > 8$) aproximadamente duas semanas após a exposição. Um aumento de $13,4 \mu g / m^3$ na média móvel de PM_{10} (do lag12 ao lag15) foi associado a um aumento de 34% (95% intervalo de confiança – 7,0 - 68,0) no risco de SLEDAI-2K acima de 8. **Conclusões:** (1). Exposição à poluição atmosférica pode aumentar o risco de atividade da doença nos pacientes com LESJ que residem em grandes cidades e (2). Efeito da exposição à poluição do ar sobre o aumento da atividade do LESJ foi observado 13 dias após a exposição.

Descritores: Lúpus eritematosos sistêmico; Poluentes do ar; Poluição do ar; Poluição ambiental; Pediatria; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

Fernandes EGC. Evaluation of influence of atmospheric pollution on the score of lupus erythematosus activity (sle dai-2k) in children and adolescents. [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Many of the harmful effects on human health caused by atmospheric pollutants have been linked to particles smaller than 10 micrometers in diameter (PM_{10}). These particles mainly originate from automotive vehicle emissions in urban areas. A significant portion of the particulate matter is composed of sulfates, nitrates, metals, hydrocarbons and other substances adsorbed in these molecules. Air pollution related to vehicular emission sources is an important public health problem in large cities, and children and adolescents are susceptible to the harmful effects of this pollution. However, there are few studies evaluating the association between exposure to air pollutants and autoimmune diseases in this population and to our knowledge, no study has assessed the influence of atmospheric pollutants on disease activity of childhood-onset systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients. **Objectives:** (1). Evaluate the presence of association between acute variations in the concentrations of atmospheric pollutants in the Metropolitan Region of São Paulo (MRSP) and the risk of disease activity through the *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) in children and adolescents with C-SLE and (2). Evaluate the influence of exposure to air pollution of 21 days prior to each consultation on risk of disease activity through the SLEDAI-2K in children and adolescents with C-SLE.

Methods: A longitudinal panel retrospective study was carried out based on 409 consecutive visits of C-SLE patients (*American College of Rheumatology* - ACR criteria) living in the Metropolitan Region of São Paulo. Disease activity was evaluated according to *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K), and the patients were divided in two groups: $SLEDAI \leq 8$ and $SLEDAI > 8$. Daily concentrations of inhaled particulate matter (PM_{10}), sulfur dioxide (SO_2), nitrogen dioxide (NO_2), ozone (O_3) and carbon monoxide (CO) were evaluated on the 21 days preceding the medical visits. A generalized estimation equation (GEE) model was used to assess the impact of these measurements on the SLEDAI-2K score, considering the fixed effects for repetitive measurements. The models were adjusted for erythrocyte sedimentation rate (ESR), corticosteroid use (prednisone use and cumulative dose of prednisone), antimalarials, immunosuppressive agents, presence of infection 20 days preceding the medical appointment, minimum temperature and relative humidity. **Results:** PM_{10} , NO_2 and CO were risk factors for C-SLE activity ($SLEDAI-2K > 8$) approximately two weeks after exposure. A $13,4 \mu g/m^3$ increase in PM_{10} moving average (from lag 12 to lag 15) was associated to a 34 % (95% confidence interval – 7,0 – 68,0) increase in the risk of SLEDAI-2K above 8.

Conclusions: (1). Exposure to atmospheric pollution may increase the risk of disease activity in patients with C-SLE residing in large cities and (2). Effect of exposure to air pollution on increasing JSLE activity was observed 13 days after exposure.

Descriptors: Lupus erythematosus, systemic; Air pollutants; Air pollution; Environmental pollution; Pediatrics; Child; Adolescent.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Iniciais

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) juvenil (LESJ) é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune e multifatorial, de grande complexidade e amplo espectro clínico, incluindo manifestações em diferentes órgãos e sistemas (Kone-Paut et al., 2007, Silva et al., 2009, Almeida et al., 2009, Deen et al., 2009, Campos et al., 2010, Silva et al. 2010, Almeida et al., 2011, Cavalcante et al., 2011a, Cavalcante et al., 2011b, Spadoni et al., 2011, Araújo et al., 2012, Silva et al., 2012).

O LESJ é a denominação da doença que se inicia antes dos 18 anos de idade e acomete 10-20% de todos os pacientes adultos com LES (Silva et al., 2012). A incidência nos estudos varia amplamente de 0,36 a 30 para cada 100.000 crianças (Pineless et al., 2011). O predomínio do sexo feminino já se inicia na faixa etária pediátrica na proporção 2:1 e tende a aumentar com a idade chegando à proporção de 9:1 nos adultos. A mediana de idade ao diagnóstico no LESJ é de 11-12 anos e muito rara antes dos oito anos de idade (Mina e Brunner, 2013).

A doença é caracterizada por perda da tolerância imunológica a vários auto-antígenos e formação de imunocomplexos que se depositam nos tecidos, com consequente inflamação em diferentes órgãos e sistemas, conforme também evidenciado em recentes estudos do presente serviço terciário de Reumatologia Pediátrica (Campos et al., 2006, Avcin et al., 2008, Jesus et al., 2009, Aikawa et al., 2012, Campos et al., 2013). O desequilíbrio entre estresse oxidativo e as defesas antioxidantes é considerado atualmente relevante no desenvolvimento de várias apresentações clínicas vistas no LES (Kurien e Scofield 2003, Taysi et al., 2002, Avalos et al., 2007). O excesso de produção de radicais livres altera o estado “redox” e pode modular a expressão de uma variedade de moléculas inflamatórias e imunes que geram processo inflamatório, exacerbando assim a inflamação, com produção de citocinas e dano tecidual (Shah et al., 2010).

De fato, as citocinas têm um papel importante na diferenciação, maturação e ativação de várias células do sistema imune. Estão envolvidas

não apenas na desregulação imune do LES como também na resposta inflamatória local que vai levar à injúria tecidual (Shah et al., 2010).

1.2 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 LES quanto no LESJ. (Mina e Brunner, 2013, Silva et al., 2012; Brunner et al., 2002). Sendo assim, a atividade mensurada regularmente ao longo da doença é de extrema importância e irá guiar a terapêutica. O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* ou *Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico* (SLEDAI) é um escore criado e validado para avaliação de atividade do LES inicialmente publicado em 1992 (Bombardier et al., 1992). Em 2000, este índice foi revisado e recebeu a nomenclatura de SLEDAI-2K e é utilizado amplamente no seguimento clínico dos pacientes com LESJ e em estudos científicos da doença (Gladman et al., 2002 e Lattanzi et al., 2011). O escore avalia 24 parâmetros clínicos e laboratoriais e a sua pontuação varia de 0 a 105, sendo remissão definida por SLEDAI-2K igual a zero e uma atividade moderada significa pontuação acima de 8 no escore (Lattanzi et al., 2011).

1.3 Poluição do Ar e Inflamação

Poluição atmosférica é a contaminação do ar por qualquer agente físico, químico ou biológico que altere as características da atmosfera. Consiste em uma heterogênea mistura de gases e partículas que incluem monóxido de carbono (CO), ozônio (O₃), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂), chumbo, produtos tóxicos da fumaça do cigarro, compostos orgânicos voláteis e material particulado (PM₁₀), sendo este último constituído de partículas sólidas e líquidas onde substâncias

carbonáceas, elementos químicos e compostos voláteis (hidrocarbonetos, benzeno, tolueno), entre outros, podem se encontrar adsorvidos.

A fonte veicular é a principal responsável pela emissão de poluentes em grandes centros urbanos, como a Região Metropolitana da cidade de São Paulo (RMSP). Em 2010, na RMSP existiam aproximadamente 19 milhões de habitantes e cerca de 6,5 milhões de veículos. Esse número de veículos vem aumentando de forma intensa na última década. Além do que, nos últimos 30 anos, observamos uma redução na velocidade do tráfego de cerca de 60% nas áreas urbanas com elevação da emissão de poluentes pelos veículos parados em congestionamentos por maior tempo. Dessa forma os moradores dos grandes centros urbanos sofrem, cada vez mais, os efeitos deletérios da exposição à queima de combustíveis fósseis (diesel, gasolina) e biocombustíveis (álcool, biodiesel) proveniente principalmente de fonte veicular. A RMSP devido à sua imensa frota veicular proporciona um ambiente único para avaliação dos efeitos dessa mistura singular de poluentes.

O monitoramento da qualidade do ar, com a avaliação das concentrações de poluentes, foi iniciado na Região Metropolitana de São Paulo, em 1972, com a instalação de 14 estações para medição diária dos níveis de dióxido de enxofre e fumaça preta. Nessa época, a qualidade do ar passou a ser divulgada diariamente à população por meio de boletins encaminhados à imprensa.

Em 1981, houve uma melhora significativa na análise da qualidade do ar, com o início do monitoramento automático e a instalação de novas estações para a avaliação de SO_2 , PM_{10} , O_3 , NO_2 , CO e hidrocarbonetos não-metânicos, além dos parâmetros meteorológicos como direção e velocidade do vento, temperatura e umidade relativa do ar.

Todos os resultados do monitoramento passaram a ser acompanhados em uma central que recebe as informações de todas as estações. Em 2000, o monitoramento automático foi ampliado para algumas cidades do interior do Estado de São Paulo e novas expansões ocorreram em 2008 e 2012.

Atualmente, na RMSP há 22 estações automáticas medidoras de poluentes atmosféricos, além de estações móveis, que são utilizadas em estudos temporários (Figura 1).

Figura 1: Localização das estações medidoras automáticas de poluentes atmosféricos na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP)

Os padrões de qualidade do ar definem legalmente o limite máximo para a concentração de um poluente na atmosfera, que garanta a proteção da saúde e do meio ambiente. Estes padrões foram estabelecidos em 1976 pelo IBAMA - Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e aprovados pelo CONAMA - Conselho Nacional de Meio Ambiente, por meio da Resolução CONAMA nº 03/90.

Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um documento com uma revisão dos valores limites para os poluentes atmosféricos visando à proteção da saúde da população. Segundo essa

publicação da OMS, os padrões de qualidade do ar variam de acordo com a abordagem adotada para balancear riscos à saúde, viabilidade técnica, considerações econômicas e vários outros fatores políticos e sociais, que, por sua vez, dependem, entre outras coisas, do nível de desenvolvimento e da capacidade do Estado de gerenciar a qualidade do ar. A OMS também preconiza que o processo de estabelecimento de padrões visa atingir as menores concentrações possíveis no contexto de limitações locais, capacidade técnica e prioridades em termos de saúde pública.

Em 2008, o Estado de São Paulo iniciou um processo de revisão dos padrões de qualidade do ar, baseando-se nas diretrizes estabelecidas pela OMS. Este processo resultou na publicação do Decreto Estadual nº 59113 de 23/04/2013, estabelecendo novos padrões de qualidade do ar por intermédio de um conjunto de metas gradativas e progressivas para que a poluição atmosférica seja reduzida a níveis desejáveis ao longo do tempo.

O Decreto Estadual nº 59113/2013 estabelece que a administração da qualidade do ar no território do Estado de São Paulo seja efetuada através de Padrões de Qualidade do Ar, observados os seguintes critérios:

- I. Metas Intermediárias - (MI) estabelecidas como valores temporários a serem cumpridos em etapas, visando à melhoria gradativa da qualidade do ar no Estado de São Paulo, baseada na busca pela redução das emissões de fontes fixas e móveis, em linha com os princípios do desenvolvimento sustentável (Tabela 1).
- II. Padrões Finais (PF) - Padrões determinados para que a saúde da população seja preservada ao máximo em relação aos danos causados pela poluição atmosférica (Tabela 1).

Tabela 1: Padrões de Qualidade do Ar do Estado de São Paulo para os poluentes atmosféricos – material particulado (PM₁₀), dióxido de enxofre (SO₂), dióxido de nitrogênio (NO₂), ozônio (O₃) e monóxido de carbono (CO) decretados em 2013 (Decreto Estadual nº 59113 de 23/04/2013)

Poluente	Tempo de Amostragem	MI1 (µg/m ³) a partir 2013	MI2 (µg/m ³) sem data	MI3 (µg/m ³) sem data	PF - OMS (µg/m ³) após cumprimento das anteriores
PM₁₀	24 horas	120	100	75	50
Material Particulado	MAA	40	35	30	20
SO₂	24 horas	60	40	30	20
Dióxido de enxofre	MAA	40	30	20	-
NO₂	1 hora	260	240	220	200
Dióxido de nitrogênio	MAA	60	50	45	40
O₃	8 horas	140	130	120	100
Ozônio					
CO	8 horas	9 ppm	-	-	9 ppm
Monóxido de carbono					

MAA - Média aritmética anual; MI- metas intermediárias; PF- padrões finais; OMS- Organização Mundial de Saúde

Mesmo após várias determinações que regularam os níveis de concentração dos principais poluentes a limites cada vez mais reduzidos, os efeitos deletérios dos poluentes sobre a saúde humana persistem. A associação dos efeitos da poluição atmosférica sobre os sistemas cardiovascular e respiratório tem sido evidenciada nas últimas duas décadas, em estudos experimentais e epidemiológicos (Farhat et al., 2005, Routledge et al., 2003, Ruidavets et al., 2005). Recentemente, o material particulado tem sido responsabilizado pelos efeitos sobre doenças cardiovasculares e pelo desencadeamento de resposta inflamatória sistêmica no organismo humano (Brook et al., 2010, Rückerl et al., 2007). O PM é composto por partículas divididas de acordo com seu diâmetro aerodinâmico: material particulado - PM₁₀ (diâmetro menor de 10 micrômetros (µm)), material particulado fino - PM_{2,5} (diâmetro < 2,5 µm) e

material particulado ultrafino - PM_{0,1} (diâmetro menor do que 0,1 µm). As partículas finas e ultrafinas, por suas características, podem passar do alvéolo para a circulação sistêmica e desencadear uma resposta de estresse oxidativo com liberação de fatores pró-trombóticos e citocinas inflamatórias gerando inflamação sistêmica (Routledge et al., 2003, Nemmar et al., 2002, Brook et al., 2010).

1.4 Poluição do Ar e LES

Nas décadas de 1970-1990, a exposição ocupacional a contaminantes do ar como sílica, pesticidas, solventes e outras substâncias inaláveis foi associada ao desenvolvimento de LES em muitas publicações (Jones et al., 1976, Hatron et al., 1982, Steenland e Brown, 1995, Cooper et al., 2010). Entretanto, há poucos estudos que avaliaram a associação da poluição do ar com doenças autoimunes reumatológicas (Hart et al., 2009, Zeft et al., 2009, Bernatsky et al., 2011, Ritz, 2010, Vidotto et al., 2012). Estes aspectos foram recentemente reforçados numa revisão sobre o tema feita pelo Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LPAE) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), enfatizando estudos com poluentes inaláveis de acordo com níveis de evidência (Farhat et al., 2011).

Existem apenas dois estudos que avaliaram poluição do ar e LES. Dahlgren et al. (2007) estudaram um aparente “cluster” de casos de LES em moradores de uma área de seis bairros em Hobbs, Novo México onde havia relato de excesso de casos de LES quando comparado com o restante da população local. A localidade com alto número de casos foi construída onde havia um campo de petróleo ativo de 1927 até fim da década de 1960. Pristane (um composto orgânico usado como lubrificante e agente anticorrosivo) foi encontrado em altas concentrações na poeira das casas investigadas, assim como concentrações elevadas de mercúrio no ar. A prevalência de LES (OR: 19,33 IC 95% 1,96 - 190,72) foi maior do que a observada na população não exposta. Em outro estudo, Bernatsky et al.

(2011) avaliaram a associação entre $PM_{2,5}$ e o escore de atividade da doença (SLEDAI-2K) (média anual) em mulheres com LES no período de 2000 a 2007. O escore total não foi associado com os níveis de $PM_{2,5}$, entretanto o anticorpo anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA) foi significativamente associado com níveis do poluente 24-48 horas antes da coleta. O mesmo efeito foi observado para a presença de cilindros urinários, demonstrando a relação entre alteração renal e níveis atmosféricos de $PM_{2,5}$.

O Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental do LPAE da FMUSP em conjunto com a Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP, em recente estudo inédito de série temporal, avaliou a influência da exposição real à poluição do ar da cidade de São Paulo sobre o número de internações diárias por agudização de sete doenças reumatológicas pediátricas (LESJ, AIJ, dermatomiosite juvenil, púrpura de Henoch-Schönlein, esclerose sistêmica, poliarterite nodosa e espondilite anquilosante) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007. Os autores encontraram para uma variação interquartil de SO_2 um aumento de 1,98% (IC=0,25 - 3,69) no número de internações hospitalares devido à exacerbação das doenças estudadas após 14 dias da exposição. Esse foi o primeiro estudo a demonstrar que a exposição à poluição do ar pode acarretar um agravamento de forma aguda nas doenças reumatológicas em crianças e adolescentes (Vidotto et al., 2012).

1.5 Justificativa

As partículas finas e ultrafinas do material particulado podem passar do alvéolo para a circulação sistêmica e desencadear uma resposta de estresse oxidativo gerando inflamação sistêmica.

Na literatura há poucos estudos envolvendo LES e poluição atmosférica e desta forma surgiu o interesse na avaliação dos efeitos da inalação de poluentes sobre a atividade da doença em crianças e adolescentes com LESJ.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a presença de associação entre variações agudas nas concentrações dos poluentes atmosféricos da Região Metropolitana de São Paulo e o risco de atividade da doença através do SLEDAI-2K em crianças e adolescentes com LESJ.
2. Avaliar a influência da exposição à poluição atmosférica dos 21 dias anteriores a cada consulta (estrutura de defasagem) sobre risco de atividade da doença através do SLEDAI-2K em crianças e adolescentes com LESJ.

3. MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Este estudo é longitudinal retrospectivo de painel de medidas repetidas. Neste tipo de estudo são definidos os participantes, em geral um grupo de indivíduos com as mesmas características de interesse, que são acompanhados ao longo do tempo, com medidas concomitantes do(s) fator(es) de risco e do(s) desfecho(s) de interesse. A coleta de dados pode ser feita de modo prospectivo, a partir do início da inclusão do participante no estudo, ou de modo retrospectivo, através de prontuários médicos dos serviços aonde estes indivíduos são acompanhados.

O estudo longitudinal de medidas repetidas, no qual não se pode aleatorizar a ordem da exposição para cada indivíduo, tem como vantagens principais: 1) requer um número menor de indivíduos do que planejamentos completamente casualizados; 2) proporcionar condições mais adequadas para o estudo de co-variáveis que possam influenciar na variável estudada e permitir o estudo da mudança do comportamento da resposta média do desfecho ao longo do período estudado (incorpora informação sobre a variação individual na análise) (Venezuela 2003).

Como o presente estudo é um painel de medidas repetidas, não se fez necessário um grupo controle, pois avaliamos o mesmo desfecho (escore de atividade do LESJ- SLEDAI-2K) de um indivíduo em várias ocasiões e o efeito da poluição em 21 dias que antecederam as datas das consultas (nas quais foi calculado o escore através de dados clínicos e laboratoriais) do mesmo indivíduo. Sendo assim, cada indivíduo é o controle dele mesmo.

3.2. Critérios de Inclusão

- Pacientes com LESJ, segundo critérios de classificação para o diagnóstico de LES de acordo ao *American College of Rheumatology* (Hochberg, 1997) e início da doença antes de 18 anos.
- Moradores da RMSP, no período de 2005 a 2010.
- Mínimo de um ano de seguimento na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP, com pelo menos quatro consultas no período estudado.

3.3. Critérios de Exclusão

- Consultas nas quais o critério de atividade da doença (SLEDAI-2K) estava incompleto.
- Moradores de fora da RMSP.

3.4. Dados Clínicos e Laboratoriais de Interesse Obtidos dos Prontuários

- Idade e sexo do paciente, idade de início da doença e tempo de seguimento no referido serviço.
- Data da consulta.
- Data da coleta dos exames necessários para o cálculo do SLEDAI- 2K juntamente com a dosagem sérica de velocidade de hemossedimentação (VHS).
- Infecção presente no dia da consulta ou referida até 21 dias antes da consulta.

- Medicamentos em uso e/ou mudança recente de esquema terapêutico.
- Data das internações dos pacientes estudados e diagnóstico.
- [Escore de atividade da doença no LES (SLEDAI-2K)]. Os critérios avaliados e as pontuações correspondentes estão apresentados no ANEXO1.

3.5. Dados de Poluição do Ar e Variáveis Meteorológicas

As concentrações diárias dos poluentes estudados (material particulado - PM_{10} , dióxido de enxofre - SO_2 , dióxido de nitrogênio - NO_2 , ozônio - O_3 e monóxido de carbono - CO) foram fornecidas pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB, 2014). A rede das estações medidoras automáticas é ligada a uma central de computadores por via telefônica que registra ininterruptamente as concentrações dos poluentes na atmosfera. Todos os dados são processados com base nas médias estabelecidas por padrões legais e nas previsões meteorológicas, que indicam as condições para a dispersão dos poluentes.

As medidas diárias de cada poluente foram realizadas entre as 16 horas do dia anterior até às 15 horas do dia em referência, da seguinte maneira:

- PM_{10} : concentração média de 24 horas em $\mu g/m^3$;
- SO_2 : concentração média de 24 horas em $\mu g/m^3$;
- NO_2 : concentração da maior média horária em $\mu g/m^3$;
- O_3 : concentração da maior média horária em $\mu g/m^3$;
- CO : concentração da maior média móvel de 8 horas em ppm.

No período do estudo, entre 2005 e 2010 não havia medição do $PM_{2,5}$ na RMSP. Este poluente passou a ser aferido apenas a partir de 2011.

Os métodos de determinação para cada poluente estudado foram:

- Material Particulado – radiação beta
- Dióxido de enxofre – fluorescência de pulso (ultravioleta)
- Óxidos de nitrogênio – quimiluminescência
- Monóxido de carbono – infravermelho não dispersivo (GFC)
- Enxofre reduzido total – oxidação térmica e fluorescência de pulso (ultravioleta)
- Ozônio – ultravioleta

Os poluentes do ar registrados em cada estação medidora são altamente correlacionados entre si, e as medidas de cada estação também apresentam alta correlação entre elas, portanto, a média dos valores de cada poluente aferida em todas as estações foi adotada como representativa da exposição em toda a região metropolitana (CETESB, 2014).

As informações sobre a temperatura mínima do dia em graus Celsius ($^{\circ}C$) e a umidade média relativa do ar (%), foram obtidas do Instituto Astronômico e Geofísico da Universidade de São Paulo, que possui uma estação localizada dentro do Parque do Estado, na zona sul da cidade.

3.6. Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada pelo Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental do LPAE- FMUSP.

A correlação entre os poluentes foi realizada através da correlação de Pearson.

A análise descritiva incluiu as variáveis contínuas apresentadas em medidas de tendência central e dispersão (média $\pm$ desvio padrão ou mediana e variação), e as variáveis categóricas apresentadas em valores absolutos e relativos.

Com o intuito de avaliar a atividade da doença, as medidas de SLEDAI-2K foram divididas em dois grupos: com e sem atividade (SLEDAI-2K > 8) e (SLEDAI-2K ≤ 8).

O modelo utilizado para avaliar a associação entre o efeito das concentrações diárias dos poluentes sobre o escore SLEDAI-2K foi o modelo de equação de estimativa generalizada (EEG) com distribuição binominal considerando os efeitos fixos para medidas repetidas.

A variável dependente foi SLEDAI-2K > 8 e o modelo foram ajustados para as seguintes variáveis independentes: velocidade de hemossedimentação uso de prednisona, uso de imunossupressores, presença de infecção 21 dias antes da consulta, sazonalidade, temperatura mínima, umidade relativa e concentração média diária dos poluentes. Os dados das concentrações médias diárias dos poluentes e os dados meteorológicos foram avaliados com estrutura de defasagem de 21 dias da data da consulta (lag 0= concentração média do poluente no dia da consulta, lag1 = concentração média do dia anterior à consulta, lag 21= concentração média do poluente no 21º dia antes da consulta). Também foram utilizados, nos modelos de regressão, médias móveis de quatro dias (média da concentração do poluente do dia do atendimento e dos três dias anteriores, por exemplo: la0 a lag3).

Cada poluente estudado foi avaliado nos modelos de regressão de forma individual (modelo com único poluente) para todos os dias de

defasagem. Modelos multi-poluentes foram analisados quando foi observado efeito significativo sobre a variável dependente das concentrações diárias de mais de um poluente. Análises adicionais foram realizadas para os poluentes que apresentaram efeito mais robusto. Em vez de uma variável contínua, foram construídos dois indicadores de concentração para estes poluentes, sendo o primeiro, dividido em tercís de modo a explorar um possível comportamento de dose-resposta. E o segundo indicador, construído com base nos padrões de qualidade do ar definidos pela OMS.

Os resultados foram expressos em risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%.

O programa empregado para análise estatística foi o *Spplus* 2000 profissional versão quatro.

4. RESULTADOS

Atualmente, a Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP apresenta aproximadamente 100 pacientes com diagnóstico de LESJ em seguimento. Devido ao padrão de atendimento terciário da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP, muitos dos pacientes são moradores de outros estados do Brasil e como um dos nossos critérios de inclusão foi ser morador da RMSP, a população estudada foi composta de 22 pacientes com diagnóstico de LESJ que apresentaram 409 consultas consecutivas.

A idade dos pacientes com LESJ no momento da avaliação variou de 10 a 19 anos, sendo 91% do sexo feminino. A média da idade dos pacientes no momento do diagnóstico de LESJ foi de 10,3 anos ($\pm 3,5$) e o tempo médio de seguimento na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP foi de 5,3 anos ($\pm 3,4$). O número médio de consultas por paciente foi de 11,01 ($\pm 6,9$) e a variação foi de quatro a 30 consultas no período estudado. A Tabela 2 apresenta as características demográficas dos pacientes, dados de medicação, laboratoriais e escore de atividade das consultas.

Os corticosteroides e as drogas antimaláricas (cloroquina e hidroxicloroquina) foram as medicações mais comumente utilizadas (95,6% e 98,0%, respectivamente) e azatioprina e micofenolato mofetil foram os agentes imunossupressores mais utilizados pelos pacientes estudados (47,9% e 10,3%, respectivamente). A dose média de prednisona no momento de cada avaliação foi de 19,4mg/dia ($\pm 14,2$) com uma variação de 0 a 60 mg/dia (Tabela 2).

O valor médio do SLEDAI-2K nas 409 consultas avaliadas foi 5,48 ($\pm 4,2$) com uma variação de 0 – 22 e em 17,6% das avaliações, o índice SLEDAI-2K foi maior que 8. Nefrite, presença de anti-dsDNA e hipocomplementenemia com redução de C_3 e/ou C_4 foram os itens mais frequentemente positivos do SLEDAI-2K. Por outro lado, febre, serosite, e acometimento do sistema nervoso central foram raramente observados (Tabela 2).

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ), medicações utilizadas e escore de atividade da doença (SLEDAI- 2K) das consultas no período estudado

Características	N=22
Gênero	20
Feminino	02
Masculino	
Idade em anos - Média (DP**)	15,3 (2,3)

Medicações	% (409 consultas)
Dapsona	0,98
Talidomida	4,15
Ciclosporina	6,11
Ciclofosfamida	6,11
Metotrexato	8,31
Micofenolato mofetil	10,26
Azatioprina	47,92
Prednisona	95,59
Anti-maláricos	98,04

SLEDAI-2K	% (409 consultas)
Febre	0
Serosite	0,12
Envolvimento do sistema nervoso central	0,17
Artrite	1,96
Envolvimento vascular	0,24
Miosite	0,25
Envolvimento hematológico	5,01
Úlceras orais	3,42
Alopecia	5,62
Eritema malar	15,89
Hipocomplementenemia ($\downarrow C_3$ e $\downarrow C_4$)	45,97
Anticorpo anti- dsDNA	47,68
Nefrite	52,87

A média dos valores de VHS foi 25,7($\pm$ 16,8) mm/hora. Infecções foram evidenciadas em 53 (13%) avaliações, sendo as infecções mais comumente observadas o resfriado comum (32,1%), broncopneumonia (24,5%) e sinusite (10,9%).

Os poluentes atmosféricos registrados em cada estação mostraram correlações positivas significativas entre eles (correlação de Pearson): PM₁₀ e CO, 0,71 ($p = 0,001$), PM₁₀ e SO₂, 0,64 ($p = 0,001$), PM₁₀ e NO₂, 0,67 ($p = 0,001$), SO₂ e CO, 0,68 ($p = 0,001$), SO₂ e NO₂, 0,63 ($p = 0,001$); NO₂ e CO, 0,87 ($p = 0,001$). Também foi observado que os níveis dos poluentes registrados em cada estação medidora automática foram altamente correlacionados com os observados nas outras estações (Correlação de Pearson= 0,87 a 0,96 ($p < 0,001$)).

As concentrações dos poluentes, condições climáticas e suas respectivas variações interquartis, durante o estudo, estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3- Dados descritivos dos poluentes atmosféricos avaliados: material particulado (PM₁₀), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂) e ozônio (O₃), temperatura mínima e umidade relativa do ar no período estudado

	N	Min	Max	Média	Desvio padrão	IIQ	Quartis 25–75%
PM ₁₀ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	409	23,13	70,71	38,02	10,96	13,37	30,10- 43,47
CO (p.p.m.)	409	0,62	3,31	1,41	0,47	0,54	1,08- 1,62
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	409	46,73	148,82	80,87	18,30	25,16	68,52- 93,68
SO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	409	4,80	14,44	8,72	1,95	2,92	7,20- 10,12
O ₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	409	43,85	121,66	80,85	14,64	18,84	71,93- 90,77
Temperatura minima (°C)	409	10,97	20,80	16,64	3,42	4,39	14,52- 18,91
Umidade relativa (%)	409	51,44	85,03	72,15	8,92	7,31	69,15- 76,46

N - Número de observações; Min - mínimo; Max - máximo; IIQ - Intervalo interquartil

Em São Paulo, durante o período estudado, a temperatura e umidade exibiram dois padrões bem definidos: um padrão caracterizado pelo calor e umidade e outro padrão com frio e tempo seco. A média da concentração de PM_{10} e NO_2 , durante todo o período estudado, ultrapassaram os limites anuais padronizados pela OMS ($20 \mu g/m^3$ e $40 \mu g/m^3$ respectivamente).

Em relação à concentração diária, PM_{10} superou o padrão da OMS ($50 \mu g/m^3$) em 66 dias. As concentrações diárias de PM_{10} durante o nosso estudo ficaram entre 50 e $100 \mu g/m^3$. A OMS considera esta variação de concentração como "insalubre para os grupos sensíveis" (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias), cuja saúde pode, assim, sofrer efeitos ainda mais prejudiciais a essa exposição.

Nos modelos EEG individuais avaliando $SLEDAI-2K > 8$ como variável dependente e cada uma das variáveis independentes estudadas, apenas o uso de ciclofosfamida, VHS e a presença de infecção 21 dias antes das consultas apresentaram significância estatística e foram incluídas nos modelos com os poluentes.

No modelo EEG com um único poluente, observamos um aumento estatisticamente significativo no risco de exacerbação da doença associado com a variação interquartil de três poluentes estudados (PM_{10} , NO_2 e CO) 13 dias após a exposição. Também notamos uma tendência de aumento no risco após 12 dias da exposição a todos os poluentes, exceto o ozônio e SO_2 (Figuras 2-6).

Figura 2: Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K>8) associado com a variação interquartil do material particulado (PM₁₀) nos 21 dias após a exposição

Figura 3: Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K >8) associado com a variação interquartil do monóxido de carbono (CO) nos 21 dias após a exposição

Figura 4: Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K >8) associado com a variação interquartil do dióxido de nitrogênio (NO₂) nos 21 dias após a exposição

Figura 5: Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K>8) associado com a variação interquartil do ozônio (O₃) nos 21 dias após a exposição

Figura 6: Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K >8) associado com a variação interquartil do dióxido de enxofre (SO₂) nos 21 dias após a exposição

Do total de 409 de consultas, 72 avaliações apresentavam SLEDAI-2K > 8. Dezenove consultas foram realizadas no outono, 17 no inverno; 23 na primavera e 13 no verão. Para avaliar a influência da sazonalidade sobre a atividade da doença, foi realizado um modelo de EEG com a variável estação do ano em modelos individuais para os cinco poluentes e não encontramos interferência da sazonalidade nos valores significativos encontrados.

Nos modelos com média móvel de quatro dias, foi observado que o efeito cumulativo do PM₁₀ (entre os dias 12 e 15 após a exposição) aumentou o risco de exacerbação do LESJ em 34% para uma variação interquartil de 13,4µg/m³ (RR= 1,34 IC 95% 1,07-1,68) (Figura 7).

Figura 7: Efeito cumulativo da exposição às médias móveis (MV) de quatro dias do material particulado (PM₁₀) sobre risco relativo de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI-2K>8)

O risco relativo de exacerbação no LESJ relacionado aos poluentes está representado na Tabela 4. Nos modelos multi-poluentes (13 dias após a exposição) o efeito significativo não se manteve.

Tabela 4 – Risco relativo da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (SLEDAI 2K) >8 associado com a variação do intervalo interquartil do material particulado (PM₁₀), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂) no período estudado

Poluente (IIQ)	Lag 12	Risco Relativo (IC 95%)			Média móvel de 4 dias (Lag12-15)
		Lag 13	Lag 14	Lag 15	
PM₁₀ (13,4 g/m³)	1,17 (0,96-1,43)	1,34 (1,14-1,58)	1,16 (0,96-1,40)	1,24 (0,99-1,55)	1,34 (1,07-1,68)
CO (0,5 ppm)	1,11 (0,93-1,32)	1,29 (1,10-1,51)	1,21 (0,98-1,50)	1,15 (0,95-1,40)	1,30 (0,99-1,70)
NO₂ (25,2 g/m³)	1,05 (0,81-1,36)	1,29 (1,06-1,57)	1,13 (0,91- 1,41)	1,27 (0,93-1,73)	1,32 (0,97-1,79)
SO₂ (2,9 µg/m³)	1,18 (0,98-1,43)	1,12 (0,94-1,35)	1,10 (1,00- 1,20)	1,01 (0,84-1,21)	1,21 (0,93-1,57)

IC- intervalo de confiança; IIQ – intervalo interquartil

Como o PM₁₀ foi o poluente que apresentou efeito mais robusto, uma variável categórica representada pelos tercís deste poluente (Lag 13) foi incluída no modelo de regressão e o terceiro tercil do PM₁₀ (> 43,92 µg/m³) representou um aumento de 72% (IC 95% 7,0-175,0) no risco de SLEDAI > 8 quando comparado com o primeiro tercil.

Nos dias em que os níveis de PM₁₀ estiveram acima dos padrões da OMS (50 µg/m³), o risco de atividade moderada/grave representada pelo escore de SLEDAI-2K > 8 foi de 79% (IC 95% 9,0- 192,0), que é maior comparativamente ao risco nos dias em que os níveis do PM₁₀ estiveram dentro dos limites da OMS.

5. DISCUSSÃO

Até o momento, este é o primeiro estudo que avaliou uma potencial associação entre exposição à poluição atmosférica e atividade do lúpus eritematoso sistêmico juvenil em pacientes que vivem em um grande centro urbano. Um risco aumentado de atividade da doença foi observado, 13 dias após a exposição aos poluentes atmosféricos, controlando-se possíveis fatores de confusão. Também foi identificado que ocorreu um efeito cumulativo significativo entre os dias 12 e 15 após a exposição para o material particulado. Este estudo sugere que exposição à poluição pode ser um importante desencadeante de inflamação sistêmica e desta forma estimular reativações da doença.

Ao longo dos últimos vinte anos, a exposição à queima de combustíveis fósseis tem atraído interesse médico significativo. Muitos estudos têm demonstrado que os atuais níveis de poluentes atmosféricos contribuem para a morbimortalidade cardiovascular e respiratória em adultos e crianças.

O LPAE-FMUSP tem analisado as medições de poluentes atmosféricos na Região Metropolitana de São Paulo ao longo dos últimos 30 anos, e foi observado que os níveis de poluentes registrados em cada estação foram altamente correlacionados entre si. A área metropolitana de São Paulo tem uma população de 20 milhões de habitantes e mais de sete milhões de veículos. Esta frota de automóveis é a principal fonte de poluição do ar (CETESB, 2014). O material particulado contém uma mistura de substâncias perigosas e vários produtos químicos originados pelas emissões veiculares adsorvidos nas partículas finas e ultrafinas. Nas grandes cidades, estas pequenas partículas são as mais prejudiciais para a saúde humana, pois podem induzir a inflamação pulmonar e estresse oxidativo pulmonar, que por sua vez, podem estimular fatores de transcrição específicos, como o fator-K nuclear B, ativador da proteína-1, quimiocinas e outros mediadores pró-inflamatórios no soro (Brook et al., 2010). Alguns estudos demonstraram que a exposição a concentrações elevadas de material particulado fino foi associada com um aumento do nível de marcadores inflamatórios séricos

em crianças (Calderón-Garciduenas et al., 2008 e Calderón-Garciduenas et al., 2009).

Estudos experimentais evidenciaram que a inalação de substâncias como a sílica e o amianto podem exacerbar a resposta autoimune após dois a três meses da exposição, ao expor epítomos antigênicos ao sistema imune (Pfau et al., 2004, Pfau et al., 2008, Brown et al., 2003). Brown et al., 2003, em um estudo de exposição animal, utilizaram ratos geneticamente predispostos a desenvolverem LES no primeiro ano de vida (New Zealand mixed mice - NZM). Esses animais foram expostos à sílica inalada, soro fisiológico ou a uma partícula de controle equivalente a sílica existente sobre a superfície. Os autores observaram que a exposição à sílica pode acelerar o desenvolvimento de LES e exacerbar a doença caracterizada pelo aumento de proteinúria, níveis de auto-anticorpos, complexos imunes circulantes, fibrose pulmonar, deposição de complexo imune, depósito renal de C3 e aumento da mortalidade. Os ratos expostos à sílica morreram significativamente mais cedo do que os expostos ao soro fisiológico ou à partícula controle, além de desenvolverem níveis de proteinúria superior a 500 mg/dL (Brown et al., 2003).

Recentemente, a exposição à poluição atmosférica tem sido associada com um aumento da incidência de doenças inflamatórias crônicas, incluindo doenças autoimunes (Farhat et al., 2011; Ritz, 2010). Bernatsky et al., 2011, avaliaram a associação entre os níveis de material particulado fino e atividade da doença em adultos com LES. A pontuação anual do SLEDAI-2K não foi associada a níveis de PM_{2,5}. No entanto, os anticorpos anti-dsDNA e cilindros renais foram significativamente associados com os níveis de PM_{2,5} 24-48 horas antes das consultas médicas, o que sugere que as variações de curto prazo nos níveis de material particulado fino podem desencadear exacerbação aguda em adultos com LES. Em nosso estudo, diferentemente, mostramos um efeito cumulativo sobre SLEDAI-2K > 8 de pacientes com LESJ após 12-15 dias de exposição ao material particulado. Este resultado é compatível com um possível período de tempo necessário para as partículas finas e ultrafinas inaladas

desencadearem a liberação de moléculas vasoativas e mediadores pró-inflamatórios na circulação sanguínea, provocando, assim, um processo inflamatório sistêmico.

A maioria das publicações tem avaliado exposição de curto prazo (até sete dias) a poluentes sobre parâmetros sistêmicos, ou exposição de longo prazo (mais de 14 semanas até anos), mas são raros estudos que avaliaram os efeitos da exposição de médio prazo, sendo necessários estudos futuros para melhor compreensão deste fato. Ganguly et al., 2009, avaliando uma espécie de ratos (C3H / HeJ-C3) expostos a uma nanopartícula de carbono moderadamente tóxica, observaram níveis elevados de várias quimiocinas inflamatórias no pulmão e/ou em lavado broncoalveolar no sétimo dia após exposição, mesmo após a resolução completa do influxo de polimorfonucleares. Estes achados sugerem a possibilidade de que tais marcadores pró-inflamatórios possam causar efeitos sistêmicos nas semanas subsequentes à exposição.

Nós não observamos efeitos em modelos multi-poluentes. Este achado pode ser uma consequência da alta correlação entre poluentes primários. Dessa forma, é possível supor que os efeitos que levaram a exacerbação do LESJ foram devido à ação de todos os poluentes do ar, e que PM₁₀ pode ser um possível marcador da mistura complexa da poluição do ar na RMSP.

Existem poucos estudos que avaliaram a associação entre a exposição à poluição do ar e início ou agudizações de doenças autoimunes em crianças e adolescentes. Zeft et al., 2009, mostraram um maior risco de início sintomas de AIJ, em crianças menores de cinco anos de idade, associado com maiores concentrações de PM_{2,5} e condições do ar estagnado nos últimos 14 dias (RR = 1,60, 95% CI 1,00 - 2,54). Um estudo recente de série temporal avaliou a influência da exposição à poluição do ar sobre o número diário de internações por exacerbação de sete doenças reumáticas pediátricas (incluindo LESJ) de janeiro de 2000 a dezembro de 2007. Os autores encontraram, para uma variação de um intervalo interquartil de SO₂, um aumento de 1,98% (IC = 0,25 - 3,69) no número de

internações hospitalares devido a exacerbações agudas das doenças estudadas, após 14 dias de exposição (Vidotto et al., 2012). Observou-se que havia um efeito desfasado de duas semanas após a exposição que se manteve por quatro dias (lag14 a lag17). O nosso estudo, com um desenho e metodologia diferente, mostrou efeito na atividade do LESJ com SLEDAI-2K > 8 cerca de 14 dias após a exposição à poluição atmosférica e este efeito permaneceu por quatro dias (lag12 a lag15).

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, as estações de monitoramento são fixas, portanto, elas não refletem totalmente a variação da exposição individual, porque as pessoas provavelmente passam a maior parte do seu tempo dentro de casa. Portanto, mais estudos com monitores individuais capazes de medir a exposição em tempo real devem ser realizados no futuro. Em segundo lugar, os dados individuais sobre possíveis fatores de confusão, como a área de superfície corporal, idade, exposição à luz solar, e da exposição à fumaça do cigarro não estavam disponíveis, embora o efeito do tabagismo sobre a atividade do LES seja controverso (Ghaussy et al., 2003, Ekblom-Kullberg et al., 2014). Além disso, a possibilidade de resultados casuais não pode ser completamente excluída. No entanto, a potência do efeito observado na análise não mostra nenhuma recorrência, o que poderia ser atribuída a outro fator de periodicidade com efeito semelhante ao encontrado. Também, os efeitos das partículas atmosféricas sobre medicamentos utilizados ou sobre aspectos clínicos específicos da atividade da doença (como nefrite) não foram avaliados nesse estudo e serão analisados no futuro, incluindo um banco de dados específico com poluentes do ar para as datas dos exames laboratoriais coletados.

Notadamente, esta análise mostrou que, é possível assumir que existe um nível de concentração média de PM₁₀ onde o risco de agudização da doença é mínimo (abaixo 43,9µg/m³) e que níveis superiores a esse funcionariam como um gatilho para a exacerbação. Além disso, com base em nossos resultados, as Diretrizes de Qualidade do Ar da OMS poderiam

ser reduzidas em pelo menos 15%, a fim de minimizar os riscos de exacerbações dos pacientes com LESJ.

Nosso estudo demonstrou que, mesmo quando os poluentes atmosféricos estão dentro dos limites legalmente estabelecidos, eles podem ser prejudiciais para a saúde das crianças com LES; esses pacientes podem ser considerados de alto risco e sua saúde pode sofrer efeitos ainda mais prejudiciais. Estudos epidemiológicos devem ser analisados e utilizados como base para a definição de políticas públicas com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da população-alvo. Educação e conscientização devem também contribuir para implementação de políticas públicas adequadas, a fim de melhorar a qualidade do ar nos grandes centros urbanos.

6. CONCLUSÕES

1. Exposição à poluição atmosférica pode aumentar o risco de atividade da doença nos pacientes com LESJ que residem em grandes cidades

e
2. Efeito da exposição à poluição do ar sobre o aumento da atividade do LESJ foi observado 13 dias após a exposição.

7. REFERÊNCIAS

Aikawa NE, Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Viana VS, Sallum AM. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:126-31.

Almeida RT, Aikawa NE, Sallum AM, Jesus AA, Sa LC, Silva CA. Irreversible blindness in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:95-7.

Almeida RT, Campos LM, Aikawa NE, Kozue KT, Paz JA, Marques-Dias MJ, Silva CA. Polineuropatia periférica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2009;49:362-74.

Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, Shinjo SK. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012

Avalos I, Chung CP, Oeser A, Milne GL, Morrow JD, Gebretsadik T, et al. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms. *Lupus* 2007; 16:195-200.

Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, Berkun Y, Sztajnbok FR, Silva CA, Campos LM, Saad-Magalhaes C, Rigante D, Ravelli A, Martini A, Rozman B, Meroni PL. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*.2008;122: 1100-7.

Bernatsky S, Fournier M, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Smargiassi A. Associations between ambient fine particulate levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Environ Health Perspect*. 2011; 119:45-9.

Bombardier C, Gladman D, Urowitz MB, Karon D, Chang CH. Committee on prognosis studies in SLE. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-40.

Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation.* 2010; 121:2331-78.

Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol.* 2003; 131: 415-21.

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.

Calderón-Garcidueñas L, Macías-Parra M, Hoffmann HJ, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Osnaya N, et al. Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children. *Toxicol Pathol.* 2009; 37:161-9.

Calderón-Garcidueñas L, Villareal-Calderon R, Valencia-Salazar G, Henriquez-Roldán C, Gutiérrez-Castrellón P, Torres-Jardón R, et al. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhal Toxicol.* 2008; 20: 499-506.

Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, Manguiera CL, Silva CA. Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15: 496-500.

Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus* 2010;19:1654-8.

Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JCB, Miraglia J, Ishida MA, Bueno C, Pereira RMR, Bonfa E. *Arthritis Care Res.* 2013 Jul;65(7):1121-7.

Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2011b;20:960-4.

Cavalcante EG, Guissa VR, Jesus AA, Campos LM, Sallum AM, Aikawa NE, Silva CA. Stevens-Johnson syndrome in a juvenile systemic lupus erythematosus patient. *Lupus* 2011a;20:1439-41.

CETESB–Rede de Monitoramento -
http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/ar/ar_automatica.asp (2014, accessed August 2014).

Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD et al Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents *Rheumatology*. 2010;49:2172-80.

Dahlgren J, Takhar H, Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Tarr J, Warshaw R. Cluster of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with an oil field waste site: a cross sectional study. *Environ Health*. 2007; 22: 6-8. Erratum in: *Environ Health*.17 (2007) 6-15.

Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, Campos LM, Sallum AM, Silva CA. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:747-51.

Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2014; 34:341-5.

Farhat SC, Almeida MB, Silva-Filho LVRF, Farhat J, Rodrigues JC, Braga ALF. Ozone Is Associated With an Increased Risk of Respiratory Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2013; 144(4):1186–92.

Farhat SC, Paulo RL, Shimoda TM, Conceição GM, Lin CA, Braga AL, et al. Effect of air pollution on pediatric respiratory emergency room visits and hospital admissions. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:227-35.

Farhat SC, Silva CA, Orione MA, Campos LM, Sallum AM, Braga AL. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun Rev*. 2011; 11:14-21.

Ghaussy NO, Sibbitt WJr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1215-21.

Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29(2): 288-91.

Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1065-9.

Hatron PY, Plouvier B, François M, Baclet JL, Deconninck P, Devulder B. Association of lupus erythematosus and silicosis. *Rev Med Interne*. 1982;3:245-6.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9):1725.

Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Sheinberg M, Manguiera CL, Marie SK, Liphaut BL. Anti-C1q antibodies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173:235-8.

Jones RN, Turner-Warwick M, Ziskind M, Weill H. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblasters' silicosis. *Am Rev Respir Dis*. 1976; 113:393-5.

Kone-Paut , Piraam M, Guillaume S, Tran TA. Lupus in adolescence. *Lupus*. 2007; 16(8):606-12.

Kurien BT, Scofield RH. Free radical mediated peroxidative damage in systemic lupus erythematosus. *Life Sci* 2003;73:1655–66.

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.

Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(4):218.

Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*. 2002; 105:411–4.

Pfau JC, Brown JM, Holian A. Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells. *Toxicology*. 2004;195: 167-76.

Pfau JC, Sentissi JJ, Li S, Calderon-Garciduenas L, Brown JM, Blake DJ. Asbestos-induced autoimmunity in C57BL/6 mice. *J Immunotoxicol*. 2008; 5: 129-37.

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.

Ritz SA. Air pollution as a potential contributor to the 'epidemic' of autoimmune disease. *Med Hypotheses*. 2010; 74:110-7.

Routledge HC, Ayres JG, Townend JN. Why cardiologists should be interested in air pollution. *Heart*. 2003; 89:1383-8.

Rückerl R, Greven S, Ljungman P, Aalto P, Antoniadou C, Bellander T, et al. Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. *Environ Health Perspect* 2007;115:1072–80.

Ruidavets JB, Cournot M, Cassadou S, Giroux M, Meybeck M, Ferrieres J. Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111:563-9.

Santos UP, Terra-Filho M, Lin CA, Pereira LA, Vieira TC, Saldiva PH, et al. Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in Sao Paulo. *Braz Epidemiol Community Health*. 2008; 62:267-72.

Shah D, Kiran R, Wanchu A, Bhatnagar A. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to Th1 cytokine and disease activity. *Immunol Lett*. 2010; 129:7-12.

Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; Dec;64(12):1787-93.

Silva CA, Bonfá E, Borba EF, Braga AP, Soares PF, Moraes AJ, Saito O, Cocuzza M. Saúde reprodutiva em homens com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2009;49:207-22.

Spadoni M, Jacob C, Aikawa N, Jesus A, Fomin A, Silva CA. Chronic autoimmune urticaria as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:763-6.

Steenland K e Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and non asbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med*. 1995;27:217-29.

Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N. Serum oxidant/antioxidant status of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:684–8.

Venezuela, Maria Kelly. Modelos lineares generalizados para análise de dados com medidas repetidas [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Matemática e Estatística; 2003 [acesso 2012-06-05]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/45/45133/tde-07072006-122612/>.

Vidotto JP, Pereira LA, Braga AL, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Martins LC, Farhat SC. Atmospheric pollution: influence on hospital admissions in paediatric rheumatic diseases. *Lupus*. 2012;21: 526-33.

Zeft A.S, Prahalad S, Lefevre S, Clifford B, McNally B, Bohnsack J.F, Pope 3rd C.A. Juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009;27 :877-84.

ANEXOS

ANEXO 1

ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (SLEDAI – 2K)

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 (em qualquer momento)	4
LEUCOCITÚRIA	Maior que 5 leucócitos por campo. Excluir infecções.	4
ERITEMA MALAR	Presente (atual ou crônico)	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 espessamento 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/mm³. Excluir drogas.	1
LEUCOPENIA	Menor que 3.000/mm³. Excluir drogas.	1
TOTAL		

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

ANEXO 2

Artigo publicado na revista Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Apr 17.

Exposure to air pollutants increased disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients.

Fernandes EC1, Silva CA, Braga AL, Sallum AM, Campos LM, Farhat SC.

Running head: inhaled pollutants increased the disease activity in C-SLE

EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS INCREASED DISEASE ACTIVITY IN CHILDHOOD-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Elizabeth C Fernandes (MD, MS)³, Clovis A. Silva (MD, PhD)^{3,4}, Alfésio LF Braga (MD, PhD)^{1,2}, Adriana M.E. Sallum (MD, PhD)³, Lúcia M.A. Campos (MD, PhD)³, Sylvia C L Farhat (MD, PhD)^{1,5}.

1 Environmental Epidemiology Study Group, Laboratory of Experimental Air Pollution, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil;

2 Environmental Exposure and Risk Assessment Group, Collective Health Post-graduation Program, Universidade Catolica de Santos, Brazil;

3 Paediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil;

4 Division of Rheumatology, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil;

5 Emergency Department, Children's Institute, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil.

Funding statement: This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 13/21508-2 to SCLF), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ 302724/2011-7 and 472155/2012-1 to CAS), Federico Foundation (to CAS), and Núcleo de Apoio à Pesquisa "Saúde da Criança e do Adolescente" da USP (NAP-CriAd) to CAS.

Corresponding author:

Sylvia Costa Lima Farhat

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental, Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental

Avenida Dr. Arnaldo, 455, 1º andar, sala 1304, São Paulo, SP, Brazil, 01246-903.

Telephone/fax: 5511 3061-8530, e-mail: sylvia.farhat@gmail.com.

Conflicts of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Word Count: 3473

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as an 'Accepted Article', doi: 10.1002/acr.22603

© 2015 American College of Rheumatology

Received: Nov 09, 2014; Revised: Feb 20, 2015; Accepted: Apr 14, 2015

Abstract

Objective: To investigate the association between exposure to air pollutants in the São Paulo metropolitan area and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients. **Methods:** A longitudinal panel study was carried out based on 409 consecutive visits of C-SLE patients (ACR criteria) living in the São Paulo metropolitan area. Disease activity was evaluated according to Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and the patients were divided in two groups: $SLEDAI \leq 8$ and $SLEDAI > 8$. Daily concentrations of inhaled particulate matter (PM_{10}), sulfur dioxide (SO_2), nitrogen dioxide (NO_2), ozone (O_3) and carbon monoxide (CO) were evaluated on the 31 days preceding the medical visits. A generalized estimation equation (GEE) model was used to assess the impact of these measurements on the SLEDAI-2K score, considering the fixed effects for repetitive measurements. The models were adjusted for erythrocyte sedimentation rate (ESR), corticosteroid use (prednisone use and cumulative dose of prednisone), antimalarials, immunosuppressive agents, presence of infection 20 days preceding the medical appointment, minimum temperature and relative humidity.

Results: PM_{10} , NO_2 and CO were risk factors for C-SLE activity ($SLEDAI-2K > 8$) approximately two weeks after exposure. A $13.4 \mu g/m^3$ increase in PM_{10} moving average (from lag 12 to lag 15) was associated to a 34 % (95% CI 7.0-68.0) increase in the risk of SLEDAI-2K above 8.

Conclusion: This is the first study to identify that exposure to inhaled pollutants may increase the risk of disease activity in children with C-SLE in a large center.

Significance and Innovations

- This is the first study to identify that exposure to inhaled pollutants may increase the risk of disease activity in children with C-SLE in a large city.
- Traffic-generated pollutants, even when within legally established bounds, can be harmful to the health of children with autoimmune diseases such as SLE.
- This study contributes to highlight the burden of air pollution on children's health.

Introduction

Air pollution is composed of a heterogeneous mixture of gases and particles that includes nitrates (NO), sulphur dioxide (SO₂), ozone (O₃), lead, toxic products of tobacco smoke, carbon monoxide (CO), volatile organic compounds and particulate matter (PM₁₀) (1). Many of the harmful effects on human health caused by tropospheric pollutants have been linked to particles smaller than 10 micrometres in diameter (PM₁₀). These particles mainly originate from automotive vehicles emissions in urban areas. Fine particles are those with diameters smaller than 2.5 µm, while the ultrafine have a diameter smaller than 0.1µm (1). A significant portion of the particulate matter is composed of sulfates, nitrates, metals, hydrocarbons and other substances in their adsorbed molecules (1).

In this regard, this is an important public health hazard in a large city (2-4), and children and adolescents are susceptible to air pollution effects. However, there are few studies evaluating the association between exposure to air pollutants and autoimmune diseases in this population. (4-5), and to our knowledge no study has assessed the influence of air pollutants on disease activity of childhood-onset systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients

Therefore, the objective of the present study was to investigate the association between daily exposure to concentrations of air pollutants in the São Paulo metropolitan region and disease activity as measured by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) score in childhood-systemic lupus erythematosus (C-SLE) patients.

Methods

This is a longitudinal panel study including 409 consecutive medical visits of 22 C-SLE patients living in the São Paulo metropolitan area, which is 800 meters above sea level, with 39 cities, 20 million inhabitants and an area of 7,946 km². It is located in the southeast of São Paulo state (Figure 1).

All patients fulfilled the American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE (6) between January 2005 and December 2010 and were followed up at the Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Clinics Hospital, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil. This is a reference center for pediatric lupus, not just for those residing in the São Paulo metropolitan area but for the whole of Brazil. Our study included only patients from the São Paulo metropolitan area, which relies on pollution-monitoring stations that provide data on daily concentrations of air pollutants. Thus, in this period we evaluated all C-SLE patients (n=22) living in the São Paulo metropolitan area with at least one year of follow-up and at least four appointments per year.

Disease activity was evaluated according to Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (7). The mean $\pm$ standard deviation (SD) of SLEDAI-2K observed in 409 visits of C-SLE patients was 5.5 ± 4.2 . We used dichotomized SLEDAI-2K scores > 8 to estimate the risk of moderate/severe disease activity (8-10). We divided the patients' visits into two groups: with disease activity (SLEDAI-2K > 8) and without disease activity (SLEDAI-2K ≤ 8).

This study is a panel of repeated measurements hence no healthy control group was included. We evaluated the outcome (SLEDAI-2K) of each individual over time, on multiple occasions along with the effect of pollution on the 21 days preceding the dates

of medical appointments. Therefore, each patient was his own control.

The São Paulo State Environmental Agency (CETESB) provided daily concentrations of inhaled particulate matter (PM₁₀) (24-hour average), sulfur dioxide (SO₂) (24-hour average), nitrogen dioxide (NO₂) (the highest hourly average), ozone (O₃) (the highest hourly average) and carbon monoxide (CO) (the highest 8-hour moving average). (11)

There are 22 automated pollution-monitoring stations in different parts of the metropolitan area of São Paulo. Therefore, the average level of pollutants measured at each station was adopted as an exposure status throughout the city.

The meteorological variables, such as minimum temperature and relative humidity, were obtained from the Institute of Astronomy and Geophysics of the University of São Paulo, located in Parque do Estado (southern region of the city). We adjusted the models for these weather variables because they influence the concentration of daily air pollutants.

This study was approved by the Local Ethics Committee of our University Hospital.

Statistical analysis

We described all variables included in the study, and estimated Pearson's correlation coefficients for air pollutant variables. We used generalized estimation equation (GEE) models for binomial distribution to assess the impact of daily changes in average concentrations of air pollutants on the SLEDAI-2K score above 8 (dependent variable), considering the fixed effects for repeated measurements, and adjusted for independent variables: erythrocyte sedimentation rate (ESR), corticosteroid use (prednisone use and cumulative dose of prednisone), antimalarials, immunosuppressive agents (cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, metotrexate,

cyclosporin, thalidomide and dapsone), presence of infection 20 days preceding the medical appointment, minimum temperature and relative humidity. S-Plus 2000 Professional Release 3 software (Math Soft Inc., Seattle, WA, USA) was used, adjusting the model for the independent variables by using an exchangeable correlation as a working matrix, which assumes equal correlation for measurements in each patient.

We used single models to test the single effect of all independent variables adopted in this study. We included all independent variables with statistical significance in the final models.

We assessed the lag structure between air pollutant exposure and the SLEDAI-2K score, using lags between 0 and 21 days before the outcome measures, and a four-day moving average. For instance, a two-day moving average is the mean of the levels in the concurrent day and the previous day. We used single-pollutant models and multi-pollutant models for the analysis. The relative risk of the SLEDAI-2K >8 was reported with the respective 95% confidence interval (CI) for an interquartile range (IQR) increase in each pollutant. This is the standard approach adopted in studies of adverse effects of air pollution independently of the distribution of the variables.

We carried out additional analyses for PM₁₀. It was the pollutant that presented the most robust effect. Instead of a continuous variable we created two indicators of PM₁₀ concentration. In the first indicator, PM₁₀ concentrations were divided in tertiles in order to explore a possible dose response behavior. In the second one indicator, based on the air quality standards defined by the World Health Organization (WHO) (1), we created a dichotomous variable indicating days with PM₁₀ concentrations below and above 50 µg/m³ (WHO daily standard for PM₁₀).

Results

The current age of C-SLE patients ranged from 10 to 19 years and 91% were females. Clinical and demographic characteristics of C-SLE patients are displayed in Table 1.

Mean age of patients with C-SLE diagnosis was 10.3 years (± 3.5) and mean follow-up time was 5.3 years (± 3.4). Mean number of visits by each patient was 11.01 (± 6.9) with a range of 4-30 during the studied period.

Corticosteroids and antimalarial drugs (chloroquine/hydroxychloroquine) were the most common medications and azathioprine and mycophenolate mofetil were the most commonly immunosuppressive agents prescribed. Mean dose of prednisone at the time of each assessment was 19.4 mg day (± 14.2) with a range of 0-60 mg /day (Table 1). Among the immunosuppressive agents only cyclophosphamide presented statistic significant effect in the single models.

Mean value of SLEDAI-2K score recorded in 409 visits was 5.5 (± 4.2) with a range of 0-22. In 17.6% of the visits, SLEDAI-2K score was higher than 8. Nephritis (52.9%), presence of anti double-stranded DNA antibodies (anti-dsDNA) (47.7%) and hypocomplementemia (46.0%) were the items that most frequently scored in SLEDAI-2K. On the other hand, fever (0%), serositis (0.1%) and central nervous system involvement (0.2%) were rarely observed.

Mean value of ESR was 25.7(± 16.8) mm/ hour. Infections were found in 53 (13.0%) visits. Upper respiratory tract infections (32.1%), bronchopneumonia (24.5%) and sinusitis (10.9%) were the infections most frequently observed.

Air pollutant levels recorded in each station were highly correlated with those observed in the others (Pearson's correlation varied from 0.87 to 0.96 ($p < 0.001$)). The pollutants studied showed significant positive correlations among them (Pearson

correlations): PM₁₀ and CO, 0.71 (p=0.001); PM₁₀ and SO₂, 0.64 (p=0.001); PM₁₀ and NO₂, 0.67 (p=0.001); SO₂ and CO, 0.68 (p=0.001); SO₂ and NO₂, 0.63 (p=0.001); NO₂ and CO, 0.87 (p=0.001).

Pollutants concentrations, weather conditions and theirs respective interquartile ranges during the studied period are presented in Table 2.

In São Paulo, temperature and humidity during the study had two patterns: one, characterized by hot, wet weather and the other, characterized by cold, dry weather. Mean concentration of PM₁₀ and NO₂ during the study period was higher than the annual WHO standards (20 µg/m³ and 40 µg/m³ respectively).

Regarding daily concentrations, PM₁₀ surpassed the daily WHO standard (50µg/m³) on sixty-six days. Daily PM₁₀ concentrations in our study were ranged between 50µg/m³ and 100µg/m³. WHO considers these concentrations as "Unhealthy for Sensitive Groups" (children, elderly and people with respiratory diseases), whose health may thus suffer even more harmful effects.

In the single-pollutant GEE models, we observed an increase in the risk of SLEDAI-2K >8 significantly associated with interquartile ranges of PM₁₀ (13.4µg/m³), NO₂ (25.14µg/m³) and CO (0.54 ppm), with a lagged effect of 13 days after exposure to these pollutants and 16 days after the exposure to PM₁₀. The relative risks of SLEDAI-2K>8 related to pollutants are presented in Figure 2.

When we used the models with a moving average of 4 days, we found that the PM₁₀ cumulative effect (from lag 12 to lag 15) increased the risk of C-SLE activity by 34% (95% CI 7.0-68.0) (figure 3).

In multiple-pollutants model (Lag 13), none of the pollutants maintained the significant effect.

When a categorical variable representing pollutant tertiles (Lag13) was included in the regression model, we noticed that 3rd tertile PM₁₀ (> 43.92 µg/m³) represented an increase of 72.0 % (95%CI 7.0-175.0) in the risk of SLEDAI-2K>8 when compared to the first tertile.

On days with PM₁₀ levels above the WHO air quality standard (50 µg/m³), the risk of C-SLE activity (SLEDAI>8) was 79.0% (95% CI 9.0- 192.0), when compared to days with levels below the standard.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess a potential association between exposure to air pollution and disease activity in C-SLE patients living in a large city. We observed an increased risk of disease activity in such patients 13 days after exposure to air pollutants. We note a marked cumulative effect between 12 and 15 days following exposure to particulate matter, after controlling for other risk factors. This study suggests that exposure to air pollution may be an important trigger of inflammation and may aggravate disease activity.

Over the last twenty years, exposure to fossil fuel combustion has attracted significant medical interest. Many studies have demonstrated that current levels of air pollutants contribute to cardiovascular and respiratory morbidity/ mortality in adults and children (2, 3, 12-14).

We have analyzed air pollutant measurements in the São Paulo metropolitan area over the last 30 years, and observed that pollutant levels recorded in each station were highly correlated among each other. The São Paulo metropolitan area has a population of 20 million inhabitants and more than seven million vehicles. This automotive fleet is the main source of air pollution (11). Particulate matter contains a mixture of hazardous

substances and various chemicals originated by vehicular emissions. In large cities, these small particles are the most harmful ones to human health, as they can induce pulmonary inflammation and oxidative stress, which in turn may stimulate specific transcription factors such as nuclear factor- κ B, activator of protein-1, chemokines and other serum pro-inflammatory mediators (12). Some studies have demonstrated that exposure to high pollutant concentrations was associated with an increased level of serum inflammatory markers in children (13, 14).

Some experimental studies have produced evidence that inhaled substances like silica and asbestos may exacerbate autoimmune response after 2-3 months of exposure, by exposing antigenic epitopes to the immune system (15-17). Brown et al using genetically predisposed New Zealand mixed (NZM) mice exposed to inhaled silica, saline or a control particle equivalent to silica on the surface area found that exposure to silica may exacerbate development of SLE and accelerate the disease. Disease acceleration included increases in proteinuria, autoantibody levels, circulating immune complexes, pulmonary fibrosis, immune complex deposition, complement C3 deposition within the kidney and mortality. The silica-exposed NZM mice died significantly earlier than those exposed to saline or to a control particle and developed proteinuria levels greater than 500 mg/dl (17).

Recently, exposure to tropospheric pollution has been associated with an increased incidence of chronic inflammatory diseases including autoimmune diseases (18). Bernatsky et al evaluated the association between levels of fine ambient particulate matter and disease activity in adults with SLE. The annual score SLEDAI-2K was not associated with $PM_{2.5}$ levels. However, anti-dsDNA antibodies and renal casts were significantly associated with $PM_{2.5}$ levels 24-48hs before medical appointments, suggesting that short-term variations in levels of particulate matter may activate acute

exacerbation in adults with SLE (19). In our study, we showed a cumulative effect on SLEDAI-2K in medical visits by our C-SLE patients after 12-15 days of exposure to particulate matter. This result is compatible with a possible timespan necessary for inhaled fine and ultrafine particles to trigger and then release vasoactive molecules and pro-inflammatory mediators into blood circulation, thus triggering a systemic inflammatory process. Most publications have evaluated short-term (up to seven days) or long-term (more than 14 weeks-years) effects on systemic outcomes, but there are very few studies evaluating medium-term effects, which therefore would require future studies. In an experimental study, Ganguly et al (2009), evaluating a mouse strain (C3H/HeJ-C3) exposed to a moderate toxic carbon nanoparticle, observed elevated levels of several inflammatory chemokines in lung and/or bronchoalveolar lavage fluid at day 7 after exposure, even after complete resolution of PMN influx (20). These findings suggest the possibility that such pro-inflammatory markers may cause systemic effects in the weeks following exposure.

We observed no effect in multiple-pollutant models. It may be a consequence of the high correlation among primary pollutants. Therefore, it is possible to assume that the effects that led to C-SLE exacerbation were due to the action of all air pollutants, and that PM_{10} may be a possible marker of the complex mixture of air pollutants in the city of São Paulo.

There are few studies evaluating the association between exposure to air pollution and autoimmune-diseases onset and flare in children and adolescents. Zeff et al showed a high risk of juvenile idiopathic arthritis onset in children under five years associated with higher concentrations of $PM_{2.5}$ and stagnant air conditions in the preceding 14 days (RR=1.60, 95% CI 1.00–2.54) (5). A recent time-series study evaluated the influence of exposure to air pollution on the daily number of

hospitalizations due to exacerbation of seven pediatric rheumatic diseases (including C-SLE) from January 2000 to December 2007. The authors found, for an interquartile range of SO₂, an increase of 1.98 % (CI = 0.25 to 3.69) in the number of hospital admissions due to acute outbursts of the diseases studied after 14 days of exposure (4). It was observed that there was a lagged effect of two weeks after exposure that remained for four days (lag 14 to lag 17). Using a different design, we observed a similar lagged effect on C-SLE disease activity by SLEDAI-2K around 14 days after air pollution exposure that also remained for four days (lag 12 to lag 15).

Our study has some limitations. Firstly, the monitoring stations are fixed, thus they do not fully reflect individual exposure variation because people likely spend most of their time indoors. Therefore, further studies with individual monitors capable of measuring exposures in real time should be conducted. Secondly, individual data on potential confounders, such as body surface area, age, exposure to sunlight, and exposure to cigarette smoke were not available, although the effect of smoking on the SLE activity is controversial (21,22). Additionally, the possibility of casual results cannot be completely excluded. However, the power of the effect observed in the analysis shows no recurrence, which could be attributed to another factor with similar periodicity to the found effect found.

In addition, the effects of air particulates to medications used or to any particular manifestations of disease will be analyzed in a future study, including a specific air pollutants database based on the period of laboratorial exams collected.

Of note, we demonstrated that, within the correlation between PM₁₀ and C-SLE activity, it is possible to assume that there is a level at which risk of harm is minimal (below 43.9µg/m³). Also, based on our results, WHO Air Quality Guidelines should be lowered by at least 15% in order to minimize risks of C-SLE exacerbations.

Our study evidenced that even when atmospheric pollutants are within legally established limits, they can be harmful to the health of children with SLE; these patients may be considered high-risk and their health may suffer even more injurious effects. Epidemiological studies must be analyzed and used as the basis for defining public policies with the goal of improving quality of life among the target population. Education and awareness should also contribute to implementation of appropriate public policies in order to improve air quality in large urban centers.

In conclusion, acute exposure to air pollution (12-15 days after exposure) may increase the risk of disease activity (SLEDAI>8) in C-SLE patients living in a large urban center.

References

1. World Health Organization. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO website. <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/air-qualityguidelines.-global-update-2005.-particulate-matter-ozone-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>
2. Santos UP, Terra-Filho M, Lin CA, Pereira LA, Vieira TC, Saldiva PH, et al. Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in Sao Paulo. *Braz Epidemiol Community Health*. 2008; 62:267-72.
3. Farhat SC, Almeida MB, Silva-Filho LVRF, Farhat J, Rodrigues JC, Braga ALF. Ozone is associated with an increased risk of respiratory exacerbations in cystic fibrosis patients. *Chest*. 2013; 144(4):1186-9.
4. Vidotto JP, Pereira LA, Braga AL, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Martins LC, Farhat SC. Atmospheric pollution: influence on hospital admissions in paediatric rheumatic diseases. *Lupus*. 2012; 21:526-33.
5. Zeff AS, Prahalad S, Lefevre S, Clifford B, McNally B, Bohnsack JF, et al. Juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27:877-84.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9):1725.
7. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29(2): 288-291.
8. Boghdadi G1, Elewa EA. Increased serum APRIL differentially correlates with distinct cytokine profiles and disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int*. 2014; 34(9):1217-23.

9. Umare V, Pradhan V, Nadkar M, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Ghosh KK, et al. Effect of Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on Clinical Manifestations in Indian SLE Patients. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:385297 (PubMed in process)
10. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(7):1121-7
11. CETESB – Rede de Monitoramento - http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/ar/ar_automatica.asp (2014, accessed August 2014).
12. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121:2331-78.
13. Calderón-Garcidueñas L, Villareal-Calderon R, Valencia-Salazar G, Henriquez-Roldán C, Gutiérrez-Castrellón P, Torres-Jardón R, et al. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhal Toxicol.* 2008; 20: 499-506.
14. Calderón-Garcidueñas L, Macías-Parra M, Hoffmann HJ, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Osnaya N, et al. Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children. *Toxicol Pathol.* 2009; 37:161-169.
15. Pfau JC, Brown JM, Holian A. Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells. *Toxicology.* 2004;195:167-76.

16. Pfau JC, Sentissi JJ, Li S, Calderon-Garciduenas L, Brown JM, Blake DJ. Asbestos-induced autoimmunity in C57BL/6 mice. *J Immunotoxicol*. 2008;5:129-37
17. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol*. 2003;131:415-21
18. Farhat SCL, Silva CA, Orione MAM, Campos LMA, Sallum AME, Braga ALF. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: A review. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 11:14-21.
19. Bernatsky S, Fournier M, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Smargiassi A. Associations between ambient fine particulate levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Environ Health Perspect*. 2011; 119:45-9.
20. Ganguly K, Upadhyay S, Irmeler M, Takenaka S, Pukelsheim K, Beckers J, et al. Pathway focused protein profiling indicates differential function for IL-1B, -18 and VEGF during initiation and resolution of lung inflammation evoked by carbon nanoparticle exposure in mice. *Part Fibre Toxicol*. 2009;6:31
21. Ghaussy NO, Sibbitt WJr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1215-21.
22. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2014; 34:341-345.

Table 1. Demographic, treatment and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) characteristics of CSLE patients

Characteristics		
Gender	N (22)	
Female	20	
Male	02	
Current age (years)	Mean (SD)	
	15.3 (2.3)	
Drugs	%	
Anti-malarials	98.04	
Prednisone	95.59	
Azathioprine	47.92	
Mycophenolate mofetil	10.26	
Metotrexate	8.31	
Cyclosporin	6.11	
Cyclophosphamide	6.11	
Thalidomide	4.15	
Dapsone	0.98	
SLEDAI-2K (409 visits)	Mean (SD)	Median (IQR)
	5.5 (4.2)	4 (6)
Clinical and laboratorial itens	%	
Fever	0	
Serositis	0.12	
Central nervous system features	0.17	
Vascular involvement	0.24	
Arthritis	1.96	
Myositis	0.25	
Oral ulcers	3.42	
Hematological features	5.01	
Alopecia	5.62	
Malar rash	15.89	
Nephritis	52.87	
Hypocomplementemia	45.97	
Anti-dsDNA antibodies	47.68	
SD (Standard deviation) IQR (interquartile range)		

Table 2- Descriptive statistics of air pollutants, temperature and humidity during studied period

	N*	Min	Max	Mean during study	Standard Deviation	Median during study	IQR [†]	Quartiles 25–75%	Annual mean WHO standards
PM ₁₀ (µg/m ³)	409	23.13	70.71	38.02	10.96	34.02	13.37	30.10- 43.47	20
CO (p.p.m.)	409	0.62	3.31	1.41	0.47	1.27	0.54	1.08- 1.62	-
NO ₂ (µg/m ³)	409	46.73	148.82	80.87	18.30	77.67	25.16	68.52- 93.68	40
SO ₂ (µg/m ³)	409	4.80	14.44	8.72	1.95	8.77	2.92	7.20- 10.12	-
O ₃ (µg/m ³)	409	43.85	121.66	80.85	14.64	79.37	18.84	71.93- 90.77	100
MinTemp (°C)	409	10.97	20.80	16.64	3.42	16.79	4.39	14.52- 18.91	
Mean Humid (%)	409	51.44	85.03	72.15	8.92	72.80	7.31	69.15- 76.46	

* Number of observations; [†] Interquartile range

Legend Figure1: Brazil, state of São Paulo, São Paulo metropolitan area

Legend Figure 2: The relative risks of SLEDAI-2K>8 related to air pollutants in the studied period

Legend Figure 3: The relative risk of C-SLE activity (SLEDAI-2K>8) to PM₁₀ moving average of four days

Figure 1 : Brazil, state of São Paulo, São Paulo metropolitan area

Figure 2: The relative risks of SLEDAI-2K>8 related to air pollutants in the studied period

Accepted Article

Figure 3:

Figure 3: The relative risk of C-SLE activity (SLEDAI-2K>8) to PM₁₀ moving average of four days