

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSOL DE
DIETILENOTRIAMINOPENTACETATO MARCADO COM
TECNÉCIO-99m NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

PAULO DE TARSO ROTH DALCIN

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título
de Doutor em Medicina.*

ORIENTADOR: PROFESSOR SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO

Porto Alegre
1996

T- 0978

FICHA CATALOGRÁFICA

S138e Dalcin, Paulo de Tarso Roth

Estudo da depuração pulmonar do radioaerossol de dietilenotriaminopentacetato marcado com tecnécio-99m no lúpus eritematoso sistêmico / Paulo de Tarso Roth Dalcin; orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto - Porto Alegre : UFRGS, 1996.

166 p.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Pneumologia.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Depuração pulmonar. 3. Dietilenotriaminopentacetato. I. Menna Barreto, Sérgio Saldanha. II. Título.

CDD 616.978

CDU 616.9

À minha esposa, **Alice**

Aos meus filhos, **Guilherme e Aline**

Aos meus pais, **Orestes e Noeli**

Agradecimentos

- Ao Pof. Dr. **Sérgio Saldanha Menna Barreto**, pela orientação científica segura e dedicada.
- Ao Prof. **Eduardo Ludwig**, chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- À bioquímica **Heloísa Siqueira da Rocha**, pela preparação padronizada do radioaerossol.
- Ao bioquímico **Jarbas Oliveira**, pela contribuição nas análises laboratoriais.
- Ao Prof. **Álvaro Porto Alegre Furtado**, pela interpretação radiológica.
- Ao Dr. **Roberto Klück**, pela interpretação eletrocardiográfica.
- Ao Prof. Dr. **João Carlos Brenol**, pela contribuição metodológica nos aspectos reumatológicos.
- Ao Dr. **Belmonte Juarez Marroni**, pela padronização da técnica cintilográfica e contribuição metodológica nos aspectos de Medicina Nuclear.
- Ao Dr. **Renato Duarte da Cunha**, pela contribuição na execução dos exames cintilográficos e na revisão dos aspectos de Medicina Nuclear.
- Ao Dr. **André Furian Sessegolo**, pela participação na seleção dos pacientes e na coleta de dados.

- Ao Prof. **Milton Zelmanovich**, pela contribuição metodológica nos aspectos de Medicina Nuclear.
- À estatística **Lídia do Carmo Nascimento**, pela análise dos dados obtidos no estudo.
- À geóloga **Lília Sant'Agostino**, pela medição do tamanho de partícula do aerossol.
- À Profa. **Maria do Horto Soares Motta**, pela revisão de linguagem e padronização técnica do texto.
- A todos os **funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre** que participaram ou cooperaram no estudo.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

1- INTRODUÇÃO / 18

1.1- Lúpus Eritematoso Sistêmico: Conceito e Diagnóstico / 19

1.2- Envolvimento Pleuropulmonar no LES / 20

1.2.1- Alterações dos Testes de Função Pulmonar / 21

1.2.2- Doença Pleural / 21

1.2.3- Pneumonite Lúpica Aguda / 22

1.2.4- Hemorragia Alveolar / 23

1.2.5- Doença Pulmonar Intersticial Crônica / 25

1.2.6- Bronquiolite Obliterante e Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante / 26

1.2.7- Disfunção Diafragmática / 27

1.2.8- Hipertensão Arterial Pulmonar / 28

1.2.9- Tromboembolia Pulmonar Relacionada à Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípido / 29

1.2.10- Síndrome de Hipoxemia Aguda Reversível / 30

1.2.11- Envolvimento Pleuropulmonar Secundário / 30

1.3- Diagnóstico Precoce e Monitoramento do Envolvimento Pulmonar no LES e nas Outras Doenças do Colágeno / 31

1.4- Estudo da Permeabilidade Epitelial Pulmonar Através da Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 34

1.4.1- Fisiologia da Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 35

1.4.2- Formas de Expressão da Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 36

1.4.3- A Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA em Pulmões Normais e Doentes / 36

1.4.4- Usos Diagnósticos da Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 37

1.5- Pertinência da Determinação da Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA no LES / 40

2- OBJETIVOS / 42

2.1- Objetivo Geral / 43

2.2- Objetivos Específicos / 43

2.3- Hipótese / 44

3- MATERIAL E MÉTODO / 45

3.1. Delineamento / 46

3.2- Seleção da Amostra / 46

3.2.1- Critérios de Inclusão / 47

3.2.1- Critérios de Exclusão / 47

3.2.3- Critérios de Seleção do Grupo Controle da Técnica Diagnóstica / 48

3.3- Medidas e Instrumentos / 48

3.3.1- Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA / 48

3.3.2- Avaliação da Atividade Lúpica / 55

3.3.3- Avaliação das Proteínas de Fase Aguda e de Outros Indicadores Isolados de Atividade Lúpica / 58

3.3.4- Avaliação de Sintomas Respiratórios / 58

3.3.5- Avaliação Funcional Pulmonar / 59

3.3.6- Avaliação Radiológica do Tórax / 59

3.3.7- Avaliação dos Voluntários Normais / 59

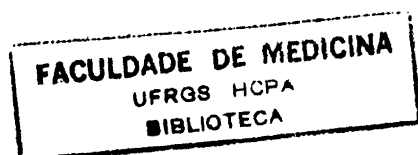
3.3.8- Determinação do Tamanho da Partícula do Aerossol Gerado Pelo Nebulizador Aerogama® / 60

3.4- Ética / 62

3.5- Análise estatística / 63

4- RESULTADOS / 64

4.1- Dados Gerais / 65



4.2- Dados Individuais dos Voluntários Estudados / 65

4.3- Resultados das Análises Estatísticas / 77

4.3.1- Análise Estatística das Características Gerais dos Grupos em Estudo / 77

4.3.2- Análise Estatística das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA: Comparação entre os Grupos em Estudo / 78

4.3.3- Análise Estatística das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA Utilizando como Ponto de Corte da Normalidade o Limite Inferior do Intervalo de Confiança de 95% para a Média Amostral (Expressa em $T_{1/2}$) / 79

4.3.4- Análise Estatística das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para o Subgrupo de Pacientes sem Lesão Parenquimatosa Pulmonar e sem Pneumopatia Crônica / 80

4.3.5- Análise Estatística de Possíveis Fatores de Interferência nos Resultados das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 81

4.3.6- Análise Estatística das Avaliações Clínicas e Funcionais Pulmonares / 85

4.3.7- Análise Estatística das Avaliações Radiológicas do Tórax / 88

4.3.8- Análise Estatística das Proteínas de Fase Aguda e de Outros Indicadores Isolados de Atividade Lúpica / 89

4.4- Apresentação de Casos Seleccionados / 92

5- DISCUSSÃO / 97

5.1- Discussão sobre Material e Métodos / 98

5.1.1- Delineamento / 98

5.1.2- Seleção da Amostra / 99

5.1.3- A Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 101

5.1.3.1- As Bases Estruturais e Funcionais para o Desenvolvimento do Método / 101

5.1.3.2- A Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA como Índice da Permeabilidade Epitelial Pulmonar / 104

5.1.3.3- Fatores que Interferem na Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 106

5.1.4- Avaliação da Atividade Lúpica / 111

5.1.5- Proteínas de Fase Aguda e Outros Indicadores Isolados de Atividade Lúpica / 114

5.1.6- Ética / 116

5.1.7- Análise Estatística / 117

5.2- Discussão sobre os Resultados / 120

5.2.1- Análise das Características Gerais dos Grupos em Estudo e dos Possíveis Fatores de Interferência nos Resultados das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA / 120

5.2.2- Análise das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA Comparando os Grupos em Estudo / 122

5.2.3- Comparações entre Grupos e Associações das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA com as Demais Variáveis / 123

5.2.4- A Análise Global dos Resultados e o seu Significa do Clínico / 125

6- CONCLUSÕES / 127

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS / 130

8- ANEXOS / 150

Anexo 1 / 151

Anexo 2 / 155

Anexo 3 / 159

Anexo 4 / 161

Anexo 5 / 163

Anexo 6 / 165

Resumo

Introdução: A taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA constitui-se em índice da permeabilidade epitelial pulmonar e seu padrão de comportamento no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é tema de investigação pertinente, ainda não relatado na literatura.

Objetivo: Avaliar o padrão e a frequência de alterações da depuração pulmonar do radioaerossol do ^{99m}Tc -DTPA em pacientes com LES, estabelecendo associações com a atividade da doença, sintomas respiratórios, testes de função pulmonar, exame radiológico do tórax, proteínas de fase aguda e indicadores isolados de atividade lúpica.

Tipo de estudo: Corte transversal, prospectivo, controlado, com enfoque diagnóstico.

Material e Métodos: A população do estudo foi constituída por uma amostra consecutiva de pacientes com diagnóstico de LES, atendida pelo Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Trinta indivíduos normais, selecionados entre funcionários e estudantes do HCPA, formaram o grupo controle (Grupo 1). Os pacientes lúpicos estudados foram divididos de acordo com os critérios de atividade da doença, ficando assim distribuídos: Grupo 2 (sem atividade da doença), com 20 pacientes; e Grupo 3 (com atividade da doença), com 26 pacientes. Realizaram-se, em todos os indivíduos estudados, cintilografia pulmonar com o radioaerossol do ^{99m}Tc -DTPA para avaliar a taxa de depuração pulmonar deste radiofármaco, exame radiológico do tórax e, nos pacientes com LES, espirometria, gasometria arterial, exames laboratoriais da escala de atividade da doença e outros testes laboratoriais (proteína C reativa, pesquisa de fatores antinucleares, C_4 , proteinograma, α_1 -glicoproteína ácida e velocidade de sedimentação globular).

Resultados: As médias das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA (expressas em $T_{1/2}$) foram, no Grupo 1, de 86,63 min para o pulmão esquerdo, de 83,87 min para o pulmão direito e de 85,87 min para a média pulmonar; no Grupo 2, de 85,55 min para o pulmão esquerdo, de 83,37 min para o pulmão direito e de 84,46 min para a média pulmonar; e, para o Grupo 3, de 68,24 min para o pulmão esquerdo, de 65,84 min para o pulmão direito e de 67,04 min para a média pulmonar. Na comparação

entre grupos, houve diferença estatisticamente significativa para as taxas de depuração pulmonar ($p < 0,05$), sendo que a diferença localizou-se entre os Grupos 1 e 3 ($p < 0,05$). A frequência de alterações nas taxas de depuração pulmonar foi maior no Grupo 3 do que no Grupo 2, atingindo significância estatística para o pulmão direito e média pulmonar ($p < 0,05$). Houve associação estatisticamente significativa das taxas de depuração pulmonar com a frequência do sintoma tosse ($p < 0,05$), bem como com a PaCO_2 ($p < 0,05$), mas não com os outros testes de função pulmonar ($p > 0,05$). Não se observou associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração e os achados radiológicos ($p > 0,05$). A correlação entre o CH_{100} e as taxas de depuração atingiu significância estatística para o pulmão esquerdo ($p = 0,03$) e média dos dois pulmões ($p = 0,04$), mas não para o pulmão direito ($p = 0,08$). Não se registrou associação estatisticamente significativa entre os demais testes laboratoriais e as taxas de depuração pulmonar ($p > 0,05$).

Conclusão: Os resultados do presente estudo permitiram concluir que a taxa de depuração pulmonar do $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ encontra-se aumentada no LES em atividade da doença.

Abstract

Introduction: The rate of pulmonary clearance of ^{99m}Tc -DTPA is an index of lung epithelial permeability and its behavior pattern in systemic lupus erythematosus (SLE) is a relevant subject, not yet reported in the literature.

Objective: To assess the pattern and frequency of alterations of pulmonary clearance of radioaerosol of ^{99m}Tc -DTPA in SLE patients and to determine associations with disease activity, respiratory symptoms, pulmonary function tests, chest x-ray, acute phase proteins and isolated indicators of SLE activity.

Design: Cross-sectional, prospective, case-control study with diagnostic approach.

Material and methods: The population in study was constituted of a consecutive sample of SLE patients, assisted by the Service of Rheumatology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Thirty normal individuals selected among employees and students of HCPA constituted the group control (Group 1). The studied SLE patients were divided according to the criteria of disease activity: Group 2 (no disease activity), with 20 patients; Group 3 (with disease activity), with 26 patients. All studied patients were submitted to pulmonary scintigraphy with radioaerosol of ^{99m}Tc -DTPA to evaluate the pulmonary clearance of this radionuclide, a chest x-ray and, in SLE patients, spirometry, arterial blood gases measurement and laboratory blood tests of disease activity scale and other laboratory tests (C reactive protein, antinuclear factors, C_4 , proteinogram, α_1 - acid glycoprotein and rate of globular sedimentation).

Results: The average rates of pulmonary clearance of ^{99m}Tc -DTPA (expressed in $T_{1/2}$) were for Group 1 of 86,63 min for the left lung, of 83,87 min for the right lung and of 85,87 min for the pulmonary average; for Group 2 of 85,55 min for the left lung, 83,37 min for the right lung and of 84,46 min for the pulmonary average; and for Group 3, of 68,24 min for the left lung, of 65,84 min for the right lung and of 67,04 for the pulmonary average. Comparing the groups, there was a difference statistically significant for the rate of pulmonary clearance ($p < 0,05$), being this difference located in Groups 1 and 3 ($p < 0,05$). The frequency of alterations in the rates of pulmonary clearance was higher in Group 3 than in Group 2, achieving statistical significance for the right lung and pulmonary average ($p < 0,05$). There was an association statistically significant for rates of pulmonary clearance with frequency of

cough symptom ($p < 0,05$), as well with PaCO_2 ($p < 0,05$), but not with the other tests of pulmonary function ($p > 0,05$). There was no association statistically significant among the rates of pulmonary clearance and the radiologic findings ($p > 0,05$). Correlation among CH_{100} and the rates of clearance achieved statistical significance for the left lung ($p = 0,03$) and the average of the lungs ($p = 0,04$), but not for the right lung ($p = 0,08$). There was no association statistically significant among the other laboratory tests and rates of pulmonary clearance ($p > 0,05$).

Conclusion: The results of the present study allowed to conclude that the rate of pulmonary clearance of $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ is increased in SLE patients with disease activity.

Lista de Tabelas

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| Tabela 1- | Critérios de atividade lúpica de Urowitz <i>et alii</i> ⁽¹⁴⁸⁾ | 56 |
| Tabela 2- | Determinação do tamanho de partícula do aerossol em diferentes momentos da nebulização | 61 |
| Tabela 3- | Determinação do tamanho de partícula do aerossol com diferentes vazões de fluxo e com duas diferentes formas de fluxo (fluxo livre e fluxo formando nuvem) | 62 |
| Tabela 4- | Dados individuais das características gerais dos indivíduos normais (Grupo 1) | 67 |
| Tabela 5- | Dados individuais das características gerais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3) | 68 |
| Tabela 6- | Valores individuais das taxas de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA para os indivíduos normais (Grupo 1) | 69 |
| Tabela 7- | Valores individuais das taxas de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3) | 70 |
| Tabela 8- | Dados individuais da avaliação da atividade lúpica através dos critérios de Urowitz <i>et alii</i> (Grupos 2 e 3) | 71 |
| Tabela 9- | Dados individuais das proteínas de fase aguda e indicadores isolados de atividade lúpica para os pacientes dos Grupos 2 e 3 | 72 |
| Tabela 10- | Dados individuais das avaliações clínicas e funcionais pulmonares para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3) | 73 |
| Tabela 11- | Dados individuais das avaliações radiológicas do tórax para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3) | 74 |
| Tabela 12- | Dados individuais do uso de medicações nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3) | 75 |
| Tabela 13- | Dados individuais do tempo de diagnóstico do LES e da presença de pneumopatia crônica (Grupos 2 e 3) | 76 |
| Tabela 14- | Análise estatística das características gerais dos grupos em estudo | 78 |

| | |
|---|-----------|
| Tabela 15- Análise estatística comparando as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA entre os grupos em estudo | 79 |
| Tabela 16- Análise estatística das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA utilizando como ponto de corte da normalidade o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a média amostral ($T_{1/2} = 48$ minutos) | 80 |
| Tabela 17- Análise estatística das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para o subgrupo de pacientes sem lesão parenquimatosa pulmonar e sem pneumopatia crônica | 81 |
| Tabela 18- Análise da possível interferência da variável sexo nos resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 82 |
| Tabela 19- Análise estatística das correlações entre idade, peso e altura e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 82 |
| Tabela 20- Análise estatística da possível interferência da história tabágica nos resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 83 |
| Tabela 21- Análise estatística da possível interferência do tabagismo nos resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA: correlação com tempo de interrupção do tabagismo e índice anos.carteira | 83 |
| Tabela 22- Análise estatística da possível interferência do uso medicamentoso nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 84 |
| Tabela 23- Análise estatística da possível interferência do tempo de diagnóstico do LES sobre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 85 |
| Tabela 24- Análise estatística das avaliações clínicas e funcionais pulmonares: comparação entre os grupos de pacientes com LES | 86 |
| Tabela 25- Análise estatística da associação entre as avaliações clínicas e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 87 |
| Tabela 26- Análise estatística das correlações entre as avaliações funcionais pulmonares e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA | 87 |

| | |
|---|-----------|
| Tabela 27- Análise estatística das avaliações radiológicas do tórax: comparação entre os grupos de pacientes com LES | 88 |
| Tabela 28- Análise estatística da associação entre as alterações radiológicas do tórax e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA | 89 |
| Tabela 29- Análise estatísticas das proteínas de fase aguda e outros indicadores isolados de atividade lúpica: comparação entre grupos | 90 |
| Tabela 30- Correlações das proteínas de fase aguda e de outros indicadores isolados de atividade lúpica com as taxas de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA | 91 |
| Tabela 31- Análise estatística da associação entre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA e as variáveis categóricas FAN, padrão do FAN, proteína C reativa, anti-DNA e células LE | 92 |

Lista de Figuras

| | | |
|-------------------|---|-----------|
| Figura 1. | Estrutura básica do sistema gerador de radioaerossol | 50 |
| Figura 2. | Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama®) | 50 |
| Figura 3. | Técnica de nebulização | 51 |
| Figura 4. | Posição do paciente para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax | 52 |
| Figura 5. | Registro da distribuição do radioaerossol em ambos os campos pulmonares | 53 |
| Figura 6. | Delineamento da região de interesse do pulmão esquerdo | 53 |
| Figura 7. | Delineamento das regiões de interesse: seleção o mais próximo possível da atividade radioativa de cada pulmão | 54 |
| Figura 8. | Curvas tempo-atividade geradas a partir do ajuste monoexponencial de cada área de interesse | 55 |
| Figura 9. | Indivíduo normal (caso 67) | 93 |
| Figura 10. | Paciente com LES sem atividade da doença (caso 70) | 94 |
| Figura 11. | Paciente com LES em atividade da doença (caso 66) | 95 |
| Figura 12. | Paciente com LES em atividade da doença (caso 65) | 96 |

1- INTRODUÇÃO

1.1- Lúpus Eritematoso Sistêmico: Conceito e Diagnóstico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação em diversos órgãos e sistemas, associada com a produção de anticorpos reativos a antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular, bem como com a deposição de imunocomplexos fixadores do complemento ^(1,2,3,4,5). O doente lúpico pode apresentar algumas, mas não necessariamente todas, das seguintes manifestações: fadiga, anemia, febre, erupção cutânea, fotossensibilidade, alopecia, artrite, pericardite, pleurisia, doença pulmonar, vasculite, nefrite e doença do sistema nervoso central. O curso é geralmente imprevisível, com períodos variáveis de exacerbação e remissão ^(1,3). Não existe anormalidade clínica única ou teste laboratorial isolado que estabeleça o diagnóstico da doença ^(1,2).

Em 1971, a *American Rheumatism Association* ⁽⁶⁾ publicou os critérios preliminares para a classificação do LES, os quais provocaram grande impacto e tornaram-se largamente aceitos para a classificação de pacientes com LES em muitas séries clínicas ⁽⁷⁾. Em 1982, foram revisados e atualizados a fim de incorporar novos conhecimentos imunológicos e de aperfeiçoar a classificação da doença ⁽⁷⁾. Estes critérios foram desenvolvidos para fins de ensaios clínicos e estudos populacionais, e não para propósitos de diagnóstico clínico. Entretanto a maior parte dos clínicos baseia-se neles, atualmente, para o diagnóstico de LES na prática clínica ^(2,3). A classificação proposta é baseada em onze parâmetros. A pessoa é identificada como portadora de LES quando quatro ou mais das manifestações listadas estiverem presentes, simultânea ou seriadamente, durante qualquer intervalo de observação. Quando testados em outras doenças, estes critérios tiveram sensibilidade e especificidade de aproximadamente 96% ⁽⁷⁾.

O fator antinuclear (FAN) é o melhor teste de triagem para LES. Sua sensibilidade em pacientes com LES é de 95% e deve ser realizado sempre que se suspeitar da doença. Com um FAN negativo, a probabilidade de o paciente ter LES é inferior a 0,14% ⁽³⁾. Embora o FAN se constitua em um teste sensível e específico para o diagnóstico de LES, o seu valor preditivo é pobre (7%), quando usado na população geral. Sua utilização pode ser mais eficiente e eficaz se aplicada a uma

subpopulação pré-selecionada por um teste de triagem menos dispendioso. Assim, um questionário de triagem, constituído de dez itens, foi desenvolvido para estudos populacionais. Sua utilização, seguida da realização do FAN, quando três ou mais itens forem respondidos positivamente, aumentou o valor preditivo do teste em cinco a dez vezes ⁽⁸⁾.

1.2- Envolvimento Pleuropulmonar no LES

A incidência do envolvimento pleuropulmonar no LES tem variado muito nos diferentes relatos da literatura ⁽⁹⁾. Alguns sugerem que alguma forma de disfunção do sistema respiratório ocorre em cerca da metade dos pacientes durante o curso de sua doença ^(10,11,12,13,14,15). Entretanto um estudo prospectivo mais recente mostrou que, no momento do diagnóstico, o envolvimento pulmonar clinicamente evidente ocorreu em 3% e o envolvimento pleural em 17% dos pacientes. Durante o curso da doença, observaram-se manifestações pulmonares em 7% e pleurais em 36% dos pacientes ⁽¹⁶⁾. É possível que o envolvimento pulmonar subclínico seja bem mais frequente.

O acometimento do sistema respiratório pode ocorrer em diferentes níveis: pleura, parênquima pulmonar, vasculatura, vias aéreas, laringe e músculos respiratórios ⁽¹⁷⁾. As apresentações clínicas do envolvimento pleuropulmonar primário do LES podem ser divididas nos seguintes subgrupos: alterações de testes de função pulmonar em pacientes assintomáticos, doença pleural, pneumonite lúpica aguda, hemorragia alveolar, doença pulmonar intersticial crônica, bronquiolite obliterante e bronquiolite obliterante com pneumonia organizante, disfunção diafragmática, hipertensão arterial pulmonar, tromboembolia pulmonar relacionada à síndrome dos anticorpos antifosfolípido e síndrome de hipoxemia aguda reversível ^(9,18,19). O envolvimento pleuropulmonar no LES também pode ocorrer secundariamente a outras circunstâncias clínicas relacionadas à doença, como infecção, toxicidade por drogas e edema pulmonar ⁽¹⁰⁾.

1.2.1- Alterações dos Testes de Função Pulmonar

As alterações dos testes de função pulmonar ocorrem frequentemente em pacientes com LES, mesmo quando não há atividade da doença, sintomas respiratórios e alterações ao exame radiológico de tórax ⁽¹⁸⁾. A anormalidade mais comum é a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono, seguido de um padrão restritivo com redução do volume pulmonar e da capacidade vital (CV), sendo que um padrão obstrutivo ocorre menos frequentemente ^(20,21,22,23,24,25). Vários estudos não evidenciaram correlação entre anormalidades funcionais pulmonares e medidas de atividade lúpica ^(22,23,24).

A interpretação dos dados de função pulmonar no LES deve ser feita com cautela, devido à heterogeneidade dos pacientes e à variedade de causas potenciais de disfunção pulmonar. Por exemplo, um padrão restritivo pode ser devido a doença parenquimatosa pulmonar, doença pleural ou distúrbio neuromuscular; enquanto um padrão obstrutivo pode dever-se ao envolvimento brônquico ou bronquiolar pelo LES ou pelo tabagismo ⁽⁹⁾.

Na ausência de sintomas respiratórios, as anormalidades isoladas nas provas de função pulmonar, como a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono, não requerem tratamento. Não existem estudos longitudinais que correlacionem anormalidades seriadas nas provas de função pulmonar com achados do lavado broncoalveolar ou com achados histológicos ⁽¹⁸⁾.

1.2.2- Doença Pleural

A doença pleural é a manifestação clínica mais freqüente do envolvimento respiratório no LES ^(14,15,16), sendo relatada na literatura em 16 a 50% dos pacientes ⁽⁹⁾ e podendo ocorrer como a apresentação inicial ⁽¹⁸⁾. A pleura é envolvida mais freqüentemente no LES do que em qualquer outra doença do colágeno ⁽²⁶⁾.

A doença pleural pode se apresentar clinicamente como pleurisia “seca” dolorosa ou como derrame pleural. O derrame pode ser uni ou bilateral, e usualmente é de pequeno a moderado volume. Mais freqüentemente, tem aspecto

seroso ou serossanguinolento e, sendo resultado do envolvimento lúpico direto, é, invariavelmente, um exsudato (definido pela relação proteína do líquido pleural / proteína sérica superior a 0,5 ou desidrogenase láctica do líquido pleural / desidrogenase sérica superior a 0,6) ^(9,10,26). Ao exame citológico diferencial, os leucócitos polimorfonucleares predominam na fase aguda, evoluindo para um derrame de predomínio linfocitário dentro de uma a duas semanas ⁽⁹⁾. O teste diagnóstico mais útil para estabelecer o diagnóstico de pleurite lúpica é a medida dos níveis do FAN no líquido pleural, geralmente acima de 1:160. A presença de células LE no líquido pleural parece ser altamente específica para pleurite lúpica, entretanto sua sensibilidade é baixa e muito variável. A dosagem de glicose no líquido pleural pode ser útil para diferenciar o derrame pleural do LES do da artrite reumatóide. Na pleurite lúpica, a glicose usualmente está acima de 80 mg/dl, enquanto na artrite reumatóide ela é muito baixa, usualmente inferior a 20 mg/dl ^(10,26). Muitos trabalhos relataram baixos níveis de C₃, C₄ e elevados níveis de imunocomplexos no líquido pleural de pacientes com LES, entretanto a sobreposição entre estes resultados e aqueles obtidos com derrames de outras etiologias limita o seu valor diagnóstico ^(9,10).

A utilidade da biópsia pleural no LES é primariamente excluir causas alternativas de doença pleural. A histopatologia revela achados não-específicos de infiltração linfocitária e plasmocitária, fibrose e pleurite fibrinosa em graus variados de organização. Estes achados podem dar suporte ao diagnóstico, mas não são patognomônicos da doença pleural lúpica ⁽⁹⁾. O valor da biópsia pleural aumenta quando a imunofluorescência direta (anti-Ig G, anti-Ig M e anti-C₃) é combinada à microscopia óptica, mostrando o padrão de coloração nuclear típico ^(26,27).

1.2.3- Pneumonite Lúpica Aguda

O acometimento do parênquima pulmonar no LES pode ocorrer de forma aguda (pneumonite lúpica aguda e hemorragia alveolar) ou de forma crônica (doença pulmonar intersticial crônica) ⁽¹⁰⁾.

A pneumonite lúpica aguda é uma síndrome clínica bem estabelecida ^(9,10,11) que ocorre em 1 a 4% dos pacientes com LES ^(14,16) e que pode se apresentar como a manifestação inicial da doença ⁽⁹⁾. É caracterizada pelo surgimento abrupto de dispnéia, febre, tosse e, às vezes, hemoptise ⁽²⁸⁾. A avaliação radiológica revela

infiltrados acinares, irregulares, bilaterais ou localizados unilateralmente, em geral mais pronunciados nas zonas pulmonares basais. Pode existir elevação de uma ou ambas as hemicúpulas diafragmáticas ⁽²⁹⁾. A coexistência de derrame pleural e dor pleurítica é comum. Usualmente não se encontra hipoxemia ou hipocapnia acentuadas. Na presença desta síndrome clínica, deve-se descartar infecção respiratória. A infecção é a causa mais freqüente de infiltrado pulmonar no paciente com LES ⁽²⁸⁾.

A apresentação histológica da pneumonite lúpica é inespecífica. De fato, não há achado diagnóstico ou patognomônico à microscopia óptica. Possíveis exceções são as células LE e o corpúsculo de hematoxilina, mas é muito pouco usual encontrá-las em amostras pulmonares. Pelo contrário, o exame tecidual revela um padrão inespecífico de inflamação e lesão à unidade alveolocapilar. Podem ser encontrados inflamação da parede alveolar ("alveolite" aguda), necrose da parede alveolar, hemorragia alveolar, edema, formação de membrana hialina, pneumonite intersticial e trombo capilar. Vasculite de artérias e arteríolas não é achado freqüente da pneumonite lúpica ^(17,30,31).

O diagnóstico de pneumonite lúpica requer corroboração histológica e avaliação diagnóstica agressiva para excluir infecção. Exames do escarro (bacterioscópico, bacteriológico, micológico e pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente) assim como hemoculturas podem ser úteis para afastar o diagnóstico de causas infecciosas ⁽⁹⁾. Entretanto, para excluir pneumonia no paciente gravemente enfermo, pode ser necessária a realização de fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar ou coleta de material através de cateter com ponta protegida ^(32,33). Desta forma, é importante que, ao se utilizar o termo pneumonite lúpica aguda, tenha-se em mente que este é um diagnóstico clínico de exclusão ^(9,10,11,12).

1.2.4- Hemorragia Alveolar

Muitas doenças imunológicas estão associadas com a hemorragia alveolar ⁽³⁴⁾. As manifestações clínicas e radiológicas desta síndrome são similares, a despeito de sua etiologia, e consistem no surgimento de hemoptise, infiltrados pulmonares, anemia, dispnéia e, ocasionalmente, febre e dor torácica. O volume de

hemoptise é variável e não se constitui em um índice confiável do grau de hemorragia alveolar. O exame radiológico do tórax mostra tipicamente um padrão de infiltrado alveolar ou infiltrado misto alveolar-intersticial, sendo que a sua distribuição mais comum é a de edema pulmonar-símile, ainda que a distribuição focal e, às vezes migratória, possa ser observada^(34,35,36).

A hemorragia alveolar é rara no LES, porém tem sido descrita com frequência crescente nos últimos anos^(37,38,39,40,41,42,43,44). A sua apresentação pode ser notavelmente similar à da pneumonite lúpica aguda, entretanto o paciente com hemorragia alveolar aguda apresenta um curso rapidamente progressivo, com febre alta, tosse, dispnéia e acentuada hipoxemia arterial. A mortalidade é alta, excedendo a 50% nos relatos da literatura. Na ausência de hemoptise, uma queda rápida do hematócrito em um paciente com LES e infiltrado pulmonar difuso deve alertar para esta possibilidade diagnóstica. Esta síndrome pode ocorrer em pacientes sem doença coexistente dos rins, sistema nervoso central ou outros órgãos, e pode, mesmo, preceder o diagnóstico de LES^(9,10,18,38,39,40,41,42).

Devido a sua potencial morbidade e mortalidade, tem sido indicada como procedimento diagnóstico a fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar, com ou sem coleta de material através de cateter com ponta protegida. Os achados que fundamentam o diagnóstico de hemorragia alveolar são: presença de sangramento macroscópico no lavado broncoalveolar ou macrófagos contendo hemossiderina, ausência de secreções purulentas e o não isolamento de organismos infecciosos nos estudos microbiológicos. Biópsias transbrônquica e a céu aberto pouco contribuem para o diagnóstico, acrescentando riscos, especialmente se o paciente está criticamente enfermo e em insuficiência respiratória^(9,10,18,34). A monitorização hemodinâmica com medida da pressão capilar pulmonar pode ser útil para diferenciar esta situação do edema pulmonar decorrente de outras causas de hipervolemia, ainda que um valor elevado não possa excluir definitivamente a hemorragia alveolar⁽³⁴⁾.

A histopatologia mostra um padrão inespecífico de hemorragia intra-alveolar com hemácias intactas e macrófagos contendo hemossiderina. Pode haver espessamento de septos alveolares, necrose alveolar, formação de membrana hialina e depósitos fibrinosos intra-alveolares. Usualmente não são encontradas evidências de vasculite. Uma distinta microangeíte foi descrita em alguns casos^(10,17,30). Estudos de

imunofluorescência demonstraram depósitos de imunocomplexos em apenas uma fração de pacientes com hemorragia alveolar ⁽¹⁹⁾. A histopatologia da hemorragia pulmonar aguda é notavelmente similar à da pneumonite lúpica aguda, sendo provável que esta mais recentemente reconhecida síndrome não seja inteiramente distinta da classicamente descrita pneumonite lúpica aguda. Pelo contrário, elas provavelmente pertencem ao mesmo espectro de doença pulmonar no LES, apresentando em comum a mesma causa fisiopatológica: lesão aguda à unidade alveolocapilar ⁽¹⁰⁾.

1.2.5- Doença Pulmonar Intersticial Crônica

As doenças pulmonares intersticiais crônicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios inflamatórios difusos do trato respiratório inferior em que o interstício alveolar é espessado geralmente por fibrose, com desarranjo das células epiteliais e endoteliais da membrana alveolocapilar. As alterações inflamatórias podem envolver também as pequenas vias aéreas e a vasculatura pulmonar. Muitas doenças inflamatórias estão associadas com este diagnóstico sindrômico ⁽⁴⁵⁾. Dentre elas, as doenças do colágeno, especialmente a esclerose sistêmica progressiva e a artrite reumatóide, são causas bem conhecidas de doença pulmonar intersticial crônica ⁽¹⁸⁾. A ocorrência desta forma de envolvimento pulmonar no LES foi descrita em 1973 por Eisenberg *et alii* ⁽⁴⁶⁾, com sua prevalência estimada em 3%.

A doença pulmonar intersticial crônica pode desenvolver-se como conseqüência de uma pneumonite lúpica aguda ou como uma manifestação independente do LES ⁽⁴⁷⁾. As manifestações clínicas mais comuns são dispnéia ao exercício, dor torácica pleurítica e tosse crônica. A instalação dos sintomas geralmente é insidiosa, ao longo de semanas a meses. O envolvimento multissistêmico pelo LES é a regra nestes casos. Em geral, o hipocratismo digital não é observado. Os achados radiológicos consistem em infiltrados pulmonares difusos ou infiltrados basais bilaterais, podendo ocorrer concomitantemente atelectasias laminares, derrame pleural, espessamento pleural e elevação de hemicúpulas diafragmáticas ⁽⁴⁸⁾.

Os achados histopatológicos incluem, além do espessamento das paredes alveolares e da fibrose intersticial, infiltrados linfocíticos intersticiais com hiperplasia linfóide peribrônquica, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e, nos casos mais avançados, faveolamento pela extensa fibrose alveolar. Os testes de

imunofluorescência direta mostram depósitos granulares de Ig G, Ig M, C_{1q} e C₃, localizados nos septos alveolares ⁽⁴⁷⁾.

Ao contrário da fibrose pulmonar difusa idiopática, para a qual a biópsia pulmonar a céu aberto se constitui em padrão-áureo para a avaliação da natureza, extensão e atividade da doença pulmonar, na doença pulmonar secundária ao LES este procedimento raramente é indicado, ficando reservado para os casos de apresentação atípica ou quando se consideram outras possibilidades diagnósticas. Lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica têm utilidade em excluir causas infecciosas e, juntamente com a tomografia computadorizada de alta resolução, podem ser úteis na avaliação da inflamação alveolar ativa (alveolite) ^(9,18).

1.2.6- Bronquiolite Obliterante e Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante

Bronquiolite ou bronquiolite obliterante são termos utilizados para descrever uma doença pulmonar inflamatória que afeta primariamente as pequenas vias aéreas, em geral poupando o interstício. As lesões resultam de dano ao epitélio bronquiolar e, durante o processo de reparação, a excessiva proliferação do tecido de granulação leva ao estreitamento e obliteração das vias aéreas. Os alvéolos imediatamente adjacentes a estas estruturas também são envolvidos ⁽⁴⁸⁾. São descritos dois padrões histopatológicos de bronquiolite: a) bronquiolite obliterante ou bronquiolite constrictiva, caracterizada pelo estreitamento permanente das pequenas vias aéreas; b) bronquiolite proliferativa ou com pneumonia organizante (também chamada de pneumonia organizante criptogênica), caracterizada pela proliferação fibrosa dentro das vias aéreas. Várias síndromes clínicas têm sido associadas com bronquiolite, incluindo injúria inalatória, pós-infecção, reação a drogas, idiopática, transplantes de órgãos e doenças sistêmicas (dentre elas, as doenças do colágeno) ^(48,49,50).

As doenças do colágeno associadas com bronquiolite obliterante incluem artrite reumatóide, polimiosite-dermatomiosite, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doenças mistas do tecido conjuntivo e LES ^(51,52). Esta forma de envolvimento pulmonar é rara no LES e sua documentação com comprovação histopatológica é rara na literatura ⁽⁵¹⁾. Entretanto sua freqüência pode ser

subestimada, já que a biópsia pulmonar a céu aberto, padrão-áureo para o diagnóstico desta entidade, é realizada infreqüentemente no LES ⁽⁹⁾.

O quadro clínico é de uma doença subaguda com o desenvolvimento de tosse e dispnéia ao longo de várias semanas. Os sintomas respiratórios podem se desenvolver fora da atividade da doença ou podem fazer parte da constelação de sintomas do LES em atividade ⁽⁵¹⁾. A bronquiolite obliterante e a bronquiolite obliterante com pneumonia organizante comportam-se como entidades clínicas, radiológicas e fisiológicas distintas ^(51,52). A bronquiolite obliterante é uma doença isolada das pequenas vias aéreas que se apresenta com exame radiológico do tórax normal ou inespecífico, tomografia computadorizada de alta resolução evidenciando heterogeneidade da densidade pulmonar e testes de função pulmonar de padrão obstrutivo. Histopatologicamente, ocorre obliteração bronquiolar por tecido fibroso, poupando os alvéolos. Quando associada às doenças do colágeno, se constitui em uma doença progressiva e geralmente fatal, cuja resposta ao tratamento com corticosteróides é precária. A bronquiolite obliterante com pneumonia organizante é essencialmente uma doença acinar, que se apresenta clinicamente como uma pneumonia, com exame radiológico do tórax e tomografia computadorizada de alta resolução evidenciando consolidações multifocais e testes de função pulmonar de padrão restritivo. Histopatologicamente, ocorre preenchimento das vias aéreas terminais com tecido de granulação e pneumonia organizante. A resposta ao tratamento com corticosteróides é boa, mas não invariavelmente ^(49,51,52,53).

Como já foi citado, o diagnóstico é estabelecido histopatologicamente por material em geral obtido por biópsia pulmonar a céu aberto. Em casos selecionados, a biópsia transbrônquica pode permitir a identificação das características básicas do diagnóstico ⁽⁵²⁾.

1.2.7- Disfunção Diafragmática

A denominada síndrome do pulmão encolhido do LES é definida como uma perda de volume pulmonar com diminuição da capacidade de transferência do monóxido de carbono que ocorre na ausência de patologias pulmonares ou pleurais evidentes ⁽⁵⁴⁾ e foi descrita inicialmente em 1965 ⁽⁵⁵⁾. Clinicamente, caracteriza-se por dispnéia, redução na expansibilidade torácica, ausculta pulmonar sem ruídos

adventícios, exame radiológico do tórax com diafragma elevado e sem lesão parenquimatosa pulmonar ou pleural. À radioscopia, a mobilização diafragmática é lenta e limitada, porém não paradoxal. Os testes de função pulmonar mostram caracteristicamente um padrão restritivo ^(18,54,55,56). A existência de uma disfunção diafragmática tem sido sugerida como possível causa destas alterações. Sua patogênese, porém, não está bem compreendida ^(54,56). A disfunção diafragmática correlaciona-se com o grau de dispnéia, mas não com a atividade lúpica ⁽¹⁸⁾.

O curso clínico desta síndrome é o de um defeito restritivo crônico e não-progressivo. Nos casos sintomáticos, a corticoterapia, por um período de semanas a meses, se traduz em benefício clínico e estabilização das provas de função pulmonar ⁽⁵⁶⁾.

1.2.8- Hipertensão Arterial Pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar é uma forma pouco identificada de envolvimento pulmonar no LES ^(13,57). Sua incidência é difícil de avaliar, pois a descrição na literatura se limita a séries de necrópsia e a relatos de casos. Talvez casos subclínicos não sejam tão infreqüentes ⁽¹⁸⁾.

As manifestações clínicas consistem no desenvolvimento insidioso e progressivo de dispnéia ao exercício, dor torácica e tosse crônica não-produtiva, podendo também ocorrer fadigabilidade fácil, fraqueza, palpitações e edema periférico. Ao exame físico, podem-se evidenciar hiperfonese da segunda bulha, sopro sistólico e impulsão ventricular direita. O exame radiológico do tórax é normal nas fases iniciais da doença, surgindo, em estágios mais avançados, cardiomegalia, proeminência central e atenuação distal dos ramos arteriais pulmonares. O eletrocardiograma revela hipertrofia ventricular direita ^(9,13,18,57).

O diagnóstico requer a exclusão de outras causas conhecidas de hipertensão arterial pulmonar. O cateterismo cardíaco direito e a ecocardiografia se constituem em métodos sensíveis para avaliar as pressões ventricular direita e arterial pulmonar, as dimensões das câmaras cardíacas e para excluir outras causas de *shunt* intracardíaco. Pode ser necessário excluir embolia pulmonar através de exame

cintilográfico pulmonar perfusional e ventilatório, ou, ainda, de arteriografia pulmonar (9,13,57).

As características histopatológicas da hipertensão arterial pulmonar secundária ao LES são indistinguíveis das da hipertensão arterial pulmonar idiopática, ocorrendo graus variados de hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa, fibrose da íntima, vasculite, destruição da lâmina elástica e trombose *in situ*. As lesões plexiformes caracterizam a doença avançada (9,10,18).

1.2.9- Tromboembolia Pulmonar Relacionada à Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípido

Os pacientes com LES apresentam um risco maior de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, sendo estimado que eventos tromboembólicos ocorrem em 10% dos casos. Esta tendência trombótica está relacionada com a presença dos denominados anticorpos antifosfolípido que incluem o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina (58,59,60,61). A síndrome trombótica do antifosfolípido está incluída entre as anormalidades adquiridas das proteínas sanguíneas que levam à hipercoagulabilidade e trombose, junto com as anormalidades da proteína S, proteína C e antitrombina. Estes anticorpos se constituem em imunoglobulinas do tipo Ig G, Ig M e, eventualmente, Ig A, que têm a capacidade de alterar os testes de coagulação dependentes dos fosfolípidios (61,62). A prevalência do anticoagulante lúpico e dos anticorpos anticardiolipina em pacientes com LES é, respectivamente, de 10 e 50 %. A incidência de eventos trombóticos é de 40% nos pacientes com anticorpos antifosfolípido (62,63,64).

Os sintomas respiratórios relacionados à embolia pulmonar, especialmente dispnéia e dor pleurítica, podem se sobrepor aos sintomas relacionados a outras formas de envolvimento pleuropulmonar no LES. Também as alterações radiológicas sugestivas de embolia pulmonar, como perda do volume pulmonar, atelectasias laminares basais, derrame pleural e consolidação com seu maior diâmetro paralelo à superfície pleural, podem ocorrer com o envolvimento pleuropulmonar lúpico. Portanto o diagnóstico de embolia pulmonar, nesta situação, requer alta suspeição clínica (12,13,18,19,29).

O estudo cintilográfico pulmonar perfusional em combinação com o exame radiológico convencional do tórax ou com o estudo cintilográfico pulmonar ventilatório, pode permitir o diagnóstico de embolia pulmonar com alto grau de probabilidade. A arteriografia pulmonar seletiva se constitui no teste mais sensível e específico para o diagnóstico de embolia, porém é um exame invasivo e deve ficar reservado para as situações em que os exames cintilográficos deixam dúvida sobre o diagnóstico^(65,66).

1.2.10- Síndrome de Hipoxemia Aguda Reversível

Em 1965, foi relatada uma série de pacientes com LES e “dispnéia inexplicada”, nos quais os achados clínicos, radiológicos e fisiológicos não justificavam completamente a gravidade da situação clínica dominada pela dispnéia. Nestes pacientes, houve melhora pronta do quadro clínico com corticoterapia⁽⁵⁵⁾.

Em 1991, foi descrita uma síndrome de hipoxemia aguda reversível associada a pacientes com LES hospitalizados por atividade da doença e sem evidências de infiltrados pulmonares ao exame radiológico simples do tórax. Os pacientes apresentavam hipoxemia e gradiente alveoloarterial de oxigênio aumentado, associados a anormalidades da difusão pulmonar e a níveis séricos elevados de produtos de degradação do complemento. As alterações melhoraram após a instituição de corticoterapia em altas doses. Foi sugerido que o seqüestro e a agregação leucocitária na vasculatura pulmonar, induzidos pela elevação dos níveis dos produtos de degradação do complemento durante a fase aguda do LES, contribuiriam, pelo menos em parte, para esta síndrome de hipoxemia reversível⁽⁶⁷⁾.

1.2.11- Envolvimento Pleuropulmonar Secundário

O envolvimento pleuropulmonar no LES também pode ocorrer secundariamente a outras circunstâncias clínicas relacionadas à doença. Dentre elas, a mais importante é a infecção⁽¹⁰⁾.

Os pacientes com LES apresentam um maior risco de infecção respiratória, decorrente principalmente de anormalidades imunológicas (como a depressão da atividade antibacteriana dos macrófagos alveolares e a diminuição da

atividade quimiotáxica e fagocitária dos leucócitos polimorfonucleares e mononucleares) e do uso de corticóides e imunossuppressores utilizados na terapêutica da doença. Outros fatores, como edema pulmonar e fraqueza dos músculos respiratórios, podem contribuir para esta maior incidência de infecção^(9,10). As infecções respiratórias podem ser causadas por agentes bacterianos comuns ou por organismos oportunistas. Os agentes bacterianos inespecíficos predominam como causa de broncopneumonia. Outros agentes encontrados incluem *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia*, *Cryptococcus neoformans*, *Citomegalovirus*. Assim, uma abordagem diagnóstica agressiva para excluir infecção é indicada em todo paciente com LES que se apresente com um novo infiltrado pulmonar⁽¹⁰⁾.

Outra causa de envolvimento pleuropulmonar secundário no LES é o edema pulmonar que pode estar associado a anormalidades valvulares, infarto do miocárdio, miocardite, insuficiência renal com retenção hidrossalina, arterite coronariana ou hipertensão arterial⁽⁶⁸⁾.

1.3- Diagnóstico Precoce e Monitoramento do Envolvimento Pulmonar no LES e nas Outras Doenças do Colágeno

A frequência do envolvimento pulmonar nas doenças do colágeno varia conforme os critérios diagnósticos utilizados sejam clínicos, radiológicos, funcionais ou patológicos. Os sintomas clínicos e as alterações radiológicas ocorrem em uma fase mais tardia da doença, podendo, inclusive, estar totalmente ausentes em pacientes com testes de função pulmonar alterados e/ou com alterações histopatológicas em material obtido por biópsia pulmonar^(69,70).

O envolvimento pulmonar associado às doenças do colágeno inicia-se como uma alveolite que, em sua fase inicial, tem pouca ou nenhuma repercussão clínica ou radiológica; porém, em fase mais avançada, pode levar à fibrose pulmonar. A alveolite em fase inicial parece responder melhor à terapêutica imunossupressora, o que torna importante o seu diagnóstico precoce⁽⁷¹⁾. A detecção precoce da alveolite

em fase subclínica, nas doenças do colágeno, tem sido objeto de diversos estudos (71,72,73,74).

Wallaert *et alii* ⁽⁷¹⁾ avaliaram o envolvimento pulmonar subclínico em 61 pacientes com doenças do colágeno, todos sem sintomas respiratórios e com exame radiológico do tórax normal, utilizando o lavado broncoalveolar como método diagnóstico. Onze destes pacientes tinham LES. Foram encontradas anormalidades na contagem diferencial de células do lavado broncoalveolar em 48% dos casos. Estas anormalidades foram mais freqüentes em pacientes com atividade da doença sistêmica e com envolvimento extrapulmonar grave. No seguimento, 12 meses mais tarde, não houve deterioração em 11 pacientes com lavado broncoalveolar normal e em 10 pacientes com alveolite linfocítica. Em contraste, 6 de 11 casos com alveolite neutrofílica apresentaram deterioração. A avaliação seqüencial de 12 pacientes mostrou que a alveolite pode ser cíclica. Os autores concluíram que o lavado broncoalveolar permite a detecção precoce da alveolite nas doenças do colágeno e que o predomínio de neutrófilos está associado com alto risco de deterioração funcional.

Greene *et alii* ⁽⁷²⁾ estudaram 36 pacientes com doenças do colágeno, com e sem sintomas respiratórios, utilizando cintilografia com gálio e lavado broncoalveolar para prever o desfecho clínico da doença e a resposta à corticoterapia. Oito deles apresentavam LES. Os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem dispnéia progressiva. A captação do gálio foi observada em 17 dos 20 casos com dispnéia progressiva e em nenhum dos 16 sem dispnéia. O lavado broncoalveolar demonstrou uma maior percentagem de neutrófilos e linfócitos nos pacientes com dispnéia progressiva. Dezenove com dispnéia progressiva repetiram o lavado broncoalveolar após tratamento com corticóide ou ciclofosfamida. Seis deles apresentaram aumento de neutrófilos e todos morreram na evolução. Treze pacientes apresentaram predomínio de linfócitos ou lavado normal, sendo que um deles morreu na evolução da doença. A conclusão do trabalho foi que cintilografia com gálio e lavado broncoalveolar são úteis para avaliar a progressão do envolvimento pulmonar em pacientes com doenças do colágeno.

Lin ⁽⁷³⁾ relatou 2 casos de pacientes com LES e doença pulmonar intersticial crônica progressiva, os quais apresentavam espirometria com padrão

restritivo, diminuição na capacidade de difusão pulmonar, cintilografia com gálio com aumento de captação pulmonar e lavado broncoalveolar com predomínio de macrófagos e de neutrófilos. Sugeriu a necessidade de desenvolver e padronizar técnicas diagnósticas, como a cintilografia com gálio e o lavado broncoalveolar, que sirvam de índices para avaliar a atividade inflamatória no envolvimento pulmonar pelo LES com propósitos de diagnóstico precoce, prognóstico e monitorização do tratamento.

Harrison *et alii* ⁽⁷⁴⁾ investigaram o envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica, utilizando tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, lavado broncoalveolar e taxa de depuração pulmonar do dietilenotriaminopentacetato marcado com tecnécio^{99m} (^{99m}Tc-DTPA) para avaliar anormalidades pulmonares precoces em pacientes com exame radiológico do tórax normal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I, com exame radiológico do tórax anormal, constituído de 14 pacientes; e grupo II, com exame radiológico normal, constituído de 16 pacientes. O exame tomográfico foi anormal em todos os integrantes do grupo I e em 7 (44%) dos do grupo 2. A contagem de células inflamatórias estava aumentada nos 12 (100%) pacientes do grupo I que se submeteram ao exame e em 11 de 15 (73%) pacientes do grupo II. Não houve diferença no tipo celular observado entre os dois grupos. A taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA foi mais rápida do que nos controles normais em 10 de 14 (71%) pacientes do grupo I e em 7 de 15 (47%) pacientes do grupo II. Os autores concluíram que tomografia de alta resolução do tórax, lavado broncoalveolar e taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA são freqüentemente anormais em pacientes com esclerose sistêmica que se apresentam sem sintomas respiratórios e sem alterações ao exame radiológico do tórax. Quando a tomografia também é normal, as alterações no lavado broncoalveolar e na taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA poderiam indicar um envolvimento pulmonar em um estágio ainda mais precoce.

1.4- Estudo da Permeabilidade Epitelial Pulmonar Através da Taxa de Depuração Pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

O estudo da permeabilidade da barreira alveolocapilar tem despertado um grande interesse, motivado pela esperança de elucidar a natureza das alterações que ocorrem na membrana alveolocapilar no curso de diversas doenças ⁽⁷⁵⁾.

As técnicas utilizadas para a investigação da permeabilidade da barreira alveolocapilar a diversos solutos podem ser divididas em: a) técnicas que avaliam primariamente a permeabilidade endotelial (estudam alterações na taxa de depuração de proteínas marcadas do plasma para o interstício pulmonar); b) técnicas que avaliam primariamente a permeabilidade epitelial (estudam alterações na taxa de depuração de pequenas moléculas marcadas do alvéolo para a corrente sangüínea) ⁽⁷⁵⁾.

Inicialmente, a abordagem para avaliar a permeabilidade epitelial pulmonar em estudos animais consistia em instilar um soluto contendo traçadores diretamente nas vias aéreas e, subseqüentemente, medir a concentração destes traçadores em amostras de sangue ou de fluido alveolar ^(75,76,77). Desta forma, os procedimentos que utilizavam a instilação de líquidos ou a amostragem do líquido alveolar forneceram muitas informações sobre a permeabilidade da membrana alveolocapilar, mas não se tornaram atrativos para uso clínico no homem ⁽⁷⁸⁾. O maior problema com este tipo de técnica é que o enchimento do alvéolo com solução salina pode alterar as propriedades da barreira alveolocapilar e, além disto, a natureza invasiva do procedimento pode resultar em dano e aumento do fluxo de solutos através do pulmão, não permitindo seu uso em voluntários humanos ^(75,79).

O estudo da permeabilidade epitelial pulmonar em humanos só se tornou possível com a utilização de traçadores marcados radioativamente que, administrados por via inalatória sob a forma de aerossol, possibilitaram a medida de sua taxa de depuração pulmonar através de detecção externa da radiação por cintilografia ^(75,76,80). Este procedimento foi primeiramente desenvolvido, há cerca de 25 anos atrás, como método diagnóstico para estimar a ventilação regional ⁽⁷⁵⁾. Em 1977, Rinderknecht *et alii* ⁽⁸¹⁾ introduziram a taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (dietilenotriaminopentacetato marcado com tecnécio-

99m) como método de avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar. Desde então, o conhecimento sobre tal método aumentou consideravelmente ^(75,78,79,80,82).

1.4.1-Fisiologia da Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA

O complexo ^{99m}Tc-DTPA, ao ser administrado sob a forma de um aerossol, atinge o espaço aéreo alveolar onde deve atravessar a camada surfactante lipídica até entrar em contato com a membrana celular epitelial. Acredita-se que ele se desloca principalmente através das junções intercelulares, chegando ao interstício e à vasculatura pulmonar ^(80,82,83). O que ocorre neste caso não é uma depuração verdadeira, como a depuração da creatinina, sendo este termo empregado no sentido de refletir a perda do indicador de um compartimento (espaço aéreo) para outro (interstício e sangue) ⁽⁸⁰⁾.

Como o epitélio pulmonar é 10 vezes mais restritivo ao deslocamento de solutos que a membrana endotelial, a taxa de depuração pulmonar deste radioaerossol reflete principalmente a integridade do epitélio e de seu revestimento lipídico ^(75,80,82).

A medida da depuração pulmonar por esta técnica diagnóstica não é exclusivamente da região alveolar, pois as vias aéreas periféricas podem fazer parte do processo, ainda que o epitélio brônquico tenha uma taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA significativamente mais lenta que o epitélio alveolar ⁽⁸⁴⁾. Por estas razões, o termo "permeabilidade alveoloepitelial", que era utilizado nos primeiros trabalhos, deve ser evitado ⁽⁸⁰⁾.

A sua entrada na corrente sangüínea ocorre diretamente através do leito vascular pulmonar ⁽⁸³⁾. Somente 1 a 2% da quantidade inalada é depurada através do sistema linfático, sendo que esta fração pode aumentar quando a membrana alveolocapilar estiver injuriada ⁽⁸⁵⁾. Uma vez no espaço vascular, ocorre um rápido equilíbrio com o espaço extracelular corporal total, sendo simultaneamente filtrado pelos rins ⁽⁸²⁾.

Em situações de lesão ao epitélio pulmonar, as junções das células epiteliais tornam-se "esburacadas", havendo aumento na taxa de depuração pulmonar do soluto radiomarcado ⁽⁸⁰⁾.

1.4.2- Formas de Expressão da Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA

Os resultados obtidos pela taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA podem ser expressos de várias formas, sendo que duas delas são mais usualmente aceitas: a constante de transferência (k) e a meia-vida de depuração pulmonar ($T_{1/2}$) ⁽⁷⁵⁾.

Ao se colocar em gráfico as contagens radioativas, em escala logarítmica, contra o tempo, em escala linear, é obtida uma linha com inclinação negativa. A taxa de depuração é definida justamente como a inclinação negativa desta linha resultante, e o seu decaimento é expresso por k que, por sua vez, geralmente é referido em porcentagem de decaimento por minuto (%.min⁻¹). O $T_{1/2}$ é definido como o tempo gasto para que a contagem radioativa inicial decaia pela metade. As duas medidas estão relacionadas através da equação ⁽⁷⁵⁾:

$$T_{1/2} = 0,693 / k$$

1.4.3- A Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA em Pulmões Normais e Doentes

Vários estudos relatam a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA em indivíduos normais não-fumantes, sendo que os valores de k encontrados nestas circunstâncias variam de 0,5 a 2 %.min⁻¹ ($T_{1/2}$ de 35 a 139 min) ^(83,86,87,88,89,90). Em nosso meio, são registrados para indivíduos normais não-fumantes valores de k de 0,67 %.min⁻¹ ($T_{1/2}$ de 103 min) ⁽⁹¹⁾ e 1,2 %.min⁻¹ ($T_{1/2}$ de 58 min) ⁽⁹²⁾.

Em indivíduos normais, o decaimento da curva da taxa de depuração pulmonar é lento e monofásico, mesmo quando a aferição é feita por mais de 20 minutos ⁽⁷⁹⁾.

Os relatos iniciais de que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA estava aumentada em pacientes com fibrose pulmonar surgiram na literatura em 1977^(81,93). Estudos subsequentes confirmaram estes achados na fibrose pulmonar^(94,95,96,97) e relataram aumento desta taxa de depuração na doença pulmonar relacionada à esclerose sistêmica^(74,98,99), na sarcoidose^(88,94,100,101,102,103,104), na doença da membrana hialina⁽¹⁰⁵⁾, nas pneumoconioses^(92,106,107,108), na alveolite alérgica extrínseca⁽¹⁰⁹⁾, nas pneumonites intersticiais associadas ao transplantes de medula em pacientes pediátricos⁽¹¹⁰⁾, na pneumopatia por amiodarona^(111,112), na pneumonia por *Pneumocystis carinii*^(113,114,115, 116,117,118,119,120), nas alveolites linfocíticas relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana⁽¹²¹⁾, na rejeição de transplante pulmonar⁽⁸⁷⁾, na síndrome da angústia respiratória do adulto^(122,123,124,125,126,127,128,129), na toxicidade pulmonar induzida por bleomicina e por outros agentes citotóxicos^(130,131) e no tabagismo^(132,133, 134,135,136,137,138,139,140,141).

As razões para este aumento na taxa de depuração do ^{99m}Tc -DTPA não são claras, mas em muitas formas de doença pulmonar intersticial ocorre a substituição dos pneumócitos tipo I por pneumócitos imaturos tipo II. Se as junções entre estas células forem anormalmente imaturas ou aumentadas em número, isto pode explicar a alteração na permeabilidade pulmonar^(75,79,80,82). Na síndrome da angústia respiratória do adulto, a patogênese do aumento da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA pode também estar relacionada à depleção do surfactante⁽¹²⁹⁾.

Observou-se que esta taxa de depuração não se encontra alterada na doença pulmonar obstrutiva crônica em ex-tabagistas⁽¹⁴²⁾, na asma brônquica⁽¹⁴³⁾ e no edema pulmonar cardiogênico^(123,127,128). Por outro lado, encontrou-se redução na taxa de depuração pulmonar na discinesia ciliar primária⁽¹⁴⁴⁾ e na leucemia linfocítica crônica (regiões pulmonares médias e superiores)⁽¹³⁰⁾.

1.4.4- Usos Diagnósticos da Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

Evidências experimentais mostram que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA constitui-se em um índice da permeabilidade epitelial pulmonar^(85,86). O interesse crescente por esta técnica diagnóstica decorre de sua natureza não-invasiva, da facilidade de repetições das medidas e de seu relativo baixo custo.

Entretanto ela é influenciada por outros fatores que não a lesão pulmonar. A despeito de sua falta de especificidade, parece haver consenso de que, devido a sua elevada sensibilidade, este método pode ter valor diagnóstico em determinadas circunstâncias da prática clínica, especialmente na detecção precoce da lesão pulmonar. Em situações específicas, pode ter utilidade na monitorização da atividade da doença pulmonar e no diagnóstico diferencial entre síndrome da angústia respiratória do adulto e edema pulmonar cardiogênico ^(79,80,82,145,146).

A taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA tem sido proposta como um método de triagem para o diagnóstico da pneumonia por *Pneumocystis carinii* ^(114,115,116,119,120). Os dados sugerem que o método diagnóstico é particularmente útil para a detecção precoce da doença pulmonar quando o exame radiológico do tórax e a gasometria arterial são normais. Além disso, devido à sua elevada sensibilidade, uma taxa de depuração pulmonar de ^{99m}Tc-DTPA normal virtualmente exclui doença pulmonar ^(114, 115,116,117,119,120). Em vista destes resultados, têm sido propostas modificações no algoritmo diagnóstico do paciente com SIDA que apresenta febre e/ou sintomas respiratórios: quando o exame radiológico do tórax é normal, na seqüência diagnóstica deve ser realizada a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA ⁽¹²⁰⁾. Quando comparada com a cintilografia com gálio, esta técnica oferece outras vantagens, além da maior sensibilidade: maior disponibilidade, menor custo, mais rápida execução e análise dos resultados mais prontamente disponível ⁽¹¹²⁾. Entretanto sua especificidade (85 e 87% para o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis carinii* quando a taxa de depuração é superior a 4,5% .min⁻¹) não é suficiente para que seja usada isoladamente para fazer este diagnóstico ⁽¹¹⁴⁾. O'Doherty *et alii* ⁽¹¹⁶⁾ relataram que, além do valor da taxa de depuração, a forma bifásica do decaimento curva poderia diferenciar a pneumonia por *Pneumocystis carinii* de outras formas de doenças infecciosas pulmonares na síndrome da imunodeficiência adquirida e do efeito do tabagismo, aumentando a especificidade do método.

A taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA tem sido proposta como método não-invasivo para detectar mais precocemente a rejeição em transplantes de pulmão ⁽⁸⁷⁾. Um dos desafios face aos transplantados de pulmão é o desenvolvimento insidioso de bronquiolite obliterante (em 30 a 40% dos receptores) que é resultado de rejeição pulmonar repetida ou crônica. Muitos dos episódios de rejeição nos transplantes

pulmonares não são associados com manifestações clínicas ou radiológicas, havendo dúvida sobre quando realizar a biópsia transbrônquica com vistas a tal diagnóstico⁽¹⁴⁷⁾. A sensibilidade e a especificidade deste método em detectar rejeição pulmonar são, respectivamente, de 69 e 82%, comparadas com as do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) que são de 45 e 85%. A monitorização do transplantado pulmonar com a taxa de depuração do DTPA e com testes de função pulmonar contribui para determinar o momento da realização da biópsia transbrônquica para o diagnóstico precoce de rejeição⁽⁸⁷⁾.

A utilidade desta técnica foi testada na detecção precoce das pneumonites intersticiais em pacientes pediátricos com transplante de medula óssea. Sua sensibilidade para o diagnóstico de pneumonite intersticial neste grupo foi de 94%⁽¹¹⁰⁾.

Estudos em pacientes com esclerose sistêmica demonstraram que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA detecta a lesão pulmonar mais precocemente que o exame radiológico do tórax e que os testes de função pulmonar^(74,98,99). Considerando-se que o envolvimento pulmonar avançado na esclerose sistêmica pode não responder às medidas terapêuticas habituais e que as alterações iniciais respondem prontamente às drogas imunossupressoras, a monitorização de pacientes assintomáticos buscando o diagnóstico precoce da alveolite se faz necessário⁽⁷⁴⁾.

Terra-Filho *et alii*^(111,112) demonstraram que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA encontra-se aumentada na pneumopatia por amiodarona, permitindo a utilização da técnica para o diagnóstico precoce desta situação clínica e, principalmente, para o diagnóstico diferencial entre pneumopatia e insuficiência cardíaca esquerda, onde o erro diagnóstico é freqüente.

Alguns estudos clínicos têm utilizado esta técnica para avaliar a atividade inflamatória pulmonar na sarcoidose e na fibrose intersticial, procurando, desta forma, identificar os pacientes que não necessitam tratamento com corticóides ou imunossupressores^(94,95,96,102,104). De maior importância, são os achados de Wells *et alii*⁽⁹⁶⁾ cujo trabalho teve como objetivo determinar o valor preditivo da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA na progressão da alveolite fibrosante idiopática.

Os resultados indicaram que valores iniciais normais da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA estão associados à subsequente estabilidade da doença, enquanto valores alterados (taxa de depuração mais rápida) identificam um risco de deterioração da doença, especialmente se estes valores não são revertidos ao normal após o tratamento. Concluem que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA na alveolite fibrosante idiopática é capaz de discriminar pacientes com doença estável daqueles com risco de deterioração da doença.

Outras situações em que a taxa de depuração do ^{99m}Tc -DTPA parece ser útil para monitorizar a resposta ao tratamento são a rejeição de transplantes pulmonares ⁽⁸⁷⁾ e a pneumonia por *Pneumocystis carinii* ^(115,117).

Pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto apresentam taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA significativamente mais rápida que pacientes com edema pulmonar cardiogênico e que fumantes normais ^(123,124,125,126,127,128). Embora o diagnóstico diferencial entre síndrome da angústia respiratória do adulto e edema pulmonar cardiogênico geralmente possa ser feito com base em dados clínicos e na medida da pressão capilar pulmonar através da inserção do cateter de Swan-Ganz, a técnica cintilográfica pode contribuir para este diagnóstico diferencial em duas situações clínicas: a) quando, no edema cardiogênico, a pressão capilar pulmonar, no momento da avaliação hemodinâmica inicial, já retornou ao normal, porém ainda não houve reabsorção do fluido edematoso; b) quando coexistem pressão atrial esquerda aumentada e síndrome da angústia respiratória do adulto ^(123,129).

1.5- Pertinência da Determinação da Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA no LES

A utilização da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para determinar o padrão de comportamento da permeabilidade epitelial pulmonar no LES, com o seu possível aproveitamento para o diagnóstico precoce e monitoramento da atividade lúpica e inflamatória pulmonar, constitui-se em um tema de investigação pertinente ainda não relatado na literatura.

A permeabilidade epitelial pulmonar poderia estar aumentada em lúpicos

com doença em atividade. O objetivo do presente estudo é avaliar o padrão e a frequência de alterações da depuração pulmonar do radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA em pacientes com LES, correlacionando os achados com: (1) atividade lúpica; (2) sintomas respiratórios; (3) testes de função pulmonar; (4) apresentação radiológica; (5) resposta protéica de fase aguda e outros indicadores isolados de atividade lúpica.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

Estudar o comportamento da depuração pulmonar do radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Este objetivo geral desdobra-se nas seguintes metas operacionais que se constituem nos objetivos específicos do estudo:

2.2- Objetivos Específicos

- Determinar o padrão e a frequência de alterações da depuração pulmonar do radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA em pacientes com LES.
- Comparar os achados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA entre dois grupos de pacientes lúpicos (pacientes com e sem atividade da doença) e um grupo controle constituído de indivíduos normais, a fim de estabelecer associações entre as alterações nas taxas de depuração do ^{99m}Tc -DTPA e a atividade lúpica.
- Estabelecer associações entre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA e os sintomas respiratórios.
- Estabelecer associações entre as taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA e testes de função pulmonar.
- Estabelecer associações entre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA e as apresentações radiológicas do tórax.
- Estabelecer associações entre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA e proteínas de fase aguda e outros indicadores isolados de atividade lúpica.

2.3- Hipótese

A hipótese a ser testada é a de que a taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA encontra-se aumentada em pacientes com LES com doença em atividade, podendo ser um indicador da atividade lúpica no pulmão.

3- MATERIAL E MÉTODO

3.1. Delineamento

O presente estudo constituiu-se em um corte transversal, prospectivo, controlado, com enfoque diagnóstico, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A pesquisa foi aprovada pelas Comissões Científica e de Ética do HCPA. Adequado consentimento pós-informação foi obtido de todos os pacientes incluídos no trabalho.

A população avaliada foi constituída por uma amostra consecutiva de pacientes com diagnóstico de LES, atendidos no Serviço de Reumatologia do HCPA, no período de abril de 1994 a outubro de 1995.

Um grupo de voluntários normais, selecionados a partir de funcionários e estudantes do HCPA constituiu o grupo controle da técnica diagnóstica e foi designado como Grupo 1. Estes voluntários foram investigados nos períodos de julho a novembro de 1993 e de setembro a outubro de 1995.

Os pacientes com LES foram submetidos a uma etapa de avaliação da atividade lúpica, utilizando os critérios propostos por Urowitz *et alii*⁽¹⁴⁸⁾, tendo sido divididos em dois grupos: Grupo 2, caracterizado por atividade lúpica ausente e Grupo 3, caracterizado por atividade lúpica presente.

Todos os indivíduos incluídos no trabalho foram submetidos a cintilografia pulmonar com o radioaerosol de ^{99m}Tc-DTPA para avaliar a taxa de depuração deste radiofármaco dos pulmões para a circulação sistêmica. Também foram submetidos a exame radiológico convencional do tórax, e os pacientes com LES, a espirometria, a gasometria arterial e a outros testes laboratoriais indicadores da resposta protéica de fase aguda e indicadores isolados de atividade lúpica.

3.2- Seleção da Amostra

A população-alvo do estudo foi constituída por uma amostra consecutiva de pacientes com diagnóstico de LES, atendidos no Serviço de

- pacientes que não concluíram os exames propostos pelo estudo.

3.2.3- Critérios de Seleção do Grupo Controle da Técnica Diagnóstica

O grupo controle da técnica diagnóstica foi constituído por funcionários e estudantes do HCPA que se apresentaram como voluntários e que deveriam estar de acordo com os seguintes critérios:

- idade igual ou superior a 18 anos.
- ausência de pneumopatias crônicas.
- ausência de sintomas respiratórios agudos nos 30 dias precedentes à inclusão no estudo.
- não-tabagistas ou que abandonaram o hábito tabágico nos 30 ou mais dias precedentes à inclusão no estudo.
- exame radiológico do tórax interpretado como normal por ocasião da inclusão no estudo.
- menos de 3 resposta afirmativas frente aos 10 itens do questionário de triagem para LES⁽⁸⁾ ou, em caso de 3 ou mais respostas afirmativas, apresentar FAN não-reagente.

3.3- Medidas e Instrumentos

3.3.1- Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA

Todos os integrantes da pesquisa (normais e lúpicos) foram submetidos a cintilografia pulmonar com o radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA com o objetivo de avaliar a taxa de depuração do radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA dos pulmões para a circulação sistêmica.

- pacientes que não concluíram os exames propostos pelo estudo.

3.2.3- Critérios de Seleção do Grupo Controle da Técnica Diagnóstica

O grupo controle da técnica diagnóstica foi constituído por funcionários e estudantes do HCPA que se apresentaram como voluntários e que deveriam estar de acordo com os seguintes critérios:

- idade igual ou superior a 18 anos.
- ausência de pneumopatias crônicas.
- ausência de sintomas respiratórios agudos nos 30 dias precedentes à inclusão no estudo.
- não-tabagistas ou que abandonaram o hábito tabágico nos 30 ou mais dias precedentes à inclusão no estudo.
- exame radiológico do tórax interpretado como normal por ocasião da inclusão no estudo.
- menos de 3 resposta afirmativas frente aos 10 itens do questionário de triagem para LES ⁽⁸⁾ ou, em caso de 3 ou mais respostas afirmativas, apresentar FAN não-reagente.

3.3- Medidas e Instrumentos

3.3.1- Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA

Todos os integrantes da pesquisa (normais e lúpicos) foram submetidos a cintilografia pulmonar com o radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA com o objetivo de avaliar a taxa de depuração do radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA dos pulmões para a circulação sistêmica.

O complexo ^{99m}Tc -DTPA foi preparado através da adição do ^{99m}Tc -pertechnetato ($^{99m}\text{Tc-O}_4^-$) a uma preparação liofilizada produzida comercialmente contendo o DTPA (DTPATEC-S, SORIN BIOMEDICA S.p.A., Itália). O $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ foi obtido através do IPEN-TEC Gerador de ^{99m}Tc (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, SP, Brasil). Inicialmente, 2,5 ml de soro fisiológico 0,9% foram acrescentados ao frasco de DTPATEC-S, retirando-se um volume de 1,25 ml ao qual foi adicionado a dose de 740 MBq de $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$. A este volume foi acrescentado soro fisiológico 0,9% até totalizar 5 ml, constituindo a solução a ser nebulizada. Para minimizar a dissociação do complexo ^{99m}Tc -DTPA, o radiofármaco foi preparado dentro de 60 minutos antes de sua utilização.

A qualidade cromatográfica do complexo foi controlada na solução a ser nebulizada após cada preparação e sempre imediatamente antes de sua utilização. A cromatografia em camada fina foi realizada com cromatofolhas AL de alumínio sem indicador fluorescente (E. Merck, D-6100, Darmstadt, Federal Republic Germany), usando-se acetona como solvente. A contagem foi realizada através de um espectrômetro (Contador Gamma de Pojo para RIA/IRMA, modelo MN 2000 EIP - Injetron Electronica, Buenos Aires, Argentina). A ligação do $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ ao DTPA, na preparação resultante, deveria ser superior a 98%.

O radioaerossol foi administrado através de um aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama®, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil) (ver Figuras 1 e 2).

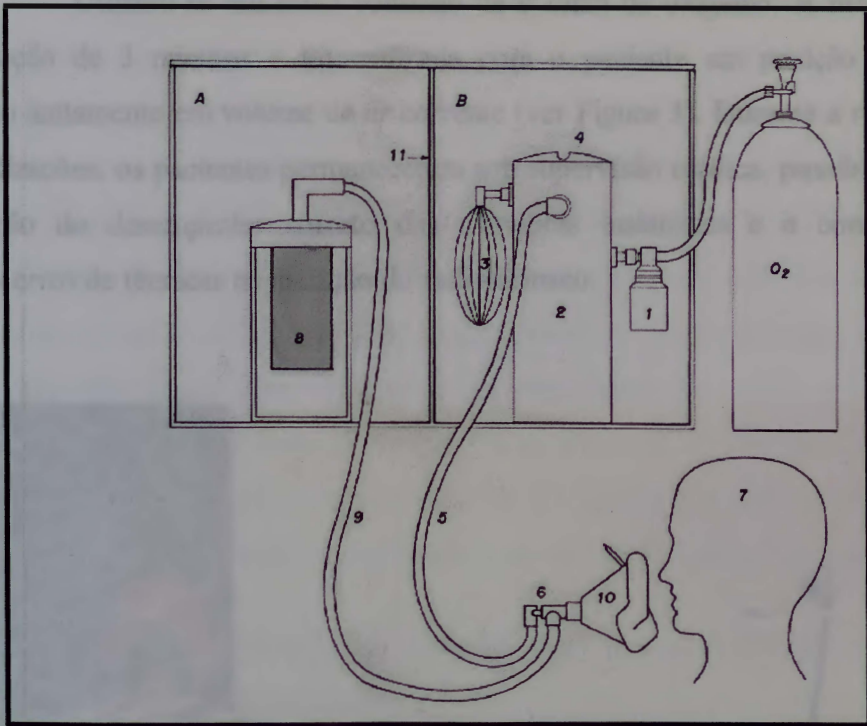


Figura 1. Estrutura básica do sistema gerador de radioaerossol: A) módulo expiratório; B) módulo inspiratório; 1) nebulizador; 2) câmara de decantação; 3) câmara de complacência; 4) válvula unidirecional; 5) mangueira de conexão inspiratória; 6) válvula unidirecional; 7) paciente; 8) filtro; 9) mangueira de conexão expiratória; 10) máscara de adaptação oronasal; 11) blindagem de chumbo.



Figura 2. Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama®).

Utilizou-se um fluxo contínuo de 9 l/min de oxigênio. A nebulização teve duração de 3 minutos e foi realizada com o paciente em posição sentada, ventilando lentamente em volume de ar corrente (ver Figura 3). Durante a realização das nebulizações, os pacientes permaneceram sob supervisão médica, possibilitando a constatação do desempenho correto das manobras inalatórias e a correção de eventuais erros de técnicas na inalação do radiofármaco.



Figura 3. Técnica de nebulização: paciente sentado, com a máscara adequadamente ajustada à face e ventilando lentamente em volume de ar corrente por um período de 3 minutos.

Após terminar a nebulização, cada indivíduo foi imediatamente encaminhado à sala de exames com a finalidade de adquirir imagens e realizar contagens seqüenciais da radioatividade do tórax através de uma gama-câmara de cintilação tipo Anger, modelo MB 9200 (Gamma Müvek, Budapeste, Hungria), equipada com um colimador de baixa energia. Todos os voluntários foram examinados em decúbito ventral, e a medida da radioatividade do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ foi realizada posteriormente, estando o colimador posicionado a aproximadamente 1,5 cm do indivíduo examinado (ver Figura 4). Assim, foi possível visualizar e registrar a distribuição do radioaerosol em ambos os campos pulmonares (ver Figura 5). A contagem da radioatividade torácica foi realizada a cada 20 segundos, durante um período total de exame de 30 minutos.

Um sistema de processamento de dados (Segams-MB9101/A, Gamma Müvek, Budapeste, Hungria) acoplado ao equipamento de aquisição de imagens possibilitou o armazenamento das informações obtidas, a partir das quais foi possível determinar a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA. As características do sistema empregado foram as seguintes: memória operacional de 16 K, extensão de texto de 12 *bits*, duração de ciclo de 1,5 μs e relógio de tempo real com frequência de pulso de 10 ms. O disco rígido tinha capacidade de armazenamento de 800 x 4096 *bytes*, 400 faixas com 4096 *bytes* de capacidade por faixa e tempo de revolução de 20 ms. O tamanho da matriz era de 60 x 64. A interface do sistema tinha uma velocidade máxima de aquisição de 12 *frames* / s com velocidade de recepção de 34.000 impulsos / s (*list mode*) e de 70.000 impulsos / s (*frame mode*).

Nenhuma correção foi realizada para a radioatividade do sangue circulante e dos tecidos extrapulmonares ⁽¹⁴⁹⁾.



Figura 4. Posição do paciente para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax: decúbito ventral com o colimador posicionado a aproximadamente 1,5 cm da parede posterior do tórax.

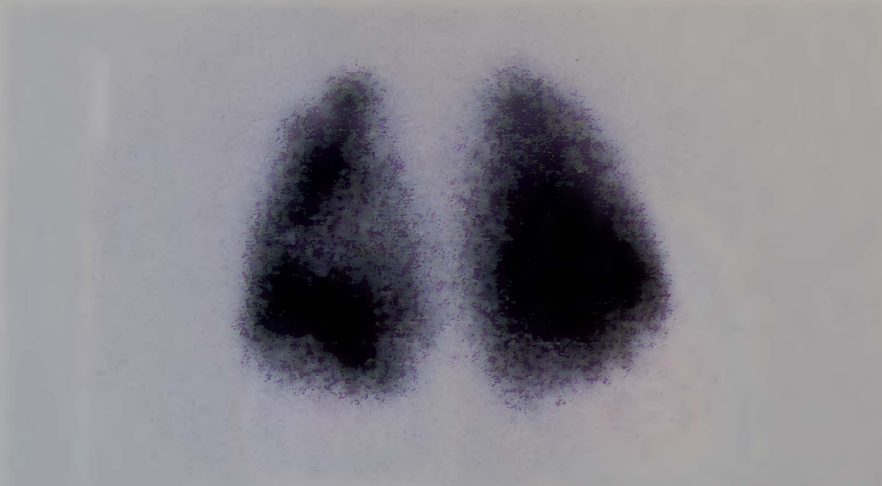


Figura 5. Registro da distribuição do radioaerosol em ambos os campos pulmonares.

A partir dos dados armazenados, foram definidas duas regiões de interesse: pulmão esquerdo e pulmão direito. O delineamento de cada região de interesse foi feito criando-se um retângulo o mais próximo possível dos limites da atividade radioativa em cada pulmão (ver Figuras 6 e 7). A altura dos retângulos foi determinada pelos pontos mais craniais e mais caudais de cada pulmão; a largura foi determinada pelos pontos mais laterais e mais mediais de cada pulmão. Este delineamento foi efetuado através da opção, no programa utilizado, de seleção semi-automática das regiões de interesse.

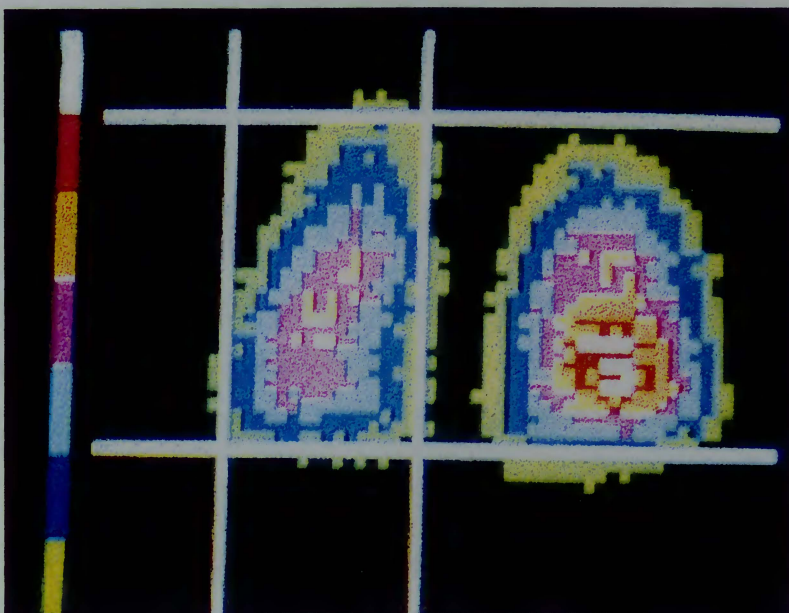


Figura 6. Delineamento da região de interesse do pulmão esquerdo: determinação da altura (pontos cranial e caudal) e da largura (pontos medial e lateral) do retângulo de cada pulmão.

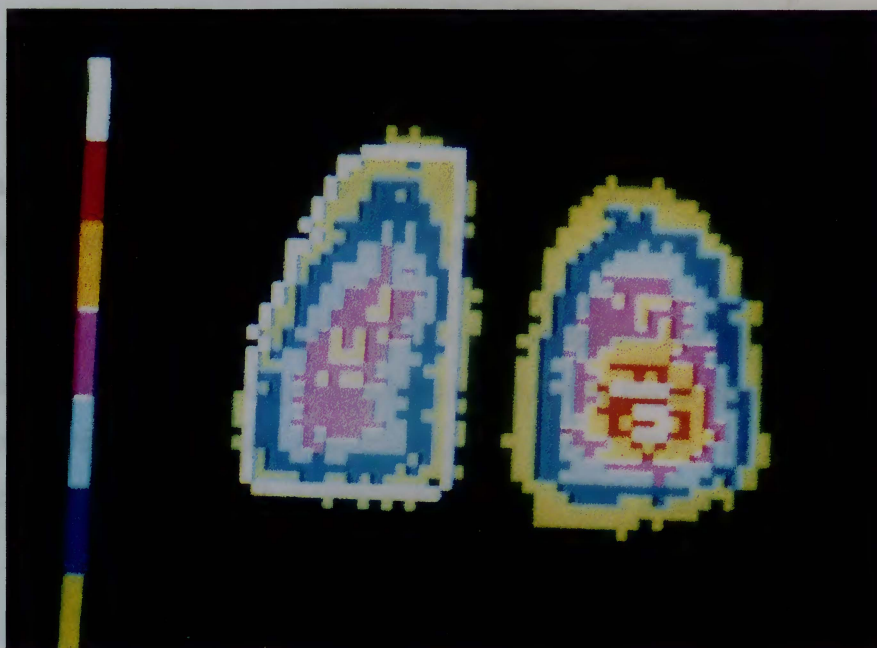


Figura 7. Delineamento da região de interesse do pulmão esquerdo: seleção o mais próximo possível da atividade radioativa do pulmão em estudo, através da opção de seleção semi-automática do programa empregado.

Para cada região de interesse foi gerada uma curva tempo-atividade. Com o propósito de corrigir possíveis erros de medidas das contagens radioativas e construir uma curva ideal, na qual pudesse ser aplicada a equação para o cálculo da taxa de depuração, foi, então, realizado um processo de ajuste de curva, seguindo o modelo matemático mais indicado para a função fisiológica em questão e incluindo a correção para o decaimento do ^{99m}Tc .

No caso, o modelo empregado para o ajuste foi o método dos mínimos quadrados. Este processo foi efetuado através da seleção, no programa utilizado, da opção de ajuste para curvas exponenciais.

As duas curvas tempo-atividade resultantes (pulmão esquerdo e pulmão direito) estão apresentadas na Figura 8. A inclinação negativa de cada uma delas é definida, respectivamente, como taxa de depuração do pulmão esquerdo e pulmão direito.

O k (em % de decaimento. min^{-1}) foi, então, calculado a partir de cada uma das curvas, utilizando-se a seguinte equação monoexponencial:

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

onde C é a contagem radioativa em qualquer t , C_0 é a contagem radioativa no $t = 0$, e é a constante de Euler, k é a constante de transferência para a taxa de depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ e t é o tempo.

Os valores obtidos para k foram expressos em $T_{1/2}$ (em minutos). O $T_{1/2}$ é o tempo decorrido para que a contagem radioativa inicial decaia pela metade e foi obtido através de conversão dada pela fórmula $T_{1/2} = 0,6930 / k$. Estes valores foram apresentados para cada pulmão e para a média dos dois pulmões

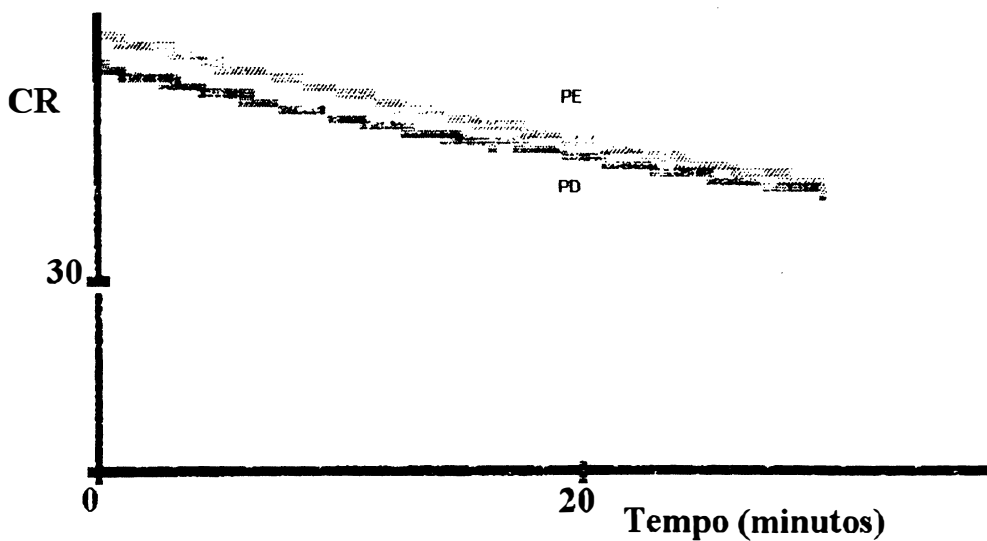


Figura 8. Curvas tempo-atividade radioativa geradas a partir do ajuste monoexponencial de cada área de interesse: pulmão esquerdo (PE) e pulmão direito (PD). A contagem radioativa (CR) é expressa em contagens/minuto (10^3) e o tempo em minutos. A inclinação negativa de cada curva é definida como taxa de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, respectivamente para o pulmão esquerdo e para o pulmão direito.

3.3.2- Avaliação da Atividade Lúpica

Os critérios de Urowitz *et alii* ⁽¹⁴⁸⁾ foram utilizados para definir a presença ou não de atividade lúpica. A positividade de dois ou mais dos sete critérios indicava presença de atividade lúpica (ver Tabela 1).

Tabela 1- Critérios de atividade lúpica de Urowitz *et alii* ⁽¹⁴⁸⁾

| <i>Variáveis*</i> | <i>Definições</i> |
|---|---|
| 1. Artrite | Artrite não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame. |
| 2. Testes laboratoriais anormais: | |
| - preparação para pesquisa de células LE positiva | |
| - leucopenia < 4000/mm ³ | |
| - CH ₅₀ baixo | CH ₅₀ ou C ₃ baixos - valores menores que dois desvios-padrões abaixo da média do valor normal para estes testes. |
| - C ₃ baixo | |
| - anticorpo anti-DNA | Anticorpo anti-DNA medido pela técnica de Farr, considerado positivo quando ≥ 25% de fixação. |
| 3. Erupção cutânea, úlceras de mucosa ou alopecia | Considerar o surgimento de novas lesões ou agravamento das já existentes |
| 4. Pleurisia - pericardite | Pleurisia - história convincente de dor pleurítica, ou atrito auscultado por um médico, ou evidência de derrame pleural. Pericardite - atrito auscultado por um médico, ou alterações eletrocardiográficas, ou evidência de derrame pericárdico. |
| 5. Convulsões, psicose, síndrome orgânica cerebral ou cefaléia lúpica | Convulsões, psicose e síndrome cerebral orgânica na ausência de drogas e distúrbios metabólicos conhecidos. Cefaléia lúpica - cefaléia intensa, inusual, intratável e irresponsiva aos analgésicos comuns. |
| 6. Vasculite | Considerar ulceração de pele ou digital, ou biópsia mostrando vasculite. |
| 7. Hematúria | Considerar a presença de 5 ou mais hemácias por campo. |

* ≡ presença de 2 ou mais dos 7 critérios indica atividade da doença.

Os seguintes itens de anamnese e de exame físico foram registrados por ocasião da inclusão do paciente no estudo, utilizando a Ficha para Inclusão dos Casos (ver Anexo 2):

- presença de artrite não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame;
- presença de erupção cutânea, úlceras de mucosa ou alopecia (considerando o surgimento de novas lesões ou o agravamento das existentes);
- presença de pleurisia-pericardite (pleurisia- história convincente de dor pleurítica, ou atrito pleural auscultado pelo médico examinador, ou evidência de derrame pleural na subsequente avaliação radiológica do tórax; pericardite- atrito pericárdico auscultado pelo médico examinador, achados eletrocardiográficos compatíveis com pericardite na subsequente avaliação eletrocardiográfica, ou evidência de derrame pericárdico na subsequente avaliação radiológica do tórax);
- presença de convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica (considerando ausência de drogas ou de distúrbios metabólicos causadores), ou cefaléia lúpica (cefaléia intensa, inusual, intratável e irresponsiva aos analgésicos comuns);
- presença de vasculite (caracterizada por úlcera digital ou de pele, ou biópsia mostrando vasculite).

A interpretação eletrocardiográfica foi realizada cegamente pelo mesmo cardiologista, utilizando a Ficha para Interpretação dos Exames Eletrocardiográficos (ver Anexo 3), baseada em critérios eletrocardiográficos de pericardite aguda ⁽¹⁵⁰⁾.

Uma amostra de sangue do paciente foi coletada com 12 horas de jejum para a realização dos testes laboratoriais da escala de atividade da doença. Foram realizados: pesquisa de células LE pelo método de Zinkham e Conly ⁽¹⁵¹⁾ ; contagem de leucócitos do sangue periférico realizada através do contador de células automático (foi considerado critério positivo a contagem inferior a 4.000 leucócitos/mm³); medida do complemento hemolítico total (CH₁₀₀) por método de imunodifusão radial (foi considerado critério positivo a medida inferior a 70 unidades/ml); medida do componente C₃ do complemento por nefelometria (foi considerado critério positivo a medida inferior a 50 mg/dl); e pesquisa de anticorpos anti-DNA por imunofluorescência indireta, utilizando como substrato *Crithidia*

luciliae (foi considerado critério positivo o teste em que a fluorescência foi observada em diluição igual ou superior a 1/20).

Uma amostra do jato médio da primeira urina da manhã foi obtida para a contagem de hemácias, utilizando microscopia convencional e examinando 10 campos em aumento de 400 vezes (foi considerado critério positivo a presença de 5 ou mais hemácias por campo). As pacientes estudadas deveriam estar fora do período menstrual há, pelo menos, três dias.

3.3.3- Avaliação das Proteínas de Fase Aguda e de Outros Indicadores Isolados de Atividade Lúpica

Os seguintes testes laboratoriais foram realizados para avaliar a resposta protéica de fase aguda e os indicadores isolados de atividade lúpica: velocidade de sedimentação globular (VSG) pelo método de Wintrobe; proteinograma, realizado por eletroforese em agarose com quantificação das frações por densitometria, e utilizando-se como parâmetros de estudo a alfa₁-globulina, a alfa₂-globulina, a beta-globulina e a gama-globulina; alfa₁-glicoproteína ácida e proteína C reativa por medida turbidimétrica (considerado como teste reativo a medida acima de 6 mg %); componente C₄ do complemento por nefelometria; e pesquisa dos fatores antinucleares (FAN) realizada através da reação de imunofluorescência indireta, tendo como substrato *imprint* de fígado de camundongo (foram considerados positivos os testes em que a fluorescência foi observada em diluição igual ou superior a 1/20).

3.3.4- Avaliação de Sintomas Respiratórios

Por ocasião da avaliação inicial do paciente, foi registrado a presença ou não de sintomas respiratórios. Foram também registradas a presença ou não de pneumopatia crônica e sua forma prévia de diagnóstico.

3.3.5- Avaliação Funcional Pulmonar

Todos os pacientes lúpicos estudados foram submetidos a uma avaliação funcional pulmonar que incluiu uma curva expiratória forçada realizada em um espirômetro para tal fim (Collins Survey II Spirometer acoplado ao Collins Eagle II Microprocessor, Warren E. Collins, Inc., Boston, EUA). Foi considerada a melhor de três tentativas. Os parâmetros estudados foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), fluxo médio expiratório forçado 25-75% (FMEF 25-75%) e coeficiente expiratório forçado no primeiro segundo (CEF_1). Fórmulas e nomogramas publicados foram utilizados para expressar os valores obtidos em percentagem do previsto para sexo, idade e altura ^(152,153).

Uma amostra de sangue arterial foi coletada, com o paciente em repouso, para realizar a gasometria arterial através de analisador automático de pH e de gases sanguíneos (AVL 995, Suíça). Os parâmetros estudados foram: pressão parcial do oxigênio (PaO_2), pressão parcial do gás carbônico ($PaCO_2$) e gradiente alveoloarterial de oxigênio ($G(A-a)O_2$), calculado conforme Petrik *et alii* ⁽¹⁵⁴⁾.

3.3.6- Avaliação Radiológica do Tórax

Exame radiológico convencional do tórax em frontal e perfil foi realizado em todos os indivíduos incluídos no estudo. A interpretação dos exames radiológicos foi realizada cegamente pelo mesmo radiologista, utilizando a Ficha para Interpretação dos Exames Radiológicos do Tórax (ver Anexo 4).

3.3.7- Avaliação dos Voluntários Normais

Os voluntários normais que se apresentaram para o estudo foram avaliados através da Ficha para Inclusão dos Voluntários Normais (Anexo 5).

Os indivíduos deste grupo também foram submetidos ao Questionário de Triagem para LES (Anexo 6), formulado conforme o estudo de Liang *et alii* ⁽⁸⁾. Foram incluídos no trabalho os indivíduos que apresentaram menos que 3 respostas afirmativas frente aos 10 itens perguntados. Os indivíduos com 3 ou mais respostas

afirmativas foram submetidos à coleta de amostra de sangue venoso para a pesquisa de FAN e somente foram incluídos se o resultado fosse não-reagente.

3.3.8- Determinação do Tamanho da Partícula do Aerossol Gerado Pelo Nebulizador Aerogama®

A documentação do tamanho da partícula aerossolizada, garantia de sua adequada deposição alveolar, foi realizada para validar a técnica de nebulização empregada na administração do radioaerossol. A determinação do diâmetro médio das partículas do aerossol gerado pelo nebulizador Aerogama® foi realizada no Laboratório de Caracterização Tecnológica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, para onde foi enviado, em dezembro de 1995, o mesmo nebulizador empregado durante a pesquisa, juntamente com seus acessórios próprios (inclusive com o mesmo fluxômetro). Também foram mantidas as mesmas condições operacionais, previamente descritas, para a preparação da solução inalatória e para a geração do aerossol, exceto pelo fato de que, nesta medição, a molécula do DTPA não foi marcada com o ^{99m}Tc .

A medição do tamanho das partículas foi realizada através da técnica de difração de raios *laser* medida por *conventional Fourier optics*, utilizando o Droplet and Particulate Analyser (Malvern série 2.600). As condições instrumentais foram de *dropped spray*, meio de dispersão em ar, com lente de 63 mm.

O tamanho da partícula foi determinado em diferentes momentos da nebulização (1, 2, 3, 4 e 5 minutos), como também com diferentes vazões de fluxo (9, 11 e 15 l/minuto). Ainda, o tamanho da partícula foi estudado com duas formas de fluxo: a) fluxo livre do aerossol a 2,5 cm da boca da mangueira; b) formando nuvem e com anteparo a 7 cm da boca da mangueira.

A determinação do tamanho da partícula do aerossol gerado pelo nebulizador Aerogama é apresentada nas Tabelas 2 e 3. Nas condições especificadas, com um fluxo de 9 l/min e a uma distância de 2,5 cm da boca da mangueira, o diâmetro médio de massa das partículas do aerossol foi de 0,88 μm com desvio padrão de 0,96 μm . Não ocorreu variação significativa no tamanho da partícula do

aerossol quando utilizadas as duas diferentes formas de fluxo, nem quando utilizadas diferentes vazões de fluxo e medições em diferentes momentos da nebulização.

Tabela 2- Determinação do tamanho de partícula do aerossol em diferentes momentos da nebulização

| Teste (número) | Vazão (l/min) | Tempo (min) | d 4,3 (μm) | d 3,2 (μm) | diâmetro médio (μm) | desvio padrão (μm) | diâmetro d 0,95 (μm) | diâmetro d 0,90 (μm) | Sp SA (m^2/cm^3) |
|-------------------|------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--|---------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| 8 | 9 | 1 | 4,76 | 1,86 | 0,86 | 0,93 | 1,88 | 1,29 | 3,23 |
| 9 | 9 | 2 | 4,84 | 1,92 | 0,88 | 0,96 | 2,25 | 1,35 | 3,12 |
| 10 | 9 | 3 | 5,07 | 1,99 | 0,88 | 0,99 | 2,25 | 1,32 | 3,02 |
| 11 | 9 | 4 | 4,98 | 2,01 | 0,89 | 1,00 | 2,50 | 1,35 | 2,99 |
| 12 | 9 | 5 | 4,95 | 1,95 | 0,88 | 0,97 | 2,25 | 1,32 | 3,08 |

Teste \equiv seqüência de testes realizados; vazão \equiv vazão de fluxo de oxigênio aplicada na entrada do nebulizador; tempo \equiv tempo da nebulização em que foi realizada a medição; d 4,3 \equiv média da distribuição do tamanho de gotícula medida pelo seu volume; d 3,2 \equiv média da distribuição do tamanho de gotícula medida pela sua superfície; diâmetro médio \equiv diâmetro médio de massa das gotículas do aerossol; desvio-padrão \equiv desvio-padrão do diâmetro médio de massa; diâmetro d 0,95 \equiv diâmetro no qual 95 % das gotículas passam; diâmetro d 0,90 \equiv diâmetro no qual 90 % das partículas passam; Sp SA \equiv superfície específica das gotículas.

Tabela 3- Determinação do tamanho de partícula do aerossol com diferentes vazões de fluxo e com duas diferentes formas de fluxo (fluxo livre e fluxo formando nuvem)

| Teste (número) | Vazão (l/min) | Tempo (min) | d 4,3 (μm) | d 3,2 (μm) | diâmetro médio (μm) | desvio padrão (μm) | diâmetro d 0,95 (μm) | diâmetro d 0,90 (μm) | Sp SA (m^2/cm^3) |
|-------------------|------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--|---------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| 8 | 9 | 1 | 4,76 | 1,86 | 0,86 | 0,93 | 1,88 | 1,29 | 3,23 |
| 13 | 9 | 1 | 4,29 | 1,77 | 0,86 | 0,89 | 2,55 | 1,30 | 3,39 |
| | | (nuvem) | | | | | | | |
| 14 | 11 | 2 | 4,71 | 1,88 | 0,87 | 0,94 | 2,34 | 1,30 | 3,18 |
| 15 | 11 | 3 | 4,57 | 1,85 | 0,86 | 0,92 | 2,34 | 1,28 | 3,25 |
| | | (nuvem) | | | | | | | |
| 16 | 15 | 4 | 4,82 | 1,88 | 0,87 | 0,94 | 2,10 | 1,31 | 3,19 |
| 17 | 15 | 5 | 4,72 | 1,85 | 0,86 | 0,92 | 1,88 | 1,28 | 3,25 |
| | | (nuvem) | | | | | | | |

Teste \equiv seqüência de testes realizados; vazão \equiv vazão de fluxo de oxigênio aplicada na entrada do nebulizador; tempo \equiv tempo da nebulização em que foi realizada a medição; d 4,3 \equiv média da distribuição do tamanho de gotícula medida pelo seu volume; d 3,2 \equiv média da distribuição do tamanho de gotícula medida pela sua superfície; diâmetro médio \equiv diâmetro médio de massa das gotículas do aerossol; desvio-padrão \equiv desvio-padrão do diâmetro médio de massa; diâmetro d 0,95 \equiv diâmetro no qual 95 % das gotículas passam; diâmetro d 0,90 \equiv diâmetro no qual 90 % das partículas passam; Sp SA \equiv superfície específica das gotículas; nuvem \equiv assinala quando a medição foi realizada formando nuvem.

3.4- Ética

O protocolo da presente investigação foi previamente aprovado pelas Comissões Científica, de Ética e de Radioproteção do HCPA. Adequado termo de consentimento pós-informação foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo (ver Anexo 1).

Neste trabalho, foram respeitadas as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução nº 01, de 13 de junho de 1988, Capítulo II, no que se refere a "Aspectos Éticos da Pesquisa em Seres Humanos" ⁽¹⁵⁵⁾.

3.5- Análise estatística

O banco de dados foi organizado utilizando o programa dBase III Plus, versão 1,0 IBM/MSDOS (Ashton-Tate). Para a análise estatística, foram adotados os programas SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 4,0 e Epi Info 5,0 (Centers of Disease Control).

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo em cada grupo considerado (voluntários normais, pacientes com atividade lúpica presente e pacientes com atividade lúpica ausente).

A análise das variáveis contínuas sem distribuição normal e sem homocedasticidade foi realizada da seguinte forma: teste de Kruskal-Wallis para a comparação da mesma variável entre os três grupos em estudo, utilizando como teste de comparações múltiplas o da diferença mínima significativa para localizar onde ocorreram as diferenças; teste U de Mann-Whitney para a comparação da mesma variável entre dois grupos em estudo; e teste de correlação de Spearman para análise das correlações.

A análise das variáveis contínuas com distribuição normal foi assim realizada: análise de variância para 1 fator, utilizando como teste de comparações múltiplas o teste da diferença mínima significativa para localizar onde ocorreram as diferenças na comparação entre os três grupos; e teste t para amostras independentes, na comparação entre dois grupos.

As variáveis categóricas foram analisadas através do teste do qui-quadrado, utilizando, se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher.

O limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a média amostral da taxa de depuração pulmonar média do ^{99m}Tc -DTPA (expressa em $T_{1/2}$) do grupo controle da técnica diagnóstica (Grupo 1) foi utilizado como ponto de corte para separar os pacientes lúpicos com taxa de depuração pulmonar alterada daqueles com taxa de depuração normal.

Para efeito de significância estatística, foi estabelecido um $\alpha=0,05$.

4- RESULTADOS

4.1- Dados Gerais

Foram estudados 76 indivíduos, sendo 30 normais e 46 portadores LES. Outros 29 pacientes com LES que se apresentaram para seleção foram excluídos do estudo.

Os 30 indivíduos normais constituíram o Grupo 1 (grupo controle). Todos eles apresentaram menos que duas respostas afirmativas frente aos dez itens do questionário de triagem para LES ⁽⁸⁾, exceto o caso 68 que respondeu afirmativamente a três requisitos. Neste caso foi realizado FAN, com resultado não-reagente. Neste grupo, nenhum dos indivíduos que se apresentaram para a seleção foi excluído.

Os 46 pacientes com LES foram divididos em dois outros grupos, conforme os critérios de atividade da doença utilizados: Grupo 2 (grupo de pacientes com LES sem atividade da doença) com 20 integrantes e Grupo 3 (grupo de pacientes com LES em atividade da doença) com 26. Dentre os pacientes lúpicos que se apresentaram para a seleção, foram excluídos: 3 mulheres grávidas; 9 pacientes que mantiveram o hábito tabágico nos 29 últimos dias precedentes à sua inclusão no estudo; 8 pacientes que, pela gravidade do quadro clínico, não puderam ser submetidos aos procedimentos diagnósticos preconizados pelo estudo; 6 pacientes que não aceitaram participar do estudo ou assinar o termo de consentimento; 3 pacientes que não concluíram os exames propostos pelo estudo.

4.2- Dados Individuais dos Voluntários Estudados

Os dados individuais de todos os voluntários estudados (indivíduos normais e pacientes com LES) estão apresentadas nas Tabelas 4 a 13.

Os dados individuais das características gerais dos indivíduos normais (Grupo 1) vêm indicados na Tabela 4, e os dos pacientes com LES (Grupos 2 e 3), na Tabela 5.

Os valores individuais das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os indivíduos do Grupo 1 constam da Tabela 6, e os dos Grupos 2 e 3, da Tabela 7.

Os dados individuais da avaliação da atividade lúpica através dos critérios de Urowitz *et alii* (Grupos 2 e 3) encontram-se na Tabela 8.

Os dados individuais das proteínas de fase aguda e indicadores isolados de atividade lúpica para os pacientes dos Grupos 2 e 3 podem ser vistos na Tabela 9.

Os dados individuais das avaliações clínicas e funcionais pulmonares para os pacientes dos Grupos 2 e 3 são apresentados na Tabela 10.

Os dados individuais das avaliações radiológicas do tórax para os pacientes dos Grupos 2 e 3 estão registrados na Tabela 11.

Os dados individuais do uso de medicações nos pacientes dos Grupos 2 e 3 estão indicados na Tabela 12.

Os dados individuais do tempo de diagnóstico do LES e da presença de pneumopatia crônica para os pacientes dos Grupos 2 e 3 compõem a Tabela 13.

Tabela 4- Dados individuais das características gerais dos indivíduos normais
(Grupo 1)

| <i>Casos</i> | <i>Idade (anos)</i> | <i>Sexo</i> | <i>Peso (kg)</i> | <i>Altura (cm)</i> | <i>Tabagismo</i> | <i>Interrupção (meses)</i> | <i>Índice anos.carteira</i> |
|--------------|-------------------------|-------------|----------------------|------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 28 | m | 85 | 175 | sim | 4,0 | 5,0 |
| 2 | 26 | m | 63 | 173 | não | - | - |
| 3 | 24 | m | 65 | 178 | não | - | - |
| 4 | 25 | f | 58 | 168 | não | - | - |
| 5 | 28 | f | 60 | 163 | sim | 8,0 | 8,0 |
| 6 | 27 | f | 59 | 162 | não | - | - |
| 7 | 26 | m | 81 | 185 | não | - | - |
| 8 | 36 | m | 87 | 187 | não | - | - |
| 9 | 27 | f | 64 | 156 | não | - | - |
| 10 | 35 | f | 69 | 170 | não | - | - |
| 11 | 32 | f | 59 | 160 | não | - | - |
| 12 | 32 | f | 52 | 158 | não | - | - |
| 13 | 39 | m | 78 | 175 | não | - | - |
| 14 | 33 | m | 85 | 181 | não | - | - |
| 15 | 27 | m | 61 | 175 | não | - | - |
| 16 | 27 | m | 90 | 186 | não | - | - |
| 17 | 23 | f | 54,5 | 163 | não | - | - |
| 18 | 26 | m | 68 | 170 | não | - | - |
| 19 | 27 | m | 65 | 169 | não | - | - |
| 20 | 24 | f | 54 | 167 | não | - | - |
| 21 | 30 | m | 78 | 178 | não | - | - |
| 22 | 29 | m | 67 | 172 | não | - | - |
| 23 | 37 | f | 53 | 164 | não | - | - |
| 24 | 30 | m | 85 | 178 | não | - | - |
| 25 | 32 | f | 58 | 152 | não | - | - |
| 26 | 26 | m | 80 | 184 | não | - | - |
| 27 | 45 | f | 69 | 160 | não | - | - |
| 67 | 46 | f | 78 | 169 | não | - | - |
| 68 | 34 | f | 72 | 170 | não | - | - |
| 69 | 33 | f | 60 | 160 | sim | 168,0 | 13,5 |

m ≡ sexo masculino; f ≡ sexo feminino; interrupção ≡ tempo de abandono do tabagismo, expresso em meses; índice anos.carteira ≡ tempo de tabagismo (em anos) . quantidade de cigarros fumados ao dia (em carteiras).

Tabela 5- Dados individuais das características gerais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3)

| <i>Casos</i> | <i>Grupo</i> | <i>Idade (anos)</i> | <i>Sexo</i> | <i>Peso (kg)</i> | <i>Altura (cm)</i> | <i>Tabagismo</i> | <i>Interrupção (meses)</i> | <i>Índice anos.carteira</i> |
|--------------|--------------|---------------------|-------------|------------------|--------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 28 | 3 | 47 | f | 52 | 142 | não | - | - |
| 29 | 3 | 34 | m | 68 | 161 | não | - | - |
| 30 | 2 | 41 | f | 44 | 144 | não | - | - |
| 31 | 2 | 56 | m | 75 | 160 | não | - | - |
| 32 | 2 | 42 | f | 58 | 156 | não | - | - |
| 33 | 3 | 53 | f | 50 | 153 | não | - | - |
| 34 | 3 | 18 | m | 46,2 | 146 | não | - | - |
| 35 | 3 | 25 | f | 41 | 153 | não | - | - |
| 36 | 3 | 45 | f | 56 | 160 | sim | 2,0 | 6,8 |
| 37 | 3 | 31 | f | 55 | 155 | sim | 432,0 | 1,0 |
| 38 | 3 | 30 | f | 70 | 171 | não | - | - |
| 39 | 2 | 50 | f | 72 | 160 | sim | 36,0 | 33,0 |
| 40 | 2 | 45 | f | 65 | 142 | não | - | - |
| 41 | 3 | 30 | f | 53 | 155 | sim | 12,0 | 1,5 |
| 42 | 2 | 18 | f | 54 | 160 | não | - | - |
| 43 | 2 | 29 | f | 69 | 167 | não | - | - |
| 44 | 3 | 36 | f | 51 | 157 | sim | 1,0 | 26,0 |
| 45 | 3 | 25 | f | 53 | 160 | sim | 1,0 | 0,8 |
| 46 | 3 | 20 | f | 67 | 159 | sim | 9,0 | 1,0 |
| 47 | 2 | 50 | f | 76 | 162 | não | - | - |
| 48 | 3 | 30 | m | 65 | 163 | sim | 2,0 | 8,0 |
| 49 | 3 | 32 | m | 95 | 176 | não | - | - |
| 50 | 3 | 27 | f | 73 | 161 | não | - | - |
| 51 | 2 | 64 | f | 60 | 159 | não | - | - |
| 52 | 3 | 47 | f | 91,5 | 162 | sim | 120,0 | 33,0 |
| 53 | 3 | 38 | m | 71 | 169 | sim | 5,0 | 2,0 |
| 54 | 2 | 44 | f | 77 | 155 | sim | 96,0 | 4,3 |
| 55 | 3 | 20 | f | 41,8 | 156 | não | - | - |
| 56 | 2 | 22 | f | 52 | 155 | não | - | - |
| 57 | 3 | 27 | f | 54,1 | 169 | não | - | - |
| 58 | 3 | 36 | f | 62,7 | 172 | não | - | - |
| 59 | 2 | 32 | f | 77 | 160 | não | - | - |
| 60 | 2 | 37 | f | 56 | 163 | não | - | - |
| 61 | 3 | 21 | f | 47 | 148 | não | - | - |
| 62 | 2 | 43 | f | 46 | 152 | sim | 6,0 | 56,0 |
| 63 | 2 | 43 | f | 50 | 166 | sim | 144,0 | 0,2 |
| 64 | 3 | 43 | f | 46 | 150 | não | - | - |
| 65 | 3 | 54 | f | 54 | 166 | sim | 336,0 | 1,2 |
| 66 | 3 | 24 | f | 65 | 154 | sim | 3,0 | 5,0 |
| 70 | 2 | 31 | f | 74 | 155 | sim | 1,5 | 1,2 |
| 71 | 2 | 47 | f | 60 | 170 | não | - | - |
| 72 | 2 | 34 | f | 71 | 155 | sim | 72,0 | 0,8 |
| 73 | 2 | 51 | f | 56 | 156 | não | - | - |
| 74 | 3 | 39 | f | 54 | 150 | não | - | - |
| 75 | 3 | 26 | f | 41 | 159 | sim | 2,0 | 20,0 |
| 76 | 2 | 33 | f | 61,5 | 163 | sim | 60,0 | 2,5 |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; m ≡ sexo masculino; f ≡ sexo feminino; interrupção ≡ tempo de abandono do tabagismo, expresso em meses; índice anos.carteira ≡ tempo de tabagismo (em anos) . quantidade de cigarros fumados ao dia (em carteiras).

Tabela 6- Valores individuais das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os indivíduos normais (Grupo 1)

| <i>Casos</i> | <i>Taxa PE</i> <i>T_{1/2} (min)</i> | <i>Taxa PD</i> <i>T_{1/2} (min)</i> | <i>Taxa PM</i> <i>T_{1/2} (min)</i> | <i>Taxa PE</i> <i>k (%.min⁻¹)</i> | <i>Taxa PD</i> <i>k (%.min⁻¹)</i> | <i>Taxa PM</i> <i>k (%.min⁻¹)</i> |
|--------------|--|--|--|---|---|---|
| 1 | 51,80 | 47,70 | 49,80 | 1,34 | 1,45 | 1,40 |
| 2 | 83,10 | 80,80 | 82,00 | 0,83 | 0,86 | 0,84 |
| 3 | 54,60 | 55,60 | 55,10 | 1,27 | 1,25 | 1,26 |
| 4 | 57,10 | 48,60 | 52,90 | 1,21 | 1,43 | 1,32 |
| 5 | 96,20 | 79,40 | 87,80 | 0,72 | 0,87 | 0,80 |
| 6 | 103,00 | 101,00 | 102,00 | 0,67 | 0,69 | 0,68 |
| 7 | 98,20 | 95,60 | 96,90 | 0,71 | 0,72 | 0,71 |
| 8 | 93,10 | 90,90 | 92,00 | 0,74 | 0,76 | 0,75 |
| 9 | 81,40 | 105,00 | 93,20 | 0,85 | 0,66 | 0,76 |
| 10 | 125,00 | 129,00 | 127,00 | 0,55 | 0,54 | 0,55 |
| 11 | 86,80 | 90,50 | 88,70 | 0,80 | 0,77 | 0,79 |
| 12 | 106,00 | 91,10 | 98,50 | 0,65 | 0,76 | 0,71 |
| 13 | 63,30 | 61,60 | 62,50 | 1,09 | 1,12 | 1,11 |
| 14 | 67,70 | 60,60 | 64,20 | 1,02 | 1,14 | 1,08 |
| 15 | 113,00 | 74,00 | 93,50 | 0,61 | 0,94 | 0,78 |
| 16 | 67,00 | 55,30 | 61,10 | 1,03 | 1,25 | 1,14 |
| 17 | 79,90 | 75,90 | 77,90 | 0,87 | 0,91 | 0,89 |
| 18 | 98,50 | 92,80 | 95,70 | 0,70 | 0,75 | 0,72 |
| 19 | 96,00 | 84,50 | 90,20 | 0,72 | 0,82 | 0,77 |
| 20 | 69,30 | 62,20 | 65,80 | 1,00 | 1,11 | 1,06 |
| 21 | 96,50 | 95,90 | 96,20 | 0,72 | 0,72 | 0,72 |
| 22 | 85,00 | 78,80 | 81,90 | 0,82 | 0,88 | 0,85 |
| 23 | 97,70 | 107,00 | 102,00 | 0,71 | 0,65 | 0,68 |
| 24 | 118,00 | 114,00 | 116,00 | 0,59 | 0,61 | 0,60 |
| 25 | 80,30 | 75,70 | 78,00 | 0,86 | 0,92 | 0,89 |
| 26 | 94,20 | 86,60 | 90,40 | 0,74 | 0,80 | 0,77 |
| 27 | 80,40 | 95,70 | 88,05 | 0,86 | 0,72 | 0,79 |
| 67 | 112,00 | 113,00 | 112,50 | 0,62 | 0,61 | 0,62 |
| 68 | 73,00 | 83,00 | 78,00 | 0,63 | 0,83 | 0,73 |
| 69 | 70,80 | 84,40 | 77,60 | 0,98 | 0,82 | 0,90 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos; k \equiv constante de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em % de decaimento.min⁻¹.

Tabela 7- Valores individuais das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3)

| Casos | Grupo | Taxa PE | Taxa PD | Taxa PM | Taxa PE | Taxa PD | Taxa PM |
|-------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | $T_{1/2}$ (min) | $T_{1/2}$ (min) | $T_{1/2}$ (min) | k (% $\cdot\text{min}^{-1}$) | k (% $\cdot\text{min}^{-1}$) | k (% $\cdot\text{min}^{-1}$) |
| 28 | 3 | 82,90 | 70,00 | 76,45 | 0,84 | 0,99 | 0,92 |
| 29 | 3 | 58,60 | 48,80 | 53,70 | 1,18 | 1,42 | 1,30 |
| 30 | 2 | 113,00 | 111,00 | 112,00 | 0,61 | 0,62 | 0,62 |
| 31 | 2 | 104,00 | 82,30 | 93,15 | 0,67 | 0,84 | 0,76 |
| 32 | 2 | 83,10 | 109,00 | 96,05 | 0,83 | 0,64 | 0,74 |
| 33 | 3 | 83,50 | 83,40 | 83,45 | 0,83 | 0,83 | 0,83 |
| 34 | 3 | 64,80 | 52,90 | 58,85 | 1,07 | 1,31 | 1,19 |
| 35 | 3 | 78,90 | 124,00 | 101,45 | 0,88 | 0,56 | 0,72 |
| 36 | 3 | 57,50 | 60,00 | 58,75 | 1,21 | 1,16 | 1,19 |
| 37 | 3 | 105,00 | 85,50 | 95,25 | 0,66 | 0,81 | 0,74 |
| 38 | 3 | 74,50 | 100,00 | 87,25 | 0,93 | 0,69 | 0,81 |
| 39 | 2 | 57,60 | 49,40 | 53,50 | 1,20 | 1,40 | 1,30 |
| 40 | 2 | 101,00 | 105,00 | 103,00 | 0,69 | 0,66 | 0,68 |
| 41 | 3 | 42,70 | 46,20 | 44,45 | 1,62 | 1,50 | 1,56 |
| 42 | 2 | 86,90 | 75,00 | 80,95 | 0,80 | 0,92 | 0,86 |
| 43 | 2 | 62,10 | 69,90 | 66,00 | 1,12 | 0,99 | 1,06 |
| 44 | 3 | 32,40 | 27,60 | 30,00 | 2,14 | 2,51 | 2,33 |
| 45 | 3 | 79,30 | 70,40 | 74,85 | 0,87 | 0,98 | 0,93 |
| 46 | 3 | 159,00 | 142,00 | 150,50 | 0,44 | 0,49 | 0,47 |
| 47 | 2 | 139,00 | 108,00 | 123,50 | 0,50 | 0,64 | 0,57 |
| 48 | 3 | 44,80 | 44,70 | 44,75 | 1,55 | 1,55 | 1,55 |
| 49 | 3 | 32,80 | 29,50 | 31,15 | 2,11 | 2,35 | 2,23 |
| 50 | 3 | 51,00 | 43,50 | 47,25 | 1,36 | 1,59 | 1,48 |
| 51 | 2 | 87,50 | 78,90 | 83,20 | 0,79 | 0,88 | 0,84 |
| 52 | 3 | 34,50 | 40,50 | 37,50 | 2,01 | 1,71 | 1,86 |
| 53 | 3 | 88,70 | 70,40 | 79,55 | 0,78 | 0,98 | 0,88 |
| 54 | 2 | 47,60 | 46,90 | 47,25 | 1,46 | 1,48 | 1,47 |
| 55 | 3 | 24,70 | 23,00 | 23,85 | 2,81 | 3,01 | 2,91 |
| 56 | 2 | 133,00 | 142,00 | 137,50 | 0,52 | 0,49 | 0,51 |
| 57 | 3 | 132,00 | 121,00 | 126,50 | 0,53 | 0,57 | 0,55 |
| 58 | 3 | 175,00 | 179,00 | 177,00 | 0,40 | 0,39 | 0,40 |
| 59 | 2 | 68,70 | 113,00 | 90,85 | 1,01 | 0,61 | 0,81 |
| 60 | 2 | 69,10 | 62,50 | 65,80 | 1,00 | 1,11 | 1,06 |
| 61 | 3 | 55,60 | 56,60 | 56,10 | 1,25 | 1,22 | 1,24 |
| 62 | 2 | 155,00 | 112,00 | 133,50 | 0,45 | 0,62 | 0,54 |
| 63 | 2 | 105,00 | 97,90 | 101,45 | 0,66 | 0,71 | 0,69 |
| 64 | 3 | 47,20 | 44,80 | 46,00 | 1,47 | 1,55 | 1,51 |
| 65 | 3 | 30,30 | 31,60 | 30,95 | 2,29 | 2,19 | 2,24 |
| 66 | 3 | 30,70 | 29,10 | 29,90 | 2,26 | 2,38 | 2,32 |
| 70 | 2 | 80,20 | 81,10 | 80,65 | 0,86 | 0,85 | 0,86 |
| 71 | 2 | 56,90 | 57,10 | 57,00 | 1,22 | 1,21 | 1,22 |
| 72 | 2 | 65,60 | 69,50 | 67,55 | 1,06 | 1,00 | 1,03 |
| 73 | 2 | 59,20 | 70,10 | 64,65 | 1,17 | 0,99 | 1,08 |
| 74 | 3 | 64,30 | 58,70 | 61,50 | 1,08 | 1,18 | 1,13 |
| 75 | 3 | 43,40 | 28,50 | 31,65 | 1,60 | 2,43 | 2,02 |
| 76 | 2 | 36,50 | 26,80 | 31,65 | 1,90 | 2,59 | 2,25 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos; k \equiv constante de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em % de decaimento. min^{-1} ; Grupo 2 \equiv pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 \equiv pacientes lúpicos com atividade da doença.

Tabela 8- Dados individuais da avaliação da atividade lúpica através dos critérios de Urowitz *et alii* (Grupos 2 e 3)

| Casos | Grupo | Artrite | Céls. LE | Leucócitos cél/mm ³ | CH ₁₀₀ U/ml | C ₃ mg% | Anti-DNA | Erupção | Pleu/Peri | Convulsões | Vasculite | Hematuria |
|-------|-------|---------|----------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------|---------|-----------|------------|-----------|-----------|
| 28 | 3 | - | - | 4100 | 18 | 59 | - | - | - | - | + | - |
| 29 | 3 | + | - | 7600 | 34 | 54 | + | + | - | - | - | + |
| 30 | 2 | - | - | 4600 | 158 | 114 | - | + | - | - | - | - |
| 31 | 2 | - | - | 5700 | 139 | 63 | - | - | - | - | - | - |
| 32 | 2 | - | - | 7000 | 114 | 105 | - | + | - | - | - | - |
| 33 | 3 | + | + | 4300 | 147 | 82 | - | - | - | - | - | - |
| 34 | 3 | + | - | 11400 | 139 | 80 | - | + | - | - | - | + |
| 35 | 3 | + | - | 8800 | 121 | 40 | - | - | - | - | - | - |
| 36 | 3 | + | - | 7200 | 133 | 61 | - | + | - | - | - | - |
| 37 | 3 | + | - | 7000 | 147 | 121 | - | - | - | - | - | + |
| 38 | 3 | - | - | 4200 | 34 | 45 | + | - | - | - | - | - |
| 39 | 2 | + | - | 6800 | 139 | 95 | - | - | - | - | - | - |
| 40 | 2 | - | - | 7500 | 170 | 103 | - | + | - | - | - | - |
| 41 | 3 | + | - | 11000 | 9 | 29 | - | + | - | - | - | + |
| 42 | 2 | - | - | 6700 | 62 | 76 | - | - | - | - | - | - |
| 43 | 2 | - | - | 11500 | 36 | 78 | - | - | - | - | - | - |
| 44 | 3 | + | - | 5400 | 43 | 68 | - | + | - | - | - | + |
| 45 | 3 | + | - | 9700 | * | 78 | - | + | - | - | - | - |
| 46 | 3 | + | - | 11600 | 175 | 71 | - | + | - | - | + | + |
| 47 | 2 | - | - | 3800 | 170 | 82 | - | - | - | - | - | - |
| 48 | 3 | - | - | 5000 | * | 43 | + | + | + | - | - | - |
| 49 | 3 | - | - | 11600 | * | 80 | - | + | - | - | - | + |
| 50 | 3 | + | - | 3900 | * | 50 | - | + | - | - | - | - |
| 51 | 2 | - | - | 7500 | * | 75 | - | - | - | - | - | - |
| 52 | 3 | + | - | 9800 | 130 | 94 | - | - | + | - | - | + |
| 53 | 3 | + | + | 5900 | 68 | 64 | + | - | - | - | - | - |
| 54 | 2 | - | - | 6000 | 81 | 88 | - | - | - | - | - | - |
| 55 | 3 | + | + | 16600 | 33 | 19 | + | + | + | + | - | + |
| 56 | 2 | - | - | 7200 | 72 | 65 | - | - | - | - | - | - |
| 57 | 3 | + | + | 14200 | 68 | 49 | + | + | + | - | + | - |
| 58 | 3 | + | + | 3000 | 60 | 31 | + | - | + | - | + | + |
| 59 | 2 | - | - | 5000 | 39 | 77 | - | - | - | - | - | - |
| 60 | 2 | - | - | 3400 | 81 | 74 | - | - | - | - | - | - |
| 61 | 3 | + | - | 22300 | 52 | 38 | - | + | - | - | - | - |
| 62 | 2 | - | - | 10800 | 81 | 50 | - | - | - | - | - | + |
| 63 | 2 | - | - | 2700 | 72 | 40 | - | - | - | - | - | - |
| 64 | 3 | + | - | 6800 | 39 | 78 | - | - | - | - | - | + |
| 65 | 3 | + | - | 7400 | 160 | 82 | - | + | - | - | - | - |
| 66 | 3 | - | - | 6700 | 60 | 58 | - | + | - | - | + | - |
| 70 | 2 | - | - | 4200 | 130 | 72 | - | - | - | - | - | + |
| 71 | 2 | - | - | 6400 | 140 | 66 | - | - | - | - | - | - |
| 72 | 2 | - | - | 4700 | 68 | 60 | - | - | - | - | - | - |
| 73 | 2 | - | + | 2900 | 72 | 68 | - | - | - | - | - | - |
| 74 | 3 | + | - | 8700 | 12 | 82 | - | - | - | - | - | + |
| 75 | 3 | - | - | 11900 | 68 | 72 | - | - | + | + | + | - |
| 76 | 2 | - | - | 6100 | 120 | 55 | - | - | - | - | - | - |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; - ≡ ausência do critério em estudo; + ≡ presença do critério em estudo; * ≡ exame não realizado; Céls. LE ≡ pesquisa de células LE; CH₁₀₀ ≡ complemento hemolítico total; C₃ ≡ componente C₃ do complemento; erupção ≡ erupção cutânea, úlceras de mucosa ou alopecia; pleu/peri ≡ pleurisia/pericardite; convulsões ≡ convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica ou cefaléia lúpica.

Tabela 9- Dados individuais das proteínas de fase aguda e indicadores isolados de atividade lúpica para os pacientes dos Grupos 2 e 3

| Casos | Grupo | C ₄ | VSG | Proteína C | α ₁ -glico | α ₁ -globul | α ₂ -globul | β-globul | γ-globul | FAN | Padrão |
|-------|-------|----------------|-----|------------|-----------------------|------------------------|------------------------|----------|----------|--------|--------|
| 28 | 3 | 34,0 | 52 | 7,0 | * | 0,18 | 1,02 | 0,40 | 1,22 | 1/320 | perif |
| 29 | 3 | 9,4 | 15 | - | 91 | 0,23 | 0,70 | 0,63 | 0,82 | 1/160 | homog |
| 30 | 2 | 27,0 | 36 | 14,9 | 133 | 0,25 | 0,73 | 0,91 | 2,12 | 1/160 | homog |
| 31 | 2 | 11,0 | 36 | 9,2 | 97 | 0,28 | 0,35 | 0,79 | 2,21 | - | - |
| 32 | 2 | 27,0 | * | 7,0 | 110 | 0,40 | 0,97 | 0,88 | 2,03 | 1/640 | perif |
| 33 | 3 | 39,0 | 31 | 57,5 | 140 | 0,26 | 0,48 | 0,78 | 1,58 | 1/2560 | perif |
| 34 | 3 | 36,0 | 43 | - | 205 | 0,37 | 1,26 | 0,86 | 0,63 | 1/80 | homog |
| 35 | 3 | 12,0 | 62 | 18,3 | 168 | 0,26 | 0,15 | 0,65 | 2,13 | 1/2560 | homog |
| 36 | 3 | 22,0 | 51 | 11,8 | 203 | 0,25 | 0,80 | 1,14 | 1,39 | 1/160 | homog |
| 37 | 3 | 27,0 | 53 | 30,1 | 114 | 0,26 | 0,94 | 0,70 | 3,94 | 1/1280 | homog |
| 38 | 3 | 10,0 | 25 | - | * | 0,31 | 0,53 | 0,88 | 1,34 | 1/1280 | homog |
| 39 | 2 | 48,0 | 33 | - | 154 | 0,30 | 0,53 | 0,87 | 1,70 | 1/80 | homog |
| 40 | 2 | 28,0 | 40 | 15,1 | 141 | 0,27 | 0,86 | 1,25 | 1,63 | - | - |
| 41 | 3 | 5,4 | 12 | - | 139 | 0,21 | 0,76 | 0,72 | 0,85 | 1/2560 | homog |
| 42 | 2 | 19,0 | 40 | 22,4 | 133 | 0,30 | 0,70 | 0,86 | 1,81 | 1/640 | homog |
| 43 | 2 | 27,0 | 42 | - | 95 | 0,14 | 0,70 | 0,73 | 1,35 | 1/40 | homog |
| 44 | 3 | 12,0 | 57 | - | 104 | 0,25 | 0,65 | 0,64 | 1,94 | 1/2560 | homog |
| 45 | 3 | 14,0 | 19 | - | 74,7 | 0,17 | 0,65 | 0,76 | 1,35 | 1/80 | homog |
| 46 | 3 | 41,0 | 66 | - | 140 | 0,22 | 1,01 | 0,60 | 0,60 | 1/320 | homog |
| 47 | 2 | 25,0 | 26 | - | 65,1 | 0,22 | 0,74 | 0,98 | 1,49 | 1/640 | homog |
| 48 | 3 | 13,0 | 50 | 40,9 | * | 0,23 | 0,64 | 0,78 | 1,31 | 1/2560 | perif |
| 49 | 3 | 32,0 | 41 | - | * | 0,39 | 0,79 | 0,80 | 0,62 | 1/40 | homog |
| 50 | 3 | 12,0 | 28 | - | * | 0,24 | 0,58 | 0,56 | 1,19 | 1/2560 | homog |
| 51 | 2 | 19,0 | 43 | - | 216 | 0,25 | 0,85 | 1,01 | 1,67 | 1/80 | homog |
| 52 | 3 | 36,0 | 54 | - | 193 | 0,23 | 0,94 | 0,76 | 1,74 | - | homog |
| 53 | 3 | 13,0 | 38 | 294 | 320 | 0,16 | 0,55 | 0,61 | 2,00 | 1/40 | homog |
| 54 | 2 | 30,0 | 10 | - | 78,8 | 0,28 | 0,53 | 0,96 | 0,90 | - | - |
| 55 | 3 | 5,3 | 34 | - | 169 | 0,26 | 0,67 | 0,77 | 1,07 | 1/2560 | homog |
| 56 | 2 | 22,0 | 25 | - | 94 | 0,31 | 0,65 | 1,02 | 1,25 | 1/320 | homog |
| 57 | 3 | 15,0 | 18 | - | 127 | 0,29 | 0,85 | 0,84 | 1,67 | 1/2560 | perif |
| 58 | 3 | 8,0 | 65 | - | 174 | 0,27 | 0,69 | 1,04 | 2,49 | 1/2560 | perif |
| 59 | 2 | 15,0 | 10 | - | 77 | 0,36 | 0,59 | 0,83 | 1,63 | 1/640 | perif |
| 60 | 2 | 29,0 | 20 | - | 67 | 0,23 | 0,62 | 0,73 | 1,50 | 1/2560 | homog |
| 61 | 3 | 10,0 | 66 | 78 | 241 | 0,17 | 0,57 | 0,55 | 1,38 | 1/320 | homog |
| 62 | 2 | 18,0 | 28 | - | 116 | 0,21 | 0,92 | 0,72 | 0,50 | 1/160 | homog |
| 63 | 2 | 26,0 | 48 | - | 75,7 | 0,19 | 0,63 | 0,92 | 1,47 | - | - |
| 64 | 3 | 16,0 | 21 | 40 | 103 | 0,25 | 0,55 | 0,89 | 1,86 | - | - |
| 65 | 3 | 27,0 | 27 | 15 | 134 | 0,29 | 0,74 | 1,04 | 1,76 | 1/80 | homog |
| 66 | 3 | 20,0 | 43 | 7,8 | 133 | 0,25 | 0,84 | 0,83 | 2,10 | 1/160 | homog |
| 70 | 2 | 18,0 | 48 | 9,0 | 150 | 0,20 | 0,85 | 0,89 | 1,94 | - | - |
| 71 | 2 | 25,0 | 9 | - | 71 | 0,25 | 0,71 | 0,93 | 1,55 | 1/20 | homog |
| 72 | 2 | 29,0 | 26 | - | 111 | 0,16 | 0,57 | 0,81 | 1,06 | - | - |
| 73 | 2 | 15,0 | 53 | - | 94 | 0,28 | 0,56 | 1,16 | 2,54 | 1/320 | homog |
| 74 | 3 | 40,0 | 13 | - | 94 | 0,31 | 0,76 | 1,25 | 1,14 | 1/80 | homog |
| 75 | 3 | 16,0 | 79 | 24,4 | 265 | 0,37 | 1,15 | 0,71 | 0,69 | - | - |
| 76 | 2 | 20,0 | 20 | - | 212 | 0,21 | 0,61 | 0,88 | 1,49 | 1/80 | homog |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; - ≡ exame não-reagente; + ≡ exame reagente; * ≡ exame não realizado; C₄ ≡ componente C₄ do complemento (em mg %); VSG ≡ velocidade de sedimentação globular (mm em 1 hora); proteína C ≡ proteína C reativa (reagente ou não-reagente; quando reagente, expressa em mg %); α₁-glico ≡ alfa₁-glicoproteína ácida (em mg %); α₁-globul ≡ alfa₁-globulina (em mg %); α₂-globul ≡ alfa₂-globulina (em mg %); β-globul ≡ beta-globulina (em mg %); γ-globul ≡ gama-globulina (em mg %); FAN ≡ pesquisa de fatores antinucleares (reagente ou não-reagente; quando reagente, é expressa a titulação); padrão ≡ padrão do FAN; homog ≡ padrão homogêneo; perif ≡ padrão periférico.

Tabela 10- Dados individuais das avaliações clínicas e funcionais pulmonares para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3)

| Caso | Grupo | Sintomas | Dispnéia | Tosse | CVF (% prev) | VEF ₁ (% prev) | FMEF (% prev) | CEF1 (%) | PaO ₂ (mm Hg) | PaCO ₂ (mm Hg) | G(A-a)O ₂ (mm Hg) |
|------|-------|----------|----------|-------|-----------------|------------------------------|------------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 28 | 3 | sim | sim | não | 53 | 50 | 36 | 81 | * | * | * |
| 29 | 3 | não | não | não | 65 | 68 | 69 | 85 | 105,0 | 27,6 | 14,0 |
| 30 | 2 | não | não | não | 79 | 80 | 76 | 85 | 63,0 | 40,1 | 41,9 |
| 31 | 2 | não | não | não | 78 | 83 | 72 | 81 | 81,0 | 38,9 | 25,2 |
| 32 | 2 | sim | sim | não | 97 | 88 | 62 | 75 | 81,0 | 31,0 | 33,9 |
| 33 | 3 | sim | sim | não | 57 | 50 | 23 | 73 | 92,0 | 34,0 | 19,6 |
| 34 | 3 | não | não | não | 75 | 73 | 57 | 81 | 104,0 | 38,0 | 3,2 |
| 35 | 3 | sim | sim | sim | 71 | 61 | 51 | 72 | 86,9 | 35,7 | 22,8 |
| 36 | 3 | não | não | não | 92 | 84 | 55 | 76 | 103,0 | 35,5 | 7,0 |
| 37 | 3 | sim | sim | não | 101 | 104 | 97 | 87 | 100,7 | 30,7 | 14,5 |
| 38 | 3 | não | não | não | 80 | 86 | 91 | 89 | 101,0 | 35,0 | 9,5 |
| 39 | 2 | sim | não | sim | 130 | 112 | 63 | 70 | 91,0 | 35,0 | 19,5 |
| 40 | 2 | sim | sim | não | 56 | 56 | 58 | 86 | 70,3 | 39,0 | 35,8 |
| 41 | 3 | sim | sim | não | 78 | 85 | 94 | 93 | 99,0 | 39,0 | 7,1 |
| 42 | 2 | não | não | não | 85 | 81 | 73 | 87 | 100,0 | 39,4 | 5,7 |
| 43 | 2 | não | não | não | 97 | 96 | 79 | 82 | 108,0 | 33,8 | 3,8 |
| 44 | 3 | sim | sim | sim | 75 | 69 | 40 | 77 | 96,0 | 34,0 | 15,6 |
| 45 | 3 | sim | sim | não | 91 | 96 | 89 | 89 | 97,0 | 28,0 | 21,2 |
| 46 | 3 | não | não | não | 95 | 88 | 86 | 87 | 94,0 | 25,0 | 27,5 |
| 47 | 2 | não | não | não | 109 | 110 | 100 | 82 | 97,0 | 38,3 | 9,9 |
| 48 | 3 | sim | sim | sim | 94 | 87 | 63 | 77 | 103,0 | 35,0 | 7,5 |
| 49 | 3 | sim | não | sim | 67 | 61 | 36 | 74 | * | * | * |
| 50 | 3 | sim | não | sim | 73 | 74 | 60 | 85 | 103,0 | 25,0 | 18,5 |
| 51 | 2 | sim | não | não | 76 | 67 | 30 | 71 | 100,0 | 37,7 | 7,5 |
| 52 | 3 | sim | sim | sim | 41 | 43 | 50 | 86 | 63,0 | 37,0 | 45,3 |
| 53 | 3 | sim | não | sim | 40 | 44 | 47 | 87 | 85,0 | 34,2 | 26,4 |
| 54 | 2 | não | não | não | 95 | 101 | 101 | 87 | 88,0 | 19,2 | 39,9 |
| 55 | 3 | não | não | não | 53 | 57 | 55 | 92 | 102,0 | 26,7 | 17,6 |
| 56 | 2 | não | não | não | 79 | 86 | 87 | 92 | 100,0 | 37,6 | 7,6 |
| 57 | 3 | não | não | não | 96 | 96 | 79 | 82 | 84,0 | 32,2 | 29,6 |
| 58 | 3 | sim | sim | não | 68 | 56 | 28 | 67 | 99,0 | 35,0 | 11,5 |
| 59 | 2 | não | não | não | 102 | 109 | 121 | 89 | 95,0 | 32,0 | 18,8 |
| 60 | 2 | não | não | não | 80 | 84 | 83 | 87 | 108,0 | 33,7 | 3,9 |
| 61 | 3 | sim | sim | não | 43 | 41 | 32 | 81 | 69,2 | 34,5 | 41,9 |
| 62 | 2 | não | não | não | 79 | 74 | 69 | 78 | 96,0 | 40,4 | 8,6 |
| 63 | 2 | não | não | não | 110 | 108 | 75 | 98 | 105,0 | 36,2 | 4,2 |
| 64 | 3 | sim | sim | não | 79 | 70 | 40 | 73 | 59,0 | 29,8 | 57,2 |
| 65 | 3 | sim | sim | não | 96 | 85 | 40 | 72 | 80,0 | 34,1 | 31,5 |
| 66 | 3 | não | não | não | 96 | 98 | 89 | 86 | 103,0 | 32,8 | 9,9 |
| 70 | 2 | não | não | não | 62 | 59 | 46 | 79 | 90,3 | 35,9 | 19,2 |
| 71 | 2 | não | não | não | 109 | 113 | 90 | 84 | 112,0 | 28,3 | 5,9 |
| 72 | 2 | não | não | não | 101 | 109 | 110 | 90 | 100,0 | 33,7 | 11,9 |
| 73 | 2 | não | não | não | 101 | 103 | 100 | 84 | 98,0 | 37,0 | 10,3 |
| 74 | 3 | sim | sim | não | * | * | * | * | * | * | * |
| 75 | 3 | sim | sim | sim | 77 | 82 | 87 | 90 | 103,0 | 27,3 | 16,0 |
| 76 | 2 | não | não | não | 109 | 104 | 74 | 79 | 102,0 | 33,2 | 10,5 |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; sintomas ≡ sintomas respiratórios; CVF ≡ capacidade vital forçada; VEF₁ ≡ volume expiratório forçado no primeiro segundo; FMEF ≡ fluxo médio expiratório forçado 25-75%; CEF₁ ≡ coeficiente expiratório forçado (VEF₁ / CVF); PaO₂ ≡ pressão parcial do oxigênio em sangue arterial; PaCO₂ ≡ pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial; G(A-a)O₂ ≡ gradiente alveoloarterial do oxigênio.

Tabela 11- Dados individuais das avaliações radiológicas do tórax para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3)

| Caso | Grupo | Rx tórax | Inf. focal / consol. | Inf. difuso | Elevação diafragma | Atelectasias | Derrame pleural | Cardiomegalia |
|------|-------|----------|----------------------|-------------|--------------------|--------------|-----------------|---------------|
| 28 | 3 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 29 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 30 | 2 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 31 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 32 | 2 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 33 | 3 | alterado | não | não | sim | sim | não | não |
| 34 | 3 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 35 | 3 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 36 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 37 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 38 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 39 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 40 | 2 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 41 | 3 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 42 | 2 | alterado | não | sim | sim | não | não | não |
| 43 | 2 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 44 | 3 | alterado | sim | não | não | não | não | não |
| 45 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 46 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 47 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 48 | 3 | alterado | não | não | sim | sim | si m | não |
| 49 | 3 | alterado | sim | sim | não | sim | sim | sim |
| 50 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 51 | 2 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 52 | 3 | alterado | não | sim | sim | não | não | sim |
| 53 | 3 | alterado | sim | não | não | não | sim | sim |
| 54 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 55 | 3 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 56 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 57 | 3 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 58 | 3 | alterado | não | não | não | sim | sim | não |
| 59 | 2 | alterado | não | não | não | não | sim | sim |
| 60 | 2 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 61 | 3 | alterado | não | não | não | não | sim | não |
| 62 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 63 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 64 | 3 | alterado | não | sim | não | não | não | não |
| 65 | 3 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 66 | 3 | alterado | não | não | não | não | não | não |
| 70 | 2 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 71 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 72 | 2 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 73 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |
| 74 | 3 | alterado | não | não | sim | não | não | não |
| 75 | 3 | alterado | não | não | não | não | sim | sim |
| 76 | 2 | normal | não | não | não | não | não | não |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; inf. focal / consol. ≡ presença de infiltrado focal e/ou consolidação; inf. difuso ≡ presença ou não de infiltrado difuso; elevação diafragma ≡ presença ou não de elevação de hemicúpulas diafragmáticas; atelectasias ≡ presença ou não de atelectasias laminares basais.

Tabela 12- Dados individuais do uso de medicações nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Grupos 2 e 3)

| Caso | Grupo | Corticóide | Imunossupressor | Antimalárico | Antinflamatório | Antibiótico |
|------|-------|------------|-----------------|--------------|-----------------|-------------|
| 28 | 3 | sim | não | não | não | não |
| 29 | 3 | sim | não | sim | não | não |
| 30 | 2 | não | não | não | não | não |
| 31 | 2 | sim | não | não | sim | não |
| 32 | 2 | sim | não | não | não | sim |
| 33 | 3 | sim | não | sim | não | não |
| 34 | 3 | sim | sim | não | não | sim |
| 35 | 3 | sim | não | não | não | não |
| 36 | 3 | sim | não | não | não | não |
| 37 | 3 | sim | não | sim | sim | não |
| 38 | 3 | não | não | sim | não | não |
| 39 | 2 | não | não | sim | não | não |
| 40 | 2 | não | não | não | não | não |
| 41 | 3 | sim | não | não | não | sim |
| 42 | 2 | não | não | sim | não | não |
| 43 | 2 | sim | não | sim | não | não |
| 44 | 3 | sim | não | não | não | sim |
| 45 | 3 | sim | não | sim | não | sim |
| 46 | 3 | sim | não | não | não | sim |
| 47 | 2 | não | não | sim | não | não |
| 48 | 3 | sim | sim | não | não | não |
| 49 | 3 | sim | sim | sim | não | não |
| 50 | 3 | sim | não | sim | sim | sim |
| 51 | 2 | sim | não | sim | não | não |
| 52 | 3 | sim | não | sim | não | sim |
| 53 | 3 | sim | não | não | sim | sim |
| 54 | 2 | não | não | sim | não | não |
| 55 | 3 | sim | não | sim | não | não |
| 56 | 2 | sim | não | sim | não | não |
| 57 | 3 | sim | não | não | não | não |
| 58 | 3 | sim | não | não | não | não |
| 59 | 2 | sim | não | sim | não | não |
| 60 | 2 | não | não | sim | não | não |
| 61 | 3 | sim | não | não | não | sim |
| 62 | 2 | sim | não | não | não | não |
| 63 | 2 | não | sim | sim | não | não |
| 64 | 3 | sim | não | sim | não | não |
| 65 | 3 | sim | não | não | não | sim |
| 66 | 3 | sim | sim | sim | não | não |
| 70 | 2 | não | não | não | não | não |
| 71 | 2 | não | não | não | não | não |
| 72 | 2 | não | não | não | não | não |
| 73 | 2 | sim | não | sim | sim | não |
| 74 | 3 | sim | não | sim | não | não |
| 75 | 3 | sim | não | sim | não | não |
| 76 | 2 | sim | não | sim | não | não |

Grupo 2 = pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 = pacientes lúpicos com atividade da doença.

Tabela 13- Dados individuais do tempo de diagnóstico do LES e da presença de pneumopatia crônica (Grupos 2 e 3)

| <i>Caso</i> | <i>Grupo</i> | <i>Tempo de diagnóstico (meses)</i> | <i>Pneumopatia crônica</i> |
|-------------|--------------|---|--|
| 28 | 3 | 85 | não |
| 29 | 3 | 1 | não |
| 30 | 2 | 324 | não |
| 31 | 2 | 61 | não |
| 32 | 2 | 86 | hipertensão arterial pulmonar * |
| 33 | 3 | 12 | não |
| 34 | 3 | 60 | não |
| 35 | 3 | 16 | retração fibroatelectásica pulmão direito ** |
| 36 | 3 | 144 | não |
| 37 | 3 | 1 | não |
| 38 | 3 | 56 | não |
| 39 | 2 | 28 | não |
| 40 | 2 | 125 | bronquiectasias *** |
| 41 | 3 | 1 | não |
| 42 | 2 | 27 | não |
| 43 | 2 | 48 | não |
| 44 | 3 | 9 | não |
| 45 | 3 | 40 | não |
| 46 | 3 | 9 | não |
| 47 | 2 | 96 | não |
| 48 | 3 | 125 | não |
| 49 | 3 | 26 | não |
| 50 | 3 | 133 | não |
| 51 | 2 | 308 | não |
| 52 | 3 | 3 | não |
| 53 | 3 | 2 | não |
| 54 | 2 | 1 | não |
| 55 | 3 | 70 | não |
| 56 | 2 | 5 | não |
| 57 | 3 | 1 | não |
| 58 | 3 | 1 | não |
| 59 | 2 | 120 | não |
| 60 | 2 | 177 | não |
| 61 | 3 | 24 | não |
| 62 | 2 | 96 | não |
| 63 | 3 | 168 | não |
| 64 | 3 | 240 | hipertensão arterial pulmonar* |
| 65 | 3 | 12 | não |
| 66 | 3 | 33 | não |
| 70 | 2 | 55 | não |
| 71 | 2 | 45 | não |
| 72 | 2 | 86 | não |
| 73 | 3 | 100 | não |
| 74 | 3 | 120 | não |
| 75 | 3 | 84 | não |
| 76 | 2 | 25 | não |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; * ≡ diagnóstico por ecocardiografia e cateterismo cardíaco; ** ≡ diagnóstico por radiologia; *** ≡ diagnóstico por radiologia e tomografia computadorizada do tórax.

4.3- Resultados das Análises Estatísticas

4.3.1- Análise Estatística das Características Gerais dos Grupos em Estudo

A análise estatística das características gerais (sexo, idade, peso, altura e fumo) dos três grupos em estudo vem registrada na Tabela 14. Nela, são apresentadas as frequências das variáveis categóricas e as médias (com seus desvios padrões) das variáveis contínuas, bem como o resultado da comparação entre grupos para cada variável.

Observa-se que ocorreu diferença estatisticamente significativa para o sexo entre os três grupos em estudo ($p=0,001$). O Grupo 1 ficou constituído por 15 pacientes do sexo masculino e 15 do sexo feminino; o Grupo 2, por 1 paciente do sexo masculino e 19 do sexo feminino; e o Grupo 3 por 5 pacientes do sexo masculino e 21 do sexo feminino. A diferença ocorreu entre os Grupos 1 e 2.

Houve diferença estatisticamente significativa para a idade ($p<0,001$). Na comparação grupo a grupo, através do teste da diferença mínima significativa, a diferença se verificou entre os Grupos 1 e 2, e entre os Grupos 2 e 3.

Registrou-se diferença estatisticamente significativa para o peso ($p=0,01$). Na comparação pelo teste da diferença mínima significativa, a diferença ocorreu entre o Grupo 1 e o Grupo 3.

Observou-se diferença estatisticamente significativa para altura ($p<0,001$). Na comparação pelo teste da diferença mínima significativa, a diferença se deu entre o Grupo 1 e os outros dois grupos.

Ocorreu ainda diferença estatisticamente significativa para o fumo ($p=0,009$). No Grupo 1, três pacientes (10%) eram fumantes; no Grupo 2, sete pacientes (35%); e no Grupo 3, doze pacientes (46%). Esta diferença se localizou entre Grupos 1 e 3.

Tabela 14- Análise estatística das características gerais dos grupos em estudo

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 1</i> | <i>Grupo 2</i> | <i>Grupo 3</i> | <i>p**</i> |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|------------|
| Sexo masculino/feminino (n) | 15 / 15 | 1 / 19 | 5 / 21 | 0,001* |
| Idade (anos) | 30,5 ± 5,8 | 40,6 ± 11,3 | 33,0 ± 10,3 | < 0,001* |
| Peso (kg) | 68,58 ± 11,43 | 62,68 ± 10,70 | 58,59 ± 13,89 | 0,01* |
| Altura (cm) | 170,3 ± 9,4 | 158,0 ± 6,9 | 158,7 ± 8,4 | < 0,001* |
| Fumo (n e %) | 3 (10%) | 7 (35%) | 12 (46%) | 0,009* |

Grupo 1 ≡ indivíduos normais (grupo controle); Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; * ≡ diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** ≡ teste do qui-quadrado para sexo e fumo, teste de Kruskal-Wallis para idade e análise de variância para 1 fator para peso e altura.

4.3.2- Análise Estatística das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA: Comparação entre os Grupos em Estudo

A análise estatística comparando as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA entre os três grupos em estudo foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis, utilizando o teste da diferença mínima significativa para localizar onde ocorreram as diferenças entre grupos. Esta análise é apresentada na Tabela 15.

Observa-se que ocorreu diferença estatisticamente significativa para as taxas de depuração do pulmão esquerdo, pulmão direito e média dos dois pulmões, nas duas formas de expressão dos resultados ($T_{1/2}$ e k). O Grupo 3 apresentou valores médios do $T_{1/2}$ menores que os demais grupos e valores médios de k maiores que os demais grupos. Entretanto, na comparação grupo a grupo, através do teste da diferença mínima significativa, esta diferença ocorreu entre os Grupos 1 e 3, mas não entre os Grupo 2 e 3 nem entre 1 e 2.

Tabela 15- Análise estatística comparando as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA entre os grupos em estudo

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 1</i> | <i>Grupo 2</i> | <i>Grupo 3</i> | <i>p **</i> |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| Taxa PE, $T_{1/2}$ (min) | 86,63 ± 19,04 | 85,55 ± 31,89 | 68,24 ± 38,77 | 0,006 * |
| Taxa PD, $T_{1/2}$ (min) | 83,87 ± 20,07 | 83,37 ± 28,37 | 65,84 ± 39,26 | 0,01 * |
| Taxa PM, $T_{1/2}$ (min) | 85,87 ± 18,78 | 84,46 ± 28,71 | 67,04 ± 38,42 | 0,005 * |
| Taxa PE, k (%.min ⁻¹) | 0,83 ± 0,21 | 0,93 ± 0,36 | 1,31 ± 0,64 | 0,004 * |
| Taxa PD, k (%.min ⁻¹) | 0,88 ± 0,24 | 0,96 ± 0,47 | 1,40 ± 0,71 | 0,01 * |
| Taxa PM, k (%.min ⁻¹) | 0,86 ± 0,22 | 0,95 ± 0,40 | 1,36 ± 0,67 | 0,004 * |

Grupo 1 ≡ indivíduos normais (grupo controle); Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM ≡ respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ ≡ meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos; k ≡ constante de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em % de decaimento.min⁻¹; * ≡ diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** ≡ teste de Kruskal-Wallis.

4.3.3- Análise Estatística das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA Utilizando como Ponto de Corte da Normalidade o Limite Inferior do Intervalo de Confiança de 95% para a Média Amostral (Expressa em $T_{1/2}$)

O limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a média amostral da taxa de depuração pulmonar média do ^{99m}Tc -DTPA (expressa em $T_{1/2}$) do grupo controle foi utilizado como ponto de corte para separar os pacientes lúpicos com taxa de depuração pulmonar alterada daqueles com taxa de depuração normal. O valor obtido do $T_{1/2}$ para ponto de corte foi de 48 minutos.

Avaliando-se a amostra global dos 46 pacientes lúpicos, observa-se que 12 pacientes (26,09%) apresentaram valores considerados alterados para a taxa de depuração do pulmão esquerdo, 13 (28,26%) para a taxa do pulmão direito e 13 (28,26%) para a média das taxas dos dois pulmões.

A Tabela 16 apresenta a análise estatística da percentagem de exames alterados entre os dois grupos de pacientes com LES. Observa-se que a percentagem de exames alterados foi maior no Grupo 3 para as três variáveis em estudo. Ocorreu diferença estatisticamente significativa para as taxas de depuração do pulmão direito ($p=0,04$) e para a média dos 2 pulmões ($p=0,04$), mas não para o pulmão esquerdo ($p=0,06$).

Tabela 16- Análise estatística das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA utilizando como ponto de corte da normalidade o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a média amostral ($T_{1/2} = 48$ minutos)

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 2</i> | <i>Grupo 3</i> | <i>p **</i> |
|-------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Taxa PE (n e % de exames alterados) | 2 (10,0 %) | 10 (38,5 %) | 0,06 |
| Taxa PD (n e % de exames alterados) | 2 (10,0 %) | 11 (42,3 %) | 0,04 * |
| Taxa PM (n e % de exames alterados) | 2 (10,0 %) | 11 (42,3 %) | 0,04 * |

Grupo 2 \equiv pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 \equiv pacientes lúpicos com atividade da doença; Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; * \equiv diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** \equiv teste do qui-quadrado.

4.3.4- Análise Estatística das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para o Subgrupo de Pacientes sem Lesão Parenquimatosa Pulmonar e sem Pneumopatia Crônica

A análise estatística das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para o subgrupo de pacientes sem lesão parenquimatosa pulmonar e sem pneumopatia crônica está contida na Tabela 17. Observa-se que ocorreu diferença estatisticamente significativa para as taxas de depuração do pulmão esquerdo ($p=0,02$), pulmão direito ($p=0,02$) e média dos dois pulmões ($p=0,009$). O Grupo 3 apresentou valores médios do $T_{1/2}$ menores que os dos demais grupos. Na comparação grupo a grupo, através do teste da diferença mínima significativa, a diferença ocorreu entre os Grupos 1 e 3, mas não entre os Grupos 2 e 3 nem entre 1 e 2.

Tabela 17- Análise estatística das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para o subgrupo de pacientes sem lesão parenquimatosa pulmonar e sem pneumopatia crônica

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 1</i> <i>n=30</i> | <i>Grupo 2</i> <i>n=17</i> | <i>Grupo 3</i> <i>n=19</i> | <i>p **</i> |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Taxa PE, $T_{1/2}$ (min) | 86,63 ± 19,04 | 84,71 ± 34,52 | 67,61 ± 34,57 | 0,02 * |
| Taxa PD, $T_{1/2}$ (min) | 83,87 ± 20,07 | 81,08 ± 29,59 | 62,94 ± 31,88 | 0,02 * |
| Taxa PM, $T_{1/2}$ (min) | 85,87 ± 18,78 | 82,89 ± 30,76 | 65,28 ± 32,87 | 0,009 * |

Grupo 1 ≡ indivíduos normais (grupo controle); Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM ≡ respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ ≡ meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos; * ≡ diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** ≡ teste de Kruskal-Wallis.

4.3.5- Análise Estatística de Possíveis Fatores de Interferência nos Resultados das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

Como houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis sexo, idade, peso, altura e fumo na comparação entre os grupos em estudo, análises estatísticas foram realizadas a fim de estabelecer se estas variáveis interferiram nos resultados da depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA.

A análise da possível interferência da variável sexo foi efetuada através do teste de Kruskal-Wallis e vem apresentada na Tabela 18. Não houve diferença estatisticamente significativa dos valores das taxas de depuração do pulmão esquerdo, direito e média dos dois pulmões, para os diferentes sexos.

Tabela 18- Análise da possível interferência da variável sexo nos resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variável</i> | <i>Sexo masculino</i> | <i>Sexo feminino</i> | <i>p *</i> |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|------------|
| Taxa PE ($T_{1/2}$, min) | 79,70 ± 23,44 | 80,19 ± 33,87 | 0,68 |
| Taxa PD ($T_{1/2}$, min) | 71,59 ± 21,35 | 79,86 ± 33,56 | 0,38 |
| Taxa PM ($T_{1/2}$, min) | 75,65 ± 21,94 | 80,35 ± 32,93 | 0,69 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM ≡ respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ ≡ meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * ≡ teste de Kruskal-Wallis.

O efeito das variáveis idade, peso e altura sobre as taxas de depuração pulmonar foi analisado através do teste de correlação de Spearman. O resultado desta análise está indicado na Tabela 19. Não houve correlação estatisticamente significativa entre estas variáveis e as taxas de depuração dos pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões .

Tabela 19- Análise estatística das correlações entre idade, peso e altura e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PD ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PM ($T_{1/2}$)</i> |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>valor de r / valor de p *</i> | <i>valor de r / valor de p *</i> | <i>valor de r / valor de p *</i> |
| Idade | 0,03 / 0,81 | 0,04 / 0,77 | 0,03 / 0,78 |
| Peso | 0,02 / 0,87 | 0,04 / 0,76 | 0,03 / 0,80 |
| Altura | 0,11 / 0,34 | 0,06 / 0,63 | 0,09 / 0,45 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM ≡ respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ ≡ meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * ≡ teste de correlação de Spearman.

A análise estatística da possível interferência da história tabágica nos resultados das taxas de depuração pulmonar, controlada pelo grupo, foi realizada através do teste U de Mann-Whitney. A Tabela 20 apresenta os resultados desta análise. Embora os valores médios das taxas de depuração pulmonar (expressas em $T_{1/2}$) tenham sido menores para os ex-fumantes comparados com os nunca-fumantes, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 20- Análise estatística da possível interferência da história tabágica nos resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| Grupos | Taxa PE ($T_{1/2}$, min) | Taxa PD ($T_{1/2}$, min) | Taxa PM ($T_{1/2}$, min) |
|---------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | nunca-fumantes/ex-fumantes | nunca-fumantes/ex-fumantes | nunca-fumante/ex-fumantes |
| | p^* | p^* | p^* |
| Grupo 1 | 88,15 / 72,93 0,23 | 85,36 / 70,50 0,20 | 87,44 / 71,73 0,09 |
| Grupo 2 | 89,50 / 78,21 0,28 | 91,06 / 69,09 0,12 | 90,28 / 73,65 0,19 |
| Grupo 3 | 72,27 / 62,36 0,28 | 73,94 / 56,38 0,28 | 73,61 / 59,37 0,18 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar (valores médios para ex-fumantes e nunca-fumantes em cada grupo); Grupo 1 \equiv indivíduos normais (grupo controle da técnica diagnóstica); Grupo 2 \equiv pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 \equiv pacientes lúpicos com atividade da doença; * \equiv teste U de Mann-Whitney.

A possível interferência do tabagismo nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA foi também analisada através do teste de correlação de Spearman para o tempo de interrupção do tabagismo e para o índice anos.carteira. Esta análise é apresentada na Tabela 21. Não houve correlação estatisticamente significativa entre a interrupção do tabagismo e o índice anos.carteira e as taxas de depuração dos pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões.

Tabela 21- Análise estatística da possível interferência do tabagismo nos resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA: correlação com tempo de interrupção do tabagismo e índice anos.carteira

| Variáveis | Taxa PE ($T_{1/2}$) | Taxa PD ($T_{1/2}$) | Taxa PM ($T_{1/2}$) |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | valor de r / valor de p^* | valor de r / valor de p^* | valor de r / valor de p^* |
| Tempo de interrupção (meses) | 0,14 / 0,53 | 0,17 / 0,44 | 0,17 / 0,44 |
| Índice anos.carteira | -0,29 / 0,19 | -0,30 / 0,17 | -0,31 / 0,17 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; tempo de interrupção \equiv tempo de abandono do tabagismo, expresso em meses; índice anos.carteira \equiv tempo de tabagismo (em anos) . quantidade de cigarros fumados/dia (em carteiras); * \equiv teste de correlação de Spearman.

Para analisar a possível interferência do uso medicamentoso nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, foram considerados os principais grupos de medicamentos utilizados nos pacientes lúpicos: corticóides, antimaláricos, imunossupressores, antiinflamatórios e antibióticos. Esta análise, apresentada na Tabela 22, foi realizada através do teste U de Mann-Whitney para as taxas de depuração dos pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões, controlada por cada um dos cinco grupos de medicamentos considerados. Observa-se que não houve associação estatisticamente significativa entre os grupo de medicamentos e as taxas de depuração pulmonar.

Tabela 22- Análise estatística da possível interferência do uso medicamentoso nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PD ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PM ($T_{1/2}$)</i> |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>p *</i> | <i>p *</i> | <i>p *</i> |
| Corticóides | 0,17 | 0,25 | 0,18 |
| Antimaláricos | 0,18 | 0,11 | 0,12 |
| Imunossupressores | 0,17 | 0,10 | 0,12 |
| Antiinflamatórios | 0,38 | 0,80 | 0,67 |
| Antibióticos | 0,19 | 0,19 | 0,16 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * \equiv teste U de Mann-Whitney.

Também foi analisada a possível interferência do tempo de diagnóstico do LES até a inclusão do paciente no estudo nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA. Esta análise, realizada através do teste de correlação de Spearman, é expressa na Tabela 23. Observa-se que não ocorreu correlação estatisticamente significativa entre o tempo de diagnóstico do LES e as taxas de depuração dos pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões.

Tabela 23- Análise estatística da possível interferência do tempo de diagnóstico do LES sobre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variável</i> | <i>Taxa PE ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PD ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PM ($T_{1/2}$)</i> |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>valor de r / valor de p *</i> | <i>valor de r / valor de p *</i> | <i>valor de r / valor pr *</i> |
| Tempo de diagnóstico (meses) | 0,05 / 0,72 | 0,04 / 0,83 | 0,07 / 0,67 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * \equiv teste de correlação de Spearman.

4.3.6- Análise Estatística das Avaliações Clínicas e Funcionais Pulmonares

A Tabela 24 apresenta a análise estatística comparando as variáveis das avaliações clínicas e funcionais pulmonares entre os dois grupos de pacientes com LES. Apresenta também as frequências absoluta e relativa de sintomas respiratórios e os valores médios (com seus desvios padrões) das variáveis de função pulmonar em cada grupo de pacientes com LES. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para as seguintes variáveis: sintomas respiratórios ($p=0,003$), dispnéia ($p=0,003$), tosse ($p=0,03$), CVF ($p=0,003$), VEF_1 ($p=0,001$) e FMEF ($p=0,009$). Os pacientes do Grupo 3 tiveram maior frequência de sintomas respiratórios e de dispnéia nas avaliações clínicas, e os valores médios de CVF, VEF_1 , CEF_1 e do FMEF nas avaliações funcionais foram menores que os do Grupo 2.

Tabela 24- Análise estatística das avaliações clínicas e funcionais pulmonares: comparação entre os grupos de pacientes com LES

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 2</i> <i>n=20</i> | <i>Grupo 3</i> <i>n=26</i> | <i>p **</i> |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Sintomas respiratórios (n e %) | 4 (20,00 %) | 18 (6,23 %) | 0,003 * |
| Dispneia (n e %) | 2 (10,00 %) | 15 (57,69 %) | 0,003 * |
| Tosse (n e %) | 1 (5,00 %) | 8 (30,77 %) | 0,03 * |
| CVF (% prev) | 91,70 ± 18,21 | 74,24 ± 18,56 | 0,003 * |
| VEF ₁ (% prev) | 91,15 ± 17,98 | 72,32 ± 18,73 | 0,001 * |
| CEF ₁ (%) | 83,30 ± 6,85 | 81,68 ± 7,20 | 0,45 |
| FMEF (% prev) | 78,45 ± 21,76 | 59,76 ± 23,24 | 0,009 * |
| PaO ₂ (mm Hg) | 94,28 ± 12,55 | 92,69 ± 13,55 | 0,95 |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 35,02 ± 4,94 | 32,44 ± 4,12 | 0,04 * |
| G(A-a)O ₂ (mm Hg) | 16,20 ± 12,62 | 20,65 ± 13,47 | 0,19 |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; CVF ≡ capacidade vital forçada; VEF₁ ≡ volume expiratório forçado no primeiro segundo; FMEF ≡ fluxo médio expiratório forçado 25-75%; CEF₁ ≡ coeficiente expiratório forçado (VEF₁ / CVF); PaO₂ ≡ pressão parcial do oxigênio em sangue arterial; PaCO₂ ≡ pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial; G(A-a)O₂ ≡ gradiente alveoloarterial do oxigênio; * ≡ diferença estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** ≡ teste do qui-quadrado para variáveis categóricas; teste t para amostras independentes para as variáveis contínuas com distribuição normal e teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas sem distribuição normal.

A análise da associação entre as variáveis das avaliações clínicas e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA está apresentada na Tabela 25. Houve associação estatisticamente significativa entre o sintoma tosse e as taxas de depuração dos pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões.

Tabela 25- Análise estatística da associação entre as avaliações clínicas e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE (T_{1/2})</i> | <i>Taxa PD (T_{1/2})</i> | <i>Taxa PM (T_{1/2})</i> |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | <i>p **</i> | <i>p **</i> | <i>p **</i> |
| Sintomas respiratórios | 0,19 | 0,17 | 0,15 |
| Dispneia | 0,30 | 0,49 | 0,41 |
| Tosse | 0,02 * | 0,02 * | 0,02 * |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * \equiv associação estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** \equiv teste U de Mann-Whitney.

A análise das correlações entre as variáveis de função pulmonar e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA encontra-se registrada na Tabela 26. Houve correlação estatisticamente significativa apenas para a PaCO_2 .

Tabela 26- Análise estatística das correlações entre as avaliações funcionais pulmonares e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE (T_{1/2})</i> | <i>Taxa PD (T_{1/2})</i> | <i>Taxa PM (T_{1/2})</i> |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | <i>valor de r / valor de p **</i> | <i>valor de r / valor de p **</i> | <i>valor de r / valor de p **</i> |
| CVF | 0,06 / 0,72 | 0,13 / 0,41 | 0,11 / 0,48 |
| VEF ₁ | 0,02 / 0,90 | 0,09 / 0,57 | 0,07 / 0,67 |
| CEF ₁ | 0,05 / 0,74 | 0,03 / 0,82 | 0,04 / 0,80 |
| FMEF | 0,09 / 0,57 | 0,16 / 0,30 | 0,14 / 0,37 |
| PaO ₂ | -0,21 / 0,19 | -0,26 / 0,09 | -0,24 / 0,12 |
| PaCO ₂ | 0,37 / 0,01* | 0,32 / 0,04* | 0,35 / 0,02* |
| G(A-a)O ₂ | 0,009 / 0,95 | 0,07 / 0,67 | 0,05 / 0,77 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; CVF \equiv capacidade vital forçada; VEF₁ \equiv volume expiratório forçado no primeiro segundo; CEF₁ \equiv coeficiente expiratório forçado (VEF₁ / CVF); FMEF \equiv fluxo médio expiratório forçado 25-75%; PaO₂ \equiv pressão parcial do oxigênio em sangue arterial; PaCO₂ \equiv pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial; G(A-a)O₂ \equiv gradiente alveoloarterial do oxigênio; * \equiv associação estatisticamente significativa para $\alpha = 0,05$; ** \equiv teste de correlação de Spearman.

4.3.7- Análise Estatística das Avaliações Radiológicas do Tórax

A Tabela 27 mostra as frequências absoluta e relativa das alterações radiológicas do tórax nos pacientes com LES, bem como a análise estatística comparativa entre os dois grupos em estudo. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa para as alterações radiológicas do tórax entre os grupos de pacientes lúpicos.

Tabela 27- Análise estatística das avaliações radiológicas do tórax: comparação entre os grupos de pacientes com LES

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 2</i> <i>n=20</i> | <i>Grupo 3</i> <i>n=26</i> | <i>p*</i> |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Rx de tórax alterado (n e %) | 10 (50,00 %) | 18 (60,23 %) | 0,31 |
| Infiltrado focal/consolidação (n e %) | 0 (0 %) | 3 (11,54 %) | 0,17 |
| Infiltrado difuso (n e %) | 1 (5,00 %) | 3 (11,54 %) | 0,41 |
| Elevação diafragmática (n e %) | 5 (20,00 %) | 7 (26,92 %) | 1,00 |
| Atelectasias basais (n e %) | 0 (0 %) | 4 (15,38 %) | 0,09 |
| Derrame pleural (n e %) | 1 (5,00 %) | 6 (23,08 %) | 0,09 |
| Cardiomegalia (n e %) | 1 (5,00 %) | 4 (15,38 %) | 0,27 |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; * ≡ teste do qui-quadrado.

A análise da associação entre as alterações radiológicas do tórax e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA pode ser vista na Tabela 28. Não ocorreu associação estatisticamente significativa entre as variáveis em estudo.

Tabela 28- Análise estatística da associação entre as alterações radiológicas do tórax e as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PD ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PM ($T_{1/2}$)</i> |
|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>p*</i> | <i>p*</i> | <i>p*</i> |
| Rx de tórax alterado | 0,41 | 0,66 | 0,49 |
| Infiltrado focal/consolidação | 0,24 | 0,12 | 0,11 |
| Infiltrado difuso | 0,13 | 0,11 | 0,11 |
| Elevação diafragmática | 0,84 | 0,88 | 0,98 |
| Atelectasias basais | 0,97 | 1,00 | 0,94 |
| Derrame pleural | 0,51 | 0,67 | 0,53 |
| Cardiomegalia | 0,17 | 0,26 | 0,19 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * \equiv teste U de Mann-Whitney.

4.3.8- Análise Estatística das Proteínas de Fase Aguda e de Outros Indicadores Isolados de Atividade Lúpica

A análise estatísticas comparando os dois grupos de pacientes lúpicos quanto às proteínas de fase aguda e outros indicadores isolados de atividade lúpica está apresentada na Tabela 29. Observa-se que ocorreu diferença estatisticamente significativa entre grupos para as variáveis anti-DNA ($p=0,01$), α_1 -glicoproteína ácida ($p=0,02$) e β -globulina ($p=0,004$). O Grupo 2 não apresentou nenhum paciente com anti-DNA positivo, enquanto o Grupo 3 tinha 5 pacientes com este teste positivo. Os valores da α_1 -glicoproteína ácida foram mais elevados no Grupo 3, e os valores da β -globulina foram mais baixos no Grupo 3, quando comparados com o Grupo 2.

Tabela 29- Análise estatísticas das proteínas de fase aguda e outros indicadores isolados de atividade lúpica: comparação entre grupos

| <i>Variáveis</i> | <i>Grupo 2</i> (n=20) | <i>Grupo 3</i> (n=26) | <i>p*</i> |
|---|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Proteína C reativa (testes positivos, n e %) | 14 (70,0%) | 14 (53,8 %) | 0,42 |
| Anti-DNA (testes positivos, n e %) | 0 (0 %) | 7 (26,9 %) | 0,01 ** |
| Células LE (testes positivos, n e %) | 1 (5,0 %) | 5 (19,2 %) | 0,17 |
| FAN (testes positivos, n e %) | 14 (70,0 %) | 24 (92,3 %) | 0,06 |
| Padrão homog. / perif. (testes positivos, n) | 12 / 2 | 19 / 5 | 0,48 |
| C ₃ (mg %) | 75,30 ± 18,77 | 62,62 ± 22,88 | 0,08 |
| C ₄ (mg %) | 23,90 ± 7,89 | 20,20 ± 11,70 | 0,12 |
| CH ₁₀₀ (U/ml) | 102,32 ± 42,77 | 79,55 ± 53,40 | 0,07 |
| α ₁ -glico (mg %) | 114,53 ± 43,74 | 158,65 ± 62,08 | 0,02 ** |
| α ₁ -globulina (mg %) | 0,26 ± 0,06 | 0,26 ± 0,06 | 0,91 |
| α ₂ -globulina (mg %) | 0,68 ± 0,15 | 0,74 ± 0,23 | 0,36 |
| β-globulina (mg %) | 0,91 ± 0,14 | 0,78 ± 0,19 | 0,004 ** |
| γ-globulina (mg %) | 1,59 ± 0,47 | 1,49 ± 0,72 | 0,28 |
| VSG (mm em 1 hora) | 31,21 ± 13,43 | 40,89 ± 19,06 | 0,08 |

Grupo 2 ≡ pacientes lúpicos sem atividade da doença; Grupo 3 ≡ pacientes lúpicos com atividade da doença; FAN ≡ pesquisa de fatores antinucleares; padrão homog./perif. ≡ padrão do FAN, respectivamente homogêneo e periférico; α₁-glico ≡ alfa₁-glicoproteína ácida; VSG ≡ velocidade de sedimentação globular; * ≡ teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas; ** ≡ diferença estatisticamente significativa para α= 0,05.

As análises estatísticas buscando associações das proteínas de fase aguda e de outros indicadores isolados de atividade lúpica com as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA estão indicadas nas Tabelas 30 e 31.

A Tabela 30 é apresenta o resultado da correlação de Spearman entre as variáveis contínuas (C₃, C₄, CH₁₀₀, alfa₁-glicoproteína ácida, alfa₁-globulina, alfa₂-globulina, beta-globulina, gama-globulina e VSG) e as taxas de depuração para os

pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões. Observa-se que ocorreu correlação estatisticamente significativa apenas entre o CH₁₀₀ e as taxas de depuração do pulmão esquerdo (p=0,03) e média dos dois pulmões (p=0,04). Não houve correlação estatisticamente significativa entre as demais variáveis em estudo.

Tabela 30- Correlações das proteínas de fase aguda e de outros indicadores isolados de atividade lúpica com as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA

| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE (T_{1/2})</i> | <i>Taxa PD (T_{1/2})</i> | <i>Taxa PM (T_{1/2})</i> |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | <i>valor de r/valor de p*</i> | <i>valor de r/valor de p*</i> | <i>valor de r/valor de p*</i> |
| C ₃ | 0,06 / 0,68 | 0,02 / 0,89 | 0,04 / 0,81 |
| C ₄ | 0,09 / 0,57 | 0,02 / 0,92 | 0,05 / 0,72 |
| CH ₁₀₀ | 0,34 / 0,03** | 0,27 / 0,08 | 0,33 / 0,04** |
| α ₁ -glicoproteína | -0,13 / 0,41 | -0,18 / 0,26 | -0,16 / 0,31 |
| α ₁ -globulina | -0,03 / 0,84 | 0,10 / 0,52 | 0,04 / 0,81 |
| α ₂ -globulina | 0,15 / 0,32 | 0,05 / 0,76 | 0,10 / 0,52 |
| β-globulina | 0,13 / 0,38 | 0,18 / 0,22 | 0,17 / 0,26 |
| γ-globulina | 0,19 / -0,15 | 0,38 / -0,10 | 0,25 / -0,13 |
| VSG | 0,60 / 0,08 | 0,78 / 0,04 | 0,65 / 0,07 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM ≡ respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; T_{1/2} ≡ meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; VSG ≡ velocidade de sedimentação globular em 1 hora; * ≡ teste de correlação de Spearman; ** ≡ diferença estatisticamente significativa para α = 0,05.

A Tabela 31 contém o resultado do teste U de Mann-Whitney para as taxas de depuração dos pulmões esquerdo, direito e médias dos dois pulmões, controlados pelas variáveis categóricas FAN, padrão do FAN, proteína C reativa, anti-DNA e células LE. Observa-se que não ocorreu associação estatisticamente significativa entre estas variáveis e as taxas de depuração.

Tabela 31- Análise estatística da associação entre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA e as variáveis categóricas FAN, padrão do FAN, proteína C reativa, anti-DNA e células LE

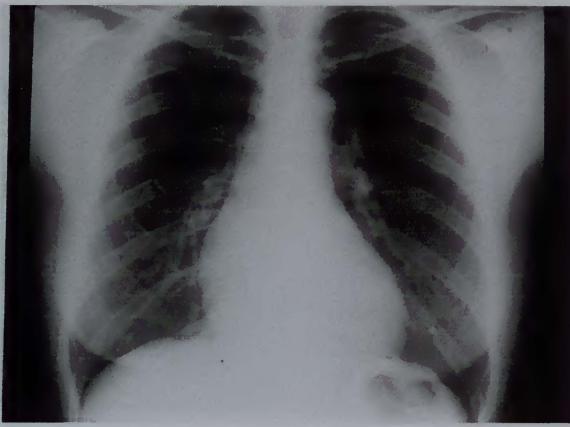
| <i>Variáveis</i> | <i>Taxa PE ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PD ($T_{1/2}$)</i> | <i>Taxa PM ($T_{1/2}$)</i> |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>p*</i> | <i>p*</i> | <i>p*</i> |
| FAN | 0,83 | 0,84 | 0,88 |
| Padrão FAN | 0,12 | 0,05 | 0,06 |
| Proteína C reativa | 0,81 | 0,80 | 0,87 |
| Anti-DNA | 0,70 | 0,76 | 0,79 |
| Células LE | 0,28 | 0,30 | 0,38 |

Taxa PE, Taxa PD e Taxa PM \equiv respectivamente, taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e média dos dois pulmões; $T_{1/2}$ \equiv meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; * \equiv teste U de Mann-Whitney; FAN \equiv pesquisa de fatores antinucleares.

4.4- Apresentação de Casos Seleccionados

As Figuras 9 a 12 apresentam, como ilustração, os seguintes achados de quatro casos seleccionados: incidência frontal do raio x de tórax, cintilografia pulmonar ventilatória e curvas de decaimento ajustadas do ^{99m}Tc -DTPA.

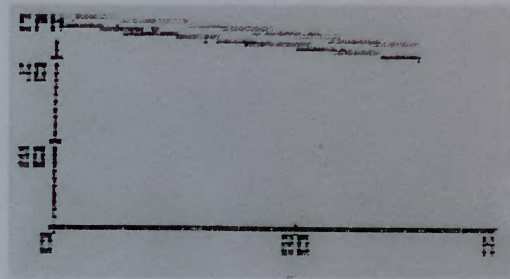
Na Figura 9, são mostrados os achados de um indivíduo normal do Grupo 1 (caso 67). Os achados radiológicos, cintilográficos e a depuração pulmonar são normais.



A



B



C

Figura 9. Indivíduo normal (caso 67). A- Incidência frontal do raio x de tórax, interpretada como normal. B- Cintilografia pulmonar ventilatória mostrando a distribuição homogênea do radioaerosol em ambos os pulmões. C- Curvas de decaimento ajustadas do ^{99m}Tc -DTPA. As taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA ($T_{1/2}$) foram: 112 min para o pulmão esquerdo e 113 min para o pulmão direito.

A Figura 10 corresponde aos achados de um paciente com LES sem atividade da doença (caso 70). O exame radiológico do tórax mostrou elevação das hemicúpulas diafragmáticas, sendo a depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA normal.

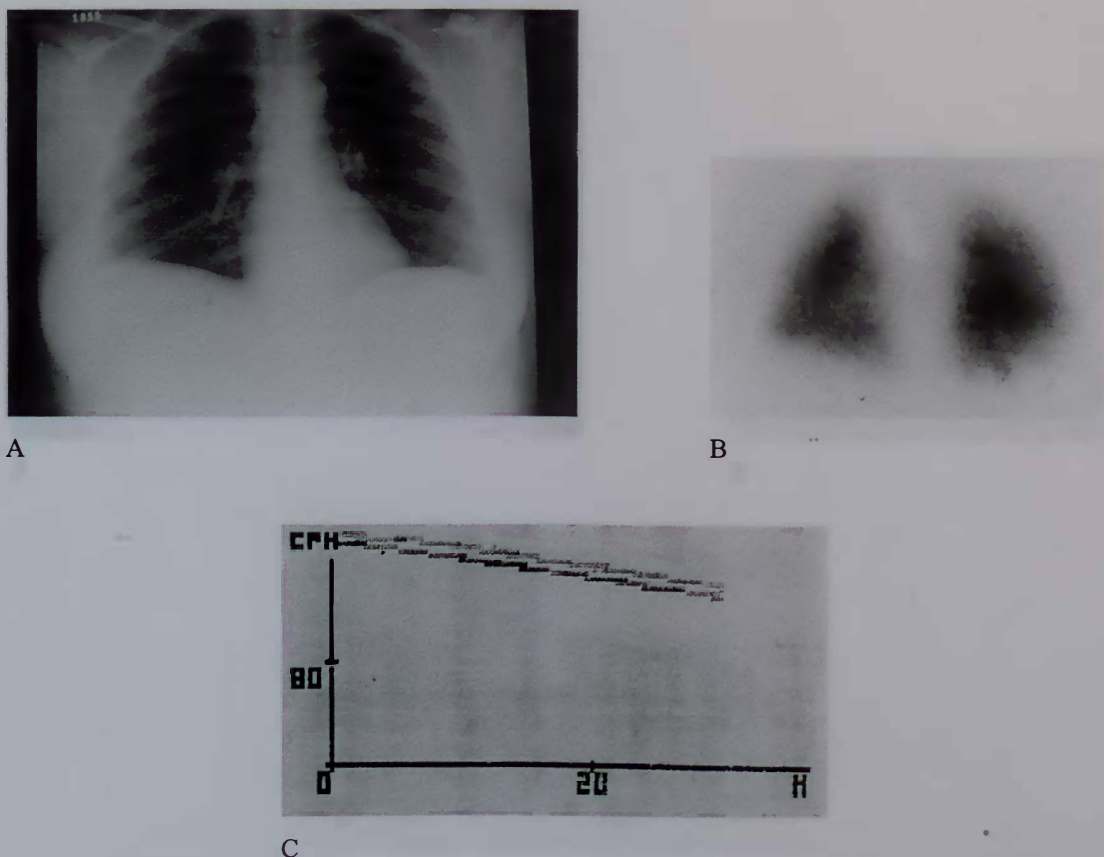
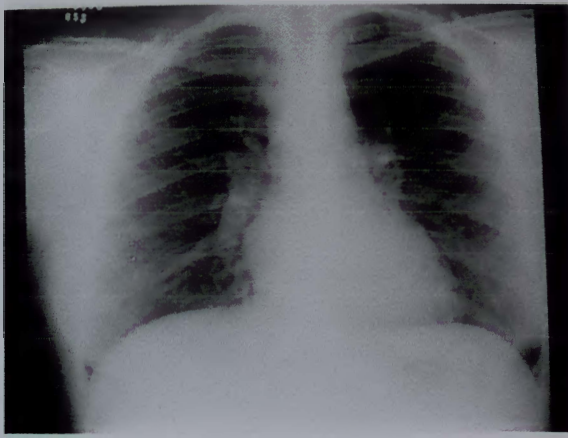


Figura 10. Paciente com LES sem atividade da doença (caso 70). A- Incidência frontal do raio x de tórax, evidenciando elevação de hemicúpulas diafragmáticas. B- Cintilografia pulmonar ventilatória, mostrando a distribuição homogênea do radioaerossol em ambos os pulmões. C- Curvas de decaimento ajustadas do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. As taxas de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ($T_{1/2}$) foram normais: 80,20 min para o pulmão esquerdo e 81,10 min para o pulmão direito.

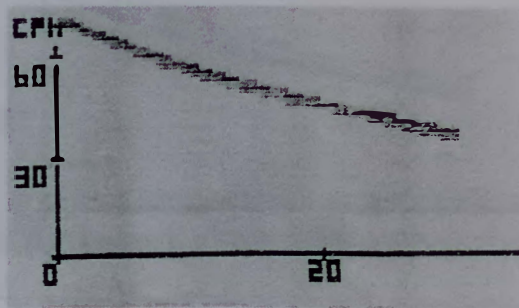
A Figura 11 exibe os achados de um paciente com LES com doença em atividade (caso 66). A depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ está aumentada.



A



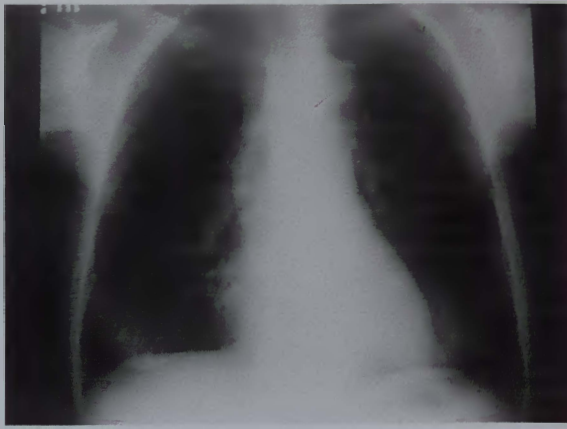
B



C

Figura 11. Paciente com LES em atividade da doença (caso 66). A- Incidência frontal do raio x de tórax, com interpretação referindo espessamento de paredes brônquicas. B- Cintilografia pulmonar ventilatória, mostrando déficit ventilatório na base direita. C- Curvas de decaimento ajustadas do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. As taxas de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ($T_{1/2}$) foram: 30,70 min para o pulmão esquerdo e 29,10 min para o pulmão direito.

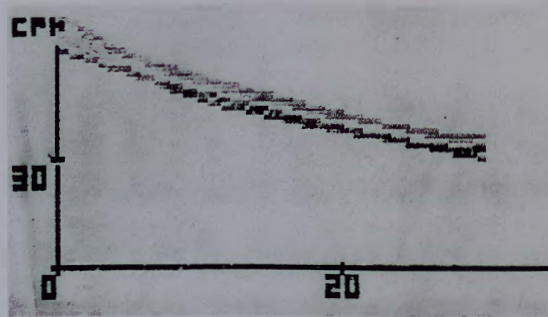
Na Figura 12, são apresentados os achados de um paciente com LES em atividade da doença (caso 65). A depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ está aumentada.



A



B



C

Figura 12. Paciente com LES em atividade da doença (caso 65). A- Incidência frontal do raio x de tórax, com interpretação referindo espessamento de paredes brônquicas. B- Cintilografia pulmonar ventilatória, mostrando distribuição heterogênea do radioaerosol em ambos os campos pulmonares. C- Curvas de decaimento ajustadas do ^{99m}Tc -DTPA. As taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA ($T_{1/2}$) foram: 30,30 min para o pulmão esquerdo e 31,60 min para o pulmão direito.

5- DISCUSSÃO

5.1- Discussão sobre Material e Métodos

5.1.1- Delineamento

O delineamento do trabalho constituiu-se em um corte transversal. Os estudos de corte transversal ou estudos transversais são os tipos mais comuns de delineamentos de pesquisa relatados na literatura médica e são assim denominados porque as pessoas são avaliadas em um ponto no tempo (“avaliação fotográfica”). O corte transversal é o delineamento de escolha quando a questão a ser respondida tem enfoque diagnóstico⁽¹⁵⁶⁾.

O principal determinante da arquitetura da presente pesquisa foi a dificuldade de estabelecer um padrão-áureo quando se trata de avaliar o envolvimento pulmonar pelo LES.

Avaliar a exatidão de um teste consiste em compará-lo com algum meio de saber se a doença está ou não presente. Por vezes, este padrão-áureo é difícil de ser achado, devendo-se aplicar testes relativamente elaborados, caros ou arriscados para se estar certo de que a doença está mesmo presente ou ausente. Podem existir meios objetivos e válidos de se estabelecer um diagnóstico, mas, por razões éticas ou práticas, eles não podem ser usados para o simples propósito de estabelecer as propriedades de um teste diagnóstico. Seria útil se todos os testes diagnósticos empregados comumente tivessem sido validados, comparando-se sua acurácia a um padrão apropriado, e que todas as quatro caselas da relação entre o resultado do teste diagnóstico (positivo ou negativo) e a ocorrência da doença (presente ou ausente) fossem respondidas⁽¹⁵⁶⁾.

No que se refere ao envolvimento pulmonar pelo LES, pode-se observar, pela revisão do tema na introdução deste trabalho, que o padrão-áureo ideal exigiria não só fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar e coleta de material através de cateter com ponta protegida, como também, em alguns casos, biópsia do parênquima pulmonar. A realização destes testes diagnósticos para criar um delineamento mais “forte” geraria questões práticas e éticas que impediriam sua realização em nosso meio, ao menos em um trabalho inicial sobre este assunto. A

alternativa foi criar um delineamento mais “fraco”, porém mais exequível e mais ético, utilizando a avaliação da atividade lúpica sistêmica como termo de associação para o estudo da depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA.

5.1.2- Seleção da Amostra

Dois aspectos relativos à seleção da população do estudo merecem ser salientados. São eles: a inclusão de pacientes com história de tabagismo, desde que sem fumar nos 30 dias precedentes à sua seleção (ex-fumantes); e a inclusão de pacientes com outras pneumopatias que não as decorrentes do envolvimento direto pelo LES. A principal vantagem desta forma de seleção foi permitir que o espectro da amostra populacional estudada fosse ampliado e se aproximasse mais do espectro dos pacientes da prática clínica.

As propriedades de um teste diagnóstico podem ser descritas erroneamente porque um padrão impróprio de validade foi escolhido. Dois problemas relacionados à seleção dos pacientes doentes podem afetar profundamente a descrição correta de um teste diagnóstico: o espectro de pacientes nos quais o teste é aplicado e os vícios no julgamento do desempenho do teste. As dificuldades podem se originar quando as propriedades do teste são descritas em pacientes diferentes daqueles em que o teste será aplicado na prática clínica. O teste pode ser capaz de distinguir muito bem entre os extremos da doença e da não-doença, mas os pacientes com a doença em questão podem diferir em severidade, estágio ou duração da doença, e a sensibilidade/especificidade pode ser maior em pacientes mais severamente afetados (156).

A desvantagem da forma de seleção adotada seria a ocorrência de vícios de confusão entre o envolvimento pulmonar pelo LES e o tabagismo e a presença de outras pneumopatias não decorrentes do LES. O vício de confusão ocorre quando dois fatores ou processos estão associados ou “viajam juntos” e o efeito de um é confundido ou distorcido pelo efeito do outro (156). Isto se torna de especial consideração, pois tanto o fumo como pneumopatias diversas podem interferir na depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA (146).

No que se refere ao tabagismo, há pleno suporte na literatura de que o intervalo de trinta dias é um prazo suficiente para que ocorra reversão das alterações da permeabilidade epitelial pulmonar induzidas pelo fumo ^(133,134,139).

Minty *et alii* ⁽¹³³⁾ estudaram a permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA, durante e após a interrupção do tabagismo, em um grupo de dez indivíduos assintomáticos. Os pacientes foram acompanhados até vinte e um dias após a interrupção do fumo. Foi observada significativa melhora das alterações da permeabilidade epitelial pulmonar após vinte e quatro horas de interrupção do fumo. A recuperação média da permeabilidade epitelial pulmonar atingiu o máximo em sete dias, sendo que após este intervalo de tempo não houve modificação significativa. Concluíram que este índice de permeabilidade epitelial pulmonar é um teste muito sensível de lesão ao epitélio pulmonar induzida pelo fumo.

Mason *et alii* ⁽¹³⁴⁾ também avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA, durante e após a interrupção do tabagismo, em grupo de dez indivíduos assintomáticos. Um intervalo de sete dias foi necessário para que os valores retornassem aos limites da normalidade. Os autores concluíram que as alterações da permeabilidade epitelial pulmonar induzidas pelo fumo são rapidamente reversíveis.

Minty e Royston ⁽¹³⁹⁾ desenvolveram um modelo animal para observar o efeito do fumo sobre a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA. Dez ratos foram submetidos à fumaça do cigarro por sete dias e apresentaram aumento na depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA que retornou ao normal três semanas após interromper a exposição.

A forma de controlar a interferência de outras pneumopatias não causadas pelo envolvimento direto pelo LES foi, na análise estatística subsequente, estudar o subgrupo de pacientes sem pneumopatia previamente definida e sem lesão parenquimatosa pulmonar evidenciada ao raio x de tórax atual.

5.1.3- A Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA

5.1.3.1- As Bases Estruturais e Funcionais para o Desenvolvimento do Método

a) A estrutura da membrana alveolocapilar

A membrana alveolocapilar é formada por duas camadas de células diferentes tanto em estrutura como em função: o epitélio alveolar e o endotélio capilar. Elas são separadas por um espaço intersticial que contém tecido conjuntivo e o sistema linfático pulmonar^(75,76,80).

A camada epitelial alveolar é constituída por dois tipos celulares principais: os pneumócitos tipo I e os pneumócitos tipo II. Os pneumócitos tipo I revestem 95% da superfície alveolar. Os pneumócitos tipo II constituem mais da metade das células epiteliais alveolares, mas revestem menos de 5% da superfície alveolar. Os pneumócitos tipo II produzem o surfactante que cobre a superfície epitelial e são os responsáveis pela reparação da superfície epitelial quando ocorre lesão. Os pneumócitos tipos I e II são mantidos juntos através de junções muito aderentes constituídas de uma rede cujos fios são compostos por duas colunas de firmes e compactas proteínas de membranas com sulcos complementares na membrana celular da célula adjacente. Estas proteínas de membranas formam linhas de fixação chamadas de estrias selantes. Quanto maior o número de estrias, mais impermeável é a junção. As células epiteliais alveolares são tipicamente unidas por múltiplas estrias^(75,76,80).

O endotélio capilar pulmonar é composto de células ativas e altamente metabólicas, as quais parecem estar envolvidas no metabolismo da angiotensina I, bradicinina, prostaglandina e fator VIII. As células endoteliais são unidas por somente uma ou duas estrias selante que podem até ser descontínuas^(75,76,80).

As membranas basais do epitélio e do endotélio entram em contato nas nas regiões mais finas da barreira alveolocapilar (< 0,5 µm). Nas outras regiões, elas estão separadas pelo espaço intersticial⁽⁷⁶⁾.

O sistema linfático pulmonar é subdividido em um plexo pleural e outro peribrônquico. As terminações dos canais linfáticos terminam nas regiões justa-

alveolares e não atingem regiões mais distais como as paredes alveolares ou os septos interalveolares⁽⁸⁰⁾.

b) Elementos funcionais da membrana alveolocapilar

O pulmão normal permite uma rápida e bidirecional difusão de moléculas gasosas através da interface entre o leito capilar pulmonar e o espaço alveolar. Esta interface, anatomicamente representada pela membrana alveolocapilar, tem as propriedades de uma membrana semipermeável. Embora permita a rápida difusão gasosa, ela mantém o balanço das forças hidrostáticas e osmóticas que previne a filtração de água e solutos do sangue e espaço intersticial para o alvéolo⁽⁷⁶⁾.

As membranas das células epiteliais e endoteliais alveolares são constituídas por uma camada bilipídica contendo proteínas, colesterol e glicoproteínas que se interconectam para formar um mosaico de 6 - 12 nm de espessura. A principal função destas membranas é excluir algumas moléculas da célula e permitir a permeabilidade para outras, para dentro ou para fora da célula, ativa ou passivamente^(75,76,80).

O transporte passivo depende das propriedades físicas da molécula, como também da concentração e do gradiente elétrico através da membrana plasmática. As moléculas não-polares têm elevada solubilidade lipídica e baixa solubilidade em água (moléculas lipofílicas) e penetram rapidamente através das membranas. A maioria dos gases e dos álcoois são lipofílicos e penetram a barreira alveolocapilar muito rapidamente, estabelecendo um equilíbrio quase completo entre o alvéolo e o sangue durante o tempo normal de trânsito no capilar pulmonar (menos de 1 segundo). A depuração pulmonar destes solutos é, portanto, limitada pela perfusão, e não pela difusão. As moléculas polares iônicas são eletrólitos, e quanto maior a ionização maior a solubilidade em água (moléculas hidrofílicas). Normalmente, as moléculas hidrofílicas são excluídas da célula pela membrana bilipídica^(75,76,80).

O transporte ativo é um mecanismo que requer energia e inclui a endo e exocitose, na qual a membrana celular forma uma vesícula que transporta a molécula para dentro ou para fora da célula⁽⁸⁰⁾.

É estimado que a permeabilidade do endotélio capilar para solutos hidrofílicos seja aproximadamente 10 vezes maior que a do epitélio alveolar, a despeito do peso molecular. Esta diferença na permeabilidade não está relacionada a desigualdades nas membranas celulares ou nas membranas basais, mas decorre de diferenças entre as junções intercelulares do endotélio e epitélio ^(75,76,80).

As células adjacentes das membranas celulares são unidas através de junções que ocorrem em várias localizações da membrana. A despeito disto, permanece entre as células uma lacuna de maior ou menor diâmetro dependente do tipo de junção intercelular ali existente: são os denominados poros intercelulares. O determinante da maior ou menor permeabilidade destas junções é a quantidade de estrias selantes existentes. Quanto maior o número de estrias selantes, mais impermeável é a junção. As células epiteliais alveolares são unidas por múltiplas estrias, enquanto as células endoteliais capilares são unidas por somente uma ou duas estrias selantes. O raio do poro da junção epitelial alveolar é de aproximadamente 0,8 a 1,0 nm, enquanto o raio do poro do endotélio capilar é de 4,0 a 8,0 nm ^(75,76,80,157).

Acredita-se que as junções intercelulares são o principal sítio de transporte dos solutos hidrofílicos através das membranas ^(75,76,77,80).

A baixa permeabilidade do epitélio alveolar é essencial para manter o estado normal do alvéolo cheio de ar. Os principais fatores envolvidos no equilíbrio de fluidos através da barreira alveolocapilar são: a diferença entre as pressões hidrostáticas intravascular e intersticial; a diferença entre as pressões oncóticas intravascular e intersticial; e a permeabilidade do endotélio capilar pulmonar e do epitélio alveolar ⁽⁸⁰⁾.

No que se refere às proteínas, o epitélio alveolar é quase que impermeável. A taxa de depuração de uma variedade de traçadores protéicos em estudos experimentais com cães é descrita em cerca de 1%.h⁻¹. Assim, quando se procura uma molécula traçadora que seja adequada para medidas da permeabilidade epitelial alveolar na prática clínica, pequenas moléculas hidrofílicas são mais atrativas do que as proteínas ⁽⁸⁰⁾.

5.1.3.2- A Taxa de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA como Índice da Permeabilidade Epitelial Pulmonar

a) *O suporte dos estudos experimentais*

As taxas com que pequenos solutos como ^{22}Na , ^{57}Co -cianocobalamina e sucrose ^{14}C deixam os alvéolos, após sua instilação brônquica, foram usadas por muitos anos para estudar a permeabilidade epitelial alveolar^(158,159). Estas técnicas são necessariamente invasivas, pois medem a permeabilidade epitelial no pulmão preenchido por líquido e requerem a obtenção de múltiplas amostras de líquido alveolar. Elas não são aplicáveis aos seres humanos⁽⁸²⁾.

O trabalho de Jones *et alii*⁽¹⁶⁰⁾, realizado em 1978, forneceu importante suporte teórico para o estudo não-invasivo da permeabilidade epitelial pulmonar. Eles instilaram, nas vias aéreas de coelhos anestesiados, 1 a 2 ml de uma mistura contendo duas moléculas traçadoras. Uma destas moléculas traçadoras era a ^{125}I -antipirina que é lipofílica e rapidamente difusível através das membranas celulares. Devido a sua rápida depuração do alvéolo para o sangue ($T_{1/2}$ aproximado de 0,5 min), constituía-se em um bom indicador da perfusão das unidades pulmonares em contato com a mistura traçadora. A outra molécula traçadora era a ^{51}Cr -EDTA (^{51}Cr -etilnodiamino ácido tetracético) que é hidrofílica e pouco difusível através do epitélio pulmonar normal ($T_{1/2}$ aproximado de 200 minutos). Ao invés de coletar amostra de material do espaço alveolar, eles mediram as taxas com que as duas moléculas marcadas entravam para o sangue. Uma taxa de depuração acelerada da molécula hidrofílica indicaria dano do epitélio alveolar. Os autores demonstraram convincentemente que a taxa com que o marcador aparecia no compartimento vascular aumentava após a agressão do epitélio pulmonar com a instilação traqueal de ácido clorídrico.

Subseqüentemente, Jones *et alii*⁽¹⁶¹⁾, em 1979, mostraram uma boa correlação entre o índice de permeabilidade do ^{125}I -antipireno/ ^{51}Cr -EDTA com alterações radiológicas, funcionais e *post mortem* em pulmões injuriados.

Em 1980, a técnica foi modificada por Huchon *et alii*⁽¹⁶²⁾ que passaram a administrar os traçadores como aerossol e utilizaram as vantagens da simplicidade e da geral disponibilidade do ^{99m}Tc -DTPA para substituir o ^{51}Cr -EDTA.

O ^{125}I -antipireno foi incluído no aerossol para computar a quantidade de Tc-DTPA administrada e o ^{111}In -DTPA foi injetado endovenosamente para calcular a quantidade de Tc-DTPA que passa dos pulmões para os tecidos corporais. Os pesquisadores mostraram, em um grupo de cães, que a técnica era capaz de detectar o aumento na permeabilidade epitelial pulmonar induzido pela instilação intrabronquica do ácido hidrocloreídrico e, em outro grupo, após a embolia gordurosa pulmonar com ácido oléico. As vantagens deste procedimento consistiam na necessidade de poucas amostras de sangue venoso e na administração não-invasiva do aerossol. Entretanto a necessidade de utilizar três isótopos tinha seus inconvenientes: o índio-111 não é prontamente disponível para o uso humano e o iodo-125 tem uma meia-vida muito longa de modo a limitar o uso seriado da técnica.

Na utilização em seres humanos, a técnica foi consideravelmente simplificada. O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA passou a ser administrado como aerossol, o segundo traçador foi eliminado e a taxa de depuração do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA passou a ser medida por contagem externa com gama-câmara ou com detectores de iodeto de sódio (81,82, 83,98,132).

b) As características da molécula traçadora

A informação mais importante que fornece o suporte teórico do estudo da permeabilidade epitelial pulmonar é que o epitélio alveolar é altamente impermeável a moléculas polares. Assim, as seguintes características do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA como molécula traçadora fornecem evidências confiáveis de que sua taxa de depuração pulmonar se constitui em índice de permeabilidade epitelial pulmonar (75,76, 77,78,80).

- trata-se de uma molécula polar com baixa solubilidade lipídica, de maneira que sua difusão é limitada aos poros intercelulares. Isto faz com que o tamanho e a forma moleculares sejam os maiores determinantes do fluxo transepitelial.

- o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA tem um peso molecular de 492 dáltons e um raio de 0,6 nm, similar ao calculado para os poros das junções intercelulares.

- o $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ é uma molécula aniônica e a membrana basal uniformemente negativa impede a passagem de moléculas aniônicas.

- não há nenhum sistema de transporte ativo que afete o $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

- o $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ não parece ser metabolizado e o radiotraçador permanece suficientemente ligado à molécula inerte, ainda que algum grau de dissociação possa ocorrer *in vivo*.

5.1.3.3- Fatores que Interferem na Taxa de Depuração Pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

A taxa de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ é influenciada por outros fatores que não a lesão pulmonar ^(75,80). A seguir, discutiremos os fatores mais comuns e quais suas possíveis interferências no presente estudo.

a) Sítio de deposição do aerossol

Para que a taxa de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ seja um índice confiável da permeabilidade epitelial pulmonar, impõe-se que a maior parte do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ inalado se deposite em zonas respiratórias dos pulmões ⁽⁸⁰⁾.

Os mais importantes fatores determinantes na deposição dos aerossóis inalatórios são o tamanho da partícula, o fluxo ventilatório durante a inalação e a expansão pulmonar durante a administração do aerossol. Para maximizar a deposição alveolar dos aerossóis inalados, as partículas devem ter diâmetro aproximado de $1\mu\text{m}$, o fluxo inspiratório deve ser inferior a 600 ml/s e o volume inspiratório aproximar-se do volume de ar corrente ⁽¹⁶³⁾.

O tamanho da partícula aerossolizada é um dos principais determinantes da penetração e da distribuição do aerossol nas vias aéreas. O diâmetro médio de massa (DMM) tem sido utilizado como forma de sua medição. O DMM das partículas geradas por um nebulizador que utiliza fluxo contínuo de gás pressurizado depende do fluxo do gás utilizado na administração, já que ele determina a energia com a qual as partículas são cominutadas ⁽¹⁶³⁾. No presente estudo, um fluxo constante de 9 l/min de oxigênio e as mesmas condições técnicas de material foram mantidos em todas as administrações, de forma a garantir que o aerossol gerado pelo

Aerogama® tivesse sempre o mesmo DMM aproximado de $0,88 \mu\text{m}$, evitando que este fator interferisse nos resultados. O fato de o DMM do aerossol utilizado ser submicrômico está de acordo com o preconizado para a padronização internacional da técnica diagnóstica em questão ⁽¹⁴⁵⁾ e se constitui em garantia de sua predominante deposição alveolar. Nas determinações do tamanho de partículas do aerossol, pode-se observar que o DMM não sofreu modificações significativas durante o tempo de nebulização nem com variações da vazão de fluxo utilizada. Na tentativa de reproduzir as condições *in vivo* de utilização do aerossol, duas formas do fluxo foram estudadas: fluxo livre com medição das partículas a 2,5 cm da boca da mangueira; formando nuvem com anteparo a 7 cm da boca da mangueira. Novamente, não se observou variação significativa do tamanho das partículas. Estes achados se constituem em evidências de que a metodologia empregada na geração do radioaerossol foi adequada e, uma vez garantidas as mesmas condições técnicas para todos os pacientes estudados, não possibilitou variação significativa no tamanho da partícula aerossolizada.

O padrão de ventilação é um fator chave na determinação da penetração e da distribuição do aerossol nas vias aéreas. A impactação inercial das partículas nas vias aéreas é tanto maior quanto maior o fluxo aéreo ⁽¹⁶³⁾. Além disso, foi demonstrada que a variabilidade da técnica diminui quando o radioaerossol é administrado em volume de ar corrente ⁽⁸⁹⁾. Assim, na tentativa de minimizar a interferência desta variável no nosso estudo, orientamos os pacientes para que as manobras ventilatórias fossem realizadas de maneira lenta e em volume de ar corrente. Um outro aspecto do padrão ventilatório, o qual não pôde ser controlado no nosso estudo, é que o volume minuto determina a quantidade total de partículas que entra no trato respiratório, variando, portanto, de indivíduo para indivíduo ⁽¹⁶³⁾.

b) Volume e pressão pulmonares

A taxa de depuração pulmonar do $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, em voluntários em posição ereta, é mais rápida nos lobos superiores que nos inferiores, provavelmente devido ao maior volume alveolar daquelas regiões ^(164,165).

Demonstrou-se também que o aumento da taxa de depuração a volumes pulmonares elevados ocorre se ele for produzido tanto por pressão

expiratória final positiva ou pressão positiva contínua nas vias aéreas, como por esforço muscular voluntário^(90,140,166,167,168).

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA a volumes pulmonares elevados ainda não estão bem compreendidos, podendo ser atribuídos ao aumento da área de superfície para difusão, ao aumento de permeabilidade do epitélio ou a alterações na integridade funcional da camada surfactante alveolar^(166,167).

No presente estudo, todos os pacientes foram estudados na mesma posição, em decúbito ventral, de forma a evitar diferenças nos volumes alveolares ocasionadas por diferentes posicionamentos. A definição de cada região de interesse (pulmão esquerdo e pulmão direito) foi feita de forma padronizada, criando-se um retângulo o mais próximo possível dos limites da atividade radioativa em cada pulmão, evitando, portanto, desigualdades na seleção de diferentes regiões pulmonares de indivíduo para indivíduo. Ainda, os voluntários foram orientados para, durante a administração do aerossol, ventilar em volume de ar corrente, evitando manobras respiratórias que gerassem aumento de pressão ou de volumes pulmonares. Acreditamos que, com estas medidas, um adequado controle foi obtido sobre as variáveis pressão e volume pulmonares.

c) Radioatividade extrapulmonar

Durante o processo inalatório, o ^{99m}Tc-DTPA deposita-se no epitélio pulmonar e, logo a seguir, difunde-se para o sangue e fluido extracelular corporal total. Após recirculação, antes de ser eliminado pelos rins, haverá traços detectáveis do radiofármaco tanto na parede torácica como na circulação sangüínea pulmonar. Nessas condições, a detecção externa não pode distinguir se a radioatividade medida é proveniente da superfície epitelial pulmonar ou das fontes extrapulmonares acima mencionadas. Por este motivo, foram desenvolvidas técnicas para a correção da radioatividade tecidual e sangüínea^(79,80,82).

Estudos subseqüentes, contudo, demonstraram que tal correção está incluída dentro do erro do método e, portanto, não tem importância, na prática clínica, para a determinação da inclinação inicial da curva de atividade torácica⁽¹⁴⁹⁾.

Com base nisto, não realizamos, no presente estudo, correção para a radioatividade torácica extrapulmonar nem para a de recirculação.

d) Revestimento da superfície do trato respiratório

O epitélio brônquico tem sua taxa de depuração $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ significativamente mais lenta que a do epitélio alveolar ⁽¹⁶⁹⁾. Argumentou-se, para explicar tal fato, que a distância do lúmen ao capilar é maior nas vias aéreas condutoras que nos alvéolos ⁽¹⁶⁹⁾. Porém, uma explicação mais apropriada para a mais lenta depuração brônquica do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ parece ser a avidez com que este radiofármaco se liga ao muco ⁽¹⁷⁰⁾.

Igualmente importante é a possível influência da membrana surfactante que reveste a unidade pulmonar distal. Alterações na integridade funcional da camada surfactante hidrofílica podem modificar a taxa de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ⁽⁸⁰⁾.

A forma de minimizar a interferência destes fatores sobre a depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ inclui as medidas previamente discutidas para garantir a deposição do radioaerosol em zonas respiratórias dos pulmões, evitando significativa participação da depuração brônquica no resultado final, e as medidas que impedem variações significativas das pressões e volumes pulmonares durante a realização do exame, evitando alterações transitórias na integridade funcional da camada surfactante.

e) Fluxo sanguíneo

Estudos experimentais demonstraram que a difusão do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ é relativamente lenta quando comparada com o fluxo sanguíneo pulmonar, o que torna a taxa de depuração deste radiofármaco dependente primariamente da difusão ⁽¹⁷¹⁾.

O exercício aumenta a taxa de depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ em humanos. Isso se deve muito provavelmente ao recrutamento do leito microvascular pulmonar não-perfundido e de unidades alveolares não-ventiladas, com o conseqüente aumento na área de superfície para difusão ⁽¹⁷²⁾.

Para evitar a influência deste fator, os indivíduos estudados permaneceram em repouso por um período mínimo de 30 minutos, no Serviço de

Medicina Nuclear, enquanto aguardavam a preparação e o controle cromatográfico do material a ser nebulizado.

f) Peso molecular do soluto

A taxa de difusão de pequenas moléculas é inversamente proporcional à raiz quadrada de seus pesos moleculares, isto é, quanto menor a molécula, maior a sua difusão. A depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ do alvéolo para o sangue é inteiramente por difusão. Por isto, é importante que, ao se utilizar esta molécula (peso molecular 490 daltons), não haja contaminação significativa com $^{99m}\text{TcO}_4$ (peso molecular 163 daltons) nem com o $^{99m}\text{TcO}_2$ (colóide). A meia-vida de depuração do $^{99m}\text{TcO}_4$ é de aproximadamente 20 minutos e qualquer contaminação do aerossol inalado com esta molécula ocasionaria uma meia-vida anormalmente curta (depuração muito rápida). A contaminação com o $^{99m}\text{TcO}_2$ coloidal, o qual tem uma meia-vida de dias, ocasionaria uma meia-vida de depuração anormalmente longa (depuração muito lenta)⁽⁸²⁾.

Em ar ambiente, ocorre dissociação do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ao longo do tempo, proporcional à temperatura. Após 4 horas, em temperatura ambiente, esta dissociação leva a 5% de $^{99m}\text{TcO}_4$ livre, aumentando para 10% a 37°C⁽⁸²⁾. A utilização de nebulizadores ultra-sônicos acelera a degradação química do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, mas isto não ocorre com nebulizadores a fluxo contínuo⁽¹⁷³⁾.

A contaminação com o $^{99m}\text{TcO}_2$ coloidal é um problema detectado em menos de 0,2% de algumas preparações comerciais de DTPA⁽⁸²⁾.

Para evitar a interferência destes fatores, a qualidade cromatográfica do complexo $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ foi controlada na solução a ser nebulizada, após cada preparação e sempre imediatamente antes de sua utilização. A ligação do $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ ao DTPA, na preparação resultante, deveria ser superior a 98%. Ainda, para minimizar a dissociação do complexo $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, o radiofármaco foi preparado dentro de 60 minutos antes de sua utilização. A mesma marca comercial de DTPA foi utilizada para todos os pacientes. A nebulização foi realizada com nebulizador a fluxo contínuo.

5.1.4- Avaliação da Atividade Lúpica

Embora os critérios propostos pela *American Rheumatism Association* ⁽⁷⁾ para o diagnóstico do LES tenham uma aceitação geral e facilitem a classificação e a comparação de diferentes populações de pacientes, eles não fornecem informações sobre a atividade da doença ⁽¹⁷⁴⁾. A busca destes critérios diagnósticos em um determinado paciente é feita pesquisando-se todo o curso clínico de sua doença. Um paciente pode acumular quatro critérios diagnósticos ao longo de anos de observação, porém não apresentar nenhum deles por ocasião de uma avaliação atual. O paciente é diagnosticado como tendo LES, mas nada é dito sobre a atividade de sua doença. Desta forma, a avaliação da atividade da doença torna-se necessária tanto do ponto de vista clínico, para a adequada tomada da decisão terapêutica, como do ponto de vista de pesquisa, para a correlação com dados laboratoriais ⁽¹⁴⁸⁾.

O LES é uma doença imunológica cujas alterações de provas imunológicas e inflamatórias podem acontecer na ausência de sintomas ou sinais clínicos. Se a atividade da doença não é investigada, a lesão tecidual pode ocorrer até que não haja mais reserva, compensação ou possibilidade de reparação, surgindo a insuficiência orgânica. Assim, a doença causa tanto disfunção orgânica reversível como disfunção irreversível. O conceito de atividade lúpica abrange um espectro de manifestações clínicas da doença potencialmente reversível. O dano orgânico, um outro ponto na evolução da doença, pode determinar irreversibilidade ^(175,176,177).

A avaliação da atividade lúpica pode ser utilizada para prever o desfecho (prognóstico), determinar a necessidade de terapêutica específica, descrever o paciente em um ponto isolado de sua doença, classificar indivíduos em estudos de correlação clínica, ou como um índice de transição para classificar um desfecho ao longo da doença (atividade lúpica - disfunção - dano - morte) ^(175,176).

Existem mais de 60 sistemas descritos para definir e medir a atividade do LES. A existência de tantos sistemas para definir operacionalmente a atividade do LES reflete a nossa ignorância básica sobre a biologia da doença e a ausência de um padrão-áureo para julgar o sistema mais adequado para esta finalidade. Sem o conhecimento mais amplo da biologia do LES, a validação final de qualquer sistema

Até 1987, os critérios de Urowitz *et alii* ⁽¹⁷⁸⁾ se constituíram na única escala de atividade lúpica validada contra o julgamento clínico. Embora considerada uma escala confiável, validada e sensível, contra ela surgiram críticas: não permitir a graduação da doença, fornecendo apenas a informação de atividade *versus* não-atividade lúpica; utilizar testes laboratoriais para avaliação imunológica, às vezes de difícil padronização entre diferentes centros; e não ter sido testada quanto à sua reprodutibilidade ^(175,176,177). Nos últimos anos, diversos instrumentos de avaliação da atividade lúpica foram desenvolvidos em diferentes centros internacionais. Porém, a despeito dos consideráveis progressos metodológicos e nas propriedades métricas destes instrumentos, não há uma decisão unânime a respeito do conceito de atividade lúpica e de qual o melhor sistema para a sua avaliação ^(2,174,177, 178).

Fato importante a ser considerado, ao se utilizar um determinado instrumento de avaliação da atividade lúpica, é que ele deve ser capaz de distinguir alterações adequadas para o propósito almejado ^(175, 176). Portanto a maneira de avaliar a atividade lúpica no presente trabalho teve que, obrigatoriamente, servir para o propósito de classificar os indivíduos estudados de forma a permitir um estudo de correlações clínicas. Não se fazia necessário graduar a gravidade da doença. A informação almejada era justamente definir o estado de atividade *versus* não-atividade da doença e, para isto, a escala utilizada tinha a suficiente sensibilidade e especificidade.

Além disto, mais dois fatos foram relevantes para a escolha da referida escala: ser reconhecida internacionalmente, conforme já citado e ser suficientemente conhecida pelos pesquisadores, inclusive com sua utilização prévia em trabalhos de pesquisa, de forma a garantir a sua adequada execução técnica.

No que concerne aos testes laboratoriais para avaliar a atividade imunológica, a adaptação da medida do complemento hemolítico total, realizada por nós através do CH₁₀₀, muito provavelmente não alterou as características deste critério. O CH₅₀ não é um teste padronizado no HCPA e o desenvolvimento da técnica diagnóstica disponível poderia acarretar uma variabilidade exageradamente alta. A opção foi realizar a medição utilizando o método de imunodifusão radial comercialmente padronizado, tornando a medida mais prática.

5.1.5- Proteínas de Fase Aguda e Outros Indicadores Isolados de Atividade Lúpica

Uma das características marcantes do LES é a ocorrência de uma grande variedade de alterações sorológicas e nas proteínas plasmáticas entre as quais se incluem: elevação do VSG e da proteína C reativa, aumento nas globulinas, nas imunoglobulinas e na β_2 -microglobulina, alterações no complemento, presença de anticorpos antinucleares, auto-anticorpos e de imunocomplexos circulantes. A ocorrência de algumas destas anormalidades pode ser importante para corroborar o diagnóstico clínico de LES, para monitorizar a atividade da doença ou para prevenir dano orgânico específico ^(179,180). Muitos dos testes laboratoriais que avaliam estas alterações são empregados rotineiramente em nosso meio no acompanhamento do paciente lúpico, enquanto outros não têm padronização técnica em nossa instituição. Em nosso estudo, incluímos a realização daqueles indicadores cuja padronização é corrente no HCPA, de forma a possibilitar uma posterior correlação com as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA. A seguir faremos uma breve revisão destas provas laboratoriais no LES.

A elevação do VSG ocorre em 54 a 94% nas diferentes séries de pacientes com LES e está significativamente associada com febre, fadiga, alopecia, mialgias e maior atividade da doença. O VSG tanto pode estar elevado na ausência de atividade lúpica, como pode ser normal em presença de atividade da doença. Seu aumento é parcialmente atribuível à tendência das hemácias em se agrupar e formar *rouleaux*, geralmente decorrente dos anticorpos anormais associados ao LES ⁽¹⁷⁹⁾.

A proteína C reativa é um componente sérico que se liga ao polissacarídeo C do pneumococo. Ela ativa o complemento, inibe a produção de citocina e gera células T supressoras. Está pouco elevada em aproximadamente 56% dos pacientes com LES e sua correlação com a atividade clínica da doença é baixa. Quando seus valores são muito elevados, as probabilidades de infecção são maiores. Assim, o teste não tem sensibilidade ou especificidade para avaliar pacientes com LES, porém tem algum valor para descartar infecção ⁽¹⁷⁹⁾.

A hiperglobulinemia é descrita em 30 a 76% dos pacientes com LES. A α_1 -globulina é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado e está elevada em 8

a 17% dos pacientes com LES e associa-se com a presença de proteinúria. Uma outra proteína de fase aguda, a α_1 -glicoproteína ácida mostra-se aumentada em 69 a 90% dos pacientes com LES. Elevações na α_2 -globulina são observadas em 17 a 33% dos pacientes e estão associadas com a atividade da doença e com a proteinúria. Os níveis das β -globulinas estão aumentados em 18% dos pacientes. Uma elevação policlonal das γ -globulinas é observada em 8 a 77% dos pacientes com LES e está associada com a atividade da doença e com a proteinúria ⁽¹⁷⁹⁾.

A ativação *in vivo* do sistema do complemento pelos complexos anti-DNA / antígeno DNA e outros auto-anticorpos é fundamental para o dano tecidual no LES. As exacerbações da doença estão sempre associadas com a hipocomplementemia. Medidas séricas da atividade hemolítica total (usualmente feitas pelo CH_{50}) e das concentrações do C_3 e C_4 são largamente usadas para avaliar a atividade da doença ⁽¹⁸¹⁾.

O método laboratorial mais comumente utilizado para pesquisar anticorpos antinucleares é o FAN, realizado através de imunofluorescência indireta. A escolha do substrato para a realização deste teste é importante, e o ideal é que sejam utilizados fígado ou rim de camundongo ou, ainda, linhagens de células cultivadas (células Hep-2 ou KB). Um teste positivo deve ser titulado para fornecer uma medida semiquantitativa do nível de anticorpos. O resultado positivo do teste associado ao quadro clínico da doença confirma o diagnóstico de LES. Virtualmente todo o paciente lúpico com doença em atividade e não-tratada apresenta o teste positivo ⁽¹⁸²⁾. Nos resultados deste teste diagnóstico, deve também ser considerado o padrão obtido. O FAN padrão periférico sugere anticorpo anti-DNA e, algumas vezes, anti-DNA-histona; o padrão homogêneo sugere anticorpo anti-histona a anti-DNA-histona; o padrão salpicado sugere anticorpos contra o grande grupo de proteínas não-histonas; os padrões nucleolar e centromérico sugerem anticorpos contra estruturas do RNA e centrômero; o padrão misto sugere a presença de mais de uma especificidade participando da reação ⁽⁵⁾.

Os anticorpos anti-DNA são classificados de acordo com sua reação ao DNA nativo ou de dupla hélice (DNA_n) ou ao DNA desnaturado ou de hélice única (DNA_d). A presença de anti-DNA_n deve ser testada rotineiramente para o

diagnóstico de LES, pois ela é altamente característica da doença, sendo raramente vista em outras condições reumáticas, incluindo o LES induzido por drogas. Em contraste, o anti-DNAs, embora prevalente no LES, é encontrado em muitas outras condições reumáticas e não-reumáticas. As quatro técnicas comumente disponíveis em laboratórios clínicos para pesquisar anticorpos anti-DNA são: radioimunoensaio utilizando a técnica de Farr; radioimunoensaio adotando a técnica de captação em filtro; método de imunoabsorção enzimática (ELISA); método de imunofluorescência indireta, empregando como substrato *Crithidia luciliae*. Estes quatro métodos forneceram resultados comparáveis quando testados em pacientes individuais, e podendo qualquer um deles, portanto, ser utilizado na avaliação de pacientes lúpicos ⁽¹⁸³⁾.

O fenômeno células LE identificou o primeiro auto-anticorpo reconhecido nos pacientes com LES. As células LE resultam da ação de anticorpos contra o núcleo, sendo o principal antígeno conhecido o complexo DNA histona. Os núcleos alterados são, então, ingeridos por células fagocitárias. A pesquisa de células LE tem sido substituída na prática clínica pelos testes de fluorescência para pesquisa de anticorpos antinucleares, por requerer uma técnica muito trabalhosa e exigir um técnico treinado para a leitura de sua citologia ⁽¹⁸³⁾.

5.1.6- Ética

É pertinente, do ponto de vista ético, discutir a respeito das doses de radiação absorvidas pelo paciente durante a realização da técnica diagnóstica em estudo. Isto se torna tanto mais importante quando se observa que uma das razões aventadas para o interesse crescente por ela é a facilidade de repetições das medidas com a conseqüente possibilidade de monitorização seriada das alterações da permeabilidade epitelial pulmonar ⁽¹⁴⁵⁾.

A estimativa das doses de radiação absorvidas durante a cintilografia inalatória com o ^{99m}Tc-DTPA foram estudadas por Atkins *et alii* (MIRD Dose Estimate Report No 16, 1992) ⁽¹⁸⁴⁾. Quando o ^{99m}Tc-DTPA é administrado como um aerossol, através de um fluxo de 8-9 l/min de ar comprimido ou oxigênio, em um nebulizador contendo 1-3 ml do radiofármaco, 37 MBq atingem o alvéolo pulmonar durante os três minutos de nebulização e as estimativas das doses pulmonar e corporal

total absorvidas são, respectivamente, 0,022 e 0,0016 mGy/MBq, isto é, respectivamente 0,814 e 0,0592 mGy, na posição supina.

Estes dados podem ser comparados com os publicados pela Organização Pan-Americana da Saúde (Caderno Técnico Número 3) ⁽¹⁸⁵⁾ sobre as doses médias de radiação absorvida durante um exame radiológico do tórax, calculado para o indivíduo adulto: dose média absorvida pulmonar de 0,20 mGy e dose corporal total de 0,058 mGy. Esta mesma publicação salienta que as doses de exposição de um mesmo exame radiológico variam entre diferentes países e instituições, dependendo da técnica diagnóstica e do aparelho utilizados, como é demonstrado pelos dados de exames radiodiagnósticos do tórax obtidos na Suécia (1978), onde a dose média de radiação absorvida pulmonar foi de 1,20 mGy, e na Polónia (1980), onde a dose média pulmonar foi de 1,8 mGy ⁽¹⁸⁵⁾.

A comparação destes dados mostra que a dose estimada de radiação absorvida pulmonar e corporal total da técnica cintilográfica inalatória em estudo equivale aproximadamente à de um exame radiológico convencional do tórax.

5.1.7- Análise Estatística

O modelo estatístico é estabelecido após determinar a natureza da população em estudo e o modo de amostragem. Associados a cada teste estatístico temos um modelo e as condições de mensuração. O teste é válido sob certas condições, que são especificadas precisamente pelo modelo e pelo nível de escala de mensuração. Por vezes, é possível verificar se as condições de determinado modelo estatístico são realmente satisfeitas, mas a maior parte das vezes é necessário admitir que elas o sejam. Assim, as condições do modelo estatístico de um teste são frequentemente chamados de “suposições” do teste ⁽¹⁸⁶⁾.

Quanto mais fracas forem as suposições que definem um dado modelo, menos qualificações precisaremos impor à decisão a que tivermos chegado pelo teste estatístico associado àquele modelo, isto é, mais gerais serão as conclusões ⁽¹⁸⁶⁾.

Os testes de maior poder são precisamente aqueles que comportam as suposições mais fortes ou mais amplas. Os teste paramétricos comportam uma série de suposições fortes a que o seu emprego deve subordinar-se ⁽¹⁸⁶⁾.

As condições que devem ser satisfeitas para o adequado emprego dos teste paramétricos são listadas a seguir ⁽¹⁸⁶⁾:

a) as observações devem ser independentes;

b) as observações devem ser extraídas de populações com distribuição normal;

c) as populações devem ter as mesmas variâncias ou, em casos especiais, deve haver uma relação conhecida entre as variâncias;

d) no caso da análise de variância, exige-se ainda outra condição: as médias dessas populações normais e homocedásticas devem ser combinações lineares de efeitos devidos a colunas e/ou linhas, isto é, os efeitos devem ser aditivos.

Quando tivermos certeza de que tais condições são satisfeitas pelos dados de análise, então escolheremos um teste estatístico paramétrico para analisar os dados, alcançando-se, assim, a escolha ótima ⁽¹⁸⁶⁾.

Quando as suposições básicas do modelo estatístico para um teste não são, de fato, satisfeitas ou quando a mensuração não tem a força necessária, torna-se difícil, senão impossível, dizer qual seja realmente o poder do teste. É mesmo difícil estimar até onde é significativa uma afirmação probabilística sobre a hipótese em questão, quando esta afirmação resulta de uma aplicação inaceitável do teste ⁽¹⁸⁶⁾.

Um teste estatístico não-paramétrico é um teste cujo modelo não especifica condições sobre os parâmetros da população da qual se extraiu a amostra. Há certas suposições básicas associadas à maioria dos testes não-paramétricos: a) que as observações sejam independentes; b) que a variável em estudo tenha continuidade básica. Estas suposições são em menor número e mais fracas do que as associadas aos teste paramétricos ⁽¹⁸⁶⁾.

Entre as principais vantagens para o emprego dos testes estatísticos não-paramétricos incluem-se as de ⁽¹⁸⁶⁾:



a) serem considerados de “distribuição livre”, pois, ao aplicá-los, não é necessário fazer suposições sobre a distribuição da população da qual tenham sido extraídos os dados para análise;

b) poderem ser aplicados a dados que não sejam exatos do ponto de vista numérico, mas que se disponham simplesmente em “postos” ou números de ordem;

c) poderem ser utilizados no tratamento de dados simplesmente classificativos, isto é, mensurados em escala nominal;

d) apresentarem aplicabilidade a pequenas amostras, característica útil para análise de amostras pequenas por sua própria natureza;

e) serem fáceis de aprender e de aplicar;

f) alguns deles poderem ser usados no tratamento de amostras constituídas de observações de várias populações diferentes.

A principal desvantagem descrita para os testes não-paramétricos é que, quando todas as suposições associadas ao seu modelo são satisfeitas pelos dados e as mensurações têm o nível requerido, o seu emprego representa um desperdício de dados. Neste caso, o poder de eficiência dos testes paramétricos será maior⁽¹⁸⁶⁾.

No presente estudo, duas suposições básicas principais determinaram a escolha de testes não-paramétricos para a análise das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA: as variáveis em estudo não apresentaram distribuição amostral normal; as populações em estudo não apresentaram homocedasticidade. Uma terceira suposição a ser considerada é o fato de compararmos dados de amostras de diferentes populações (indivíduos normais e indivíduos doentes com LES), situação em que os testes não-paramétricos acarretam em vantagens no tratamento estatístico.

5.2- Discussão sobre os Resultados

5.2.1- Análise das Características Gerais dos Grupos em Estudo e dos Possíveis Fatores de Interferência nos Resultados das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

Os resultados da análise das características gerais evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em estudo para as variáveis sexo ($p=0,001$), idade ($p<0,001$), peso ($p=0,01$) e altura ($p<0,001$).

Esta diferença decorreu do fato de que os grupos foram constituídos de forma totalmente aleatória, já que os indivíduos estudados foram selecionados consecutivamente, à medida que se apresentavam como voluntários e preenchiam os critérios de inclusão para o estudo. Não houve a intenção de estratificar os pacientes para que os grupos fossem pareados para estas variáveis. Esta postura foi fundamentada em trabalhos prévios que demonstraram que as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA não se correlacionavam com sexo, idade, peso e altura corporal⁽⁸⁶⁾. Assim mesmo, incluímos estas variáveis para que, na análise subsequente dos possíveis fatores de interferência sobre as taxas de depuração pulmonar, fosse demonstrado qual a sua influência sobre os resultados do presente estudo.

Na análise subsequente dos possíveis fatores de interferência, não foi observado efeito estatisticamente significativo das variáveis sexo, idade, peso e altura sobre os resultados das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA. Estes achados estão de acordo com os resultados dos trabalhos previamente citados e tornam sem importância metodológica a diferença observada entre os 3 grupos em estudo para as referidas variáveis.

Ocorreu ainda, na comparação entre grupos, diferença estatisticamente significativa para o fumo ($p=0,009$). No Grupo 1, três pacientes (10%) foram fumantes; no Grupo 2, sete pacientes (35%) foram fumantes; e, no Grupo 3, doze pacientes (46%) foram fumantes. Novamente salientamos que não houve tentativa de estratificar a amostra de acordo com esta variável e que os indivíduos foram incluídos de forma consecutiva. Talvez o fato de o Grupo 1 ter sido selecionado a partir de funcionários e estudantes do HCPA, teoricamente uma população mais esclarecida

sobre os efeitos adversos do fumo, possa ter contribuído para a menor frequência de tabagismo. Apesar das diferenças observadas entre grupos para a variável fumo, acreditamos que o presente trabalho foi metodologicamente protegido contra a possível interferência desta variável ao se incluir como critério de seleção a abstinência tabágica nos 30 dias precedentes à inclusão no estudo, conforme previamente discutido. Este argumento é fortalecido quando observamos que, na análise entre as taxas de depuração para os fumantes e nunca-fumantes, controlada pelo grupo, não houve diferença estatisticamente significativa e, ainda mais importante, as correlações das variáveis tempo de interrupção do tabagismo e índice anos.carteira com as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA também não foram estatisticamente significantes.

Dentro da análise da possível interferência do uso medicamentoso nas taxas de depuração pulmonar não ocorreu associação estatisticamente significativa entre os principais grupos medicamentosos e as referidas taxas. A importância desta análise reside no fato de que alguns dos medicamentos empregados nesta situação clínica apresentam potencial toxicidade pulmonar, podendo eles mesmos alterar a permeabilidade epitelial pulmonar e interferir nos resultados obtidos. Ainda se poderia cogitar de o medicamento empregado poderia servir de marcador para uma situação clínica secundária que também afetasse a permeabilidade epitelial pulmonar, como ocorre com o uso de antibióticos nas infecções bacterianas inespecíficas. Acreditamos que esta análise, embora realizada com grupos restritos de medicamentos e sem individualizá-los, forneceu razoável controle sobre este possível fator de interferência.

Ainda na análise dos possíveis fatores de interferência, não se observou correlação estatisticamente significativa entre o tempo de diagnóstico do LES e as taxas de depuração pulmonar. Esta análise é justificada pela hipótese de que o maior tempo de doença imunológica poderia acarretar um maior dano pulmonar, através da prolongada deposição de imunocomplexos, alterando progressivamente a permeabilidade epitelial pulmonar. O resultado desta análise, juntamente com a demonstração de que a taxa de depuração está aumentada no grupo de lúpicos com doença em atividade, vem corroborar o papel desta técnica diagnóstica na fase aguda das alveolites.

5.2.2- Análise das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA Comparando os Grupos em Estudo

Os resultados do presente estudo indicam que a permeabilidade epitelial pulmonar, medida através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, está aumentada nos pacientes portadores de LES com doença em atividade. Isto é demonstrado na análise estatística das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA entre os três grupos em estudo, que mostrou diferença estatisticamente significativa para as taxas do pulmão esquerdo ($p=0,006$), pulmão direito ($p=0,01$) e média dos dois pulmões ($p=0,005$). A depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA foi maior no grupo de pacientes lúpicos com atividade da doença, isto é, neste grupo os valores médios de $T_{1/2}$ foram menores e os valores médios de k foram maiores que os do grupo controle, denotando alteração na permeabilidade epitelial pulmonar. Não houve diferença estatisticamente significativa para a depuração pulmonar entre o grupo de pacientes lúpicos sem atividade da doença e o grupo controle da técnica diagnóstica.

Para comparar a frequência de alterações nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA entre os dois grupos de pacientes lúpicos, utilizou-se como ponto de corte da normalidade o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a média amostral (expressa em $T_{1/2}$) do grupo controle. Este expediente permitiu demonstrar com clareza que a percentagem de exames alterados foi maior no grupo de pacientes com atividade da doença. No Grupo 2, apenas 2 (10 %) pacientes apresentaram as taxas dos pulmões esquerdo, direito e média pulmonar alteradas; no Grupo 3, 10 pacientes (38,5 %) apresentaram as taxas do pulmão esquerdo alteradas, enquanto 11 pacientes (42,3 %) apresentaram as taxas do pulmão direito e média pulmonar alteradas.

A comparação das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, considerando apenas os pacientes sem lesão parenquimatosa pulmonar e sem pneumopatia crônica prévia, mostrou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em estudo que seguiu o mesmo padrão da análise da amostra global. Esta forma de análise forneceu duas contribuições de razoável importância. Primeiro, estes resultados vieram embasar a idéia de que as alterações da permeabilidade epitelial pulmonar são mais precoces que as alterações ao exame radiológico convencional do

tórax. Segundo, esta análise, ao selecionar indivíduos sem lesão parenquimatosa pulmonar e sem pneumopatia crônica previamente definida, reduziu a possibilidade da interferência do envolvimento pulmonar por causas que não o LES, fortalecendo a hipótese de que o principal responsável pelas alterações observadas na permeabilidade epitelial pulmonar é a atividade imunológica do LES.

Embora os valores médios das taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, expressas em $T_{1/2}$, dos pacientes com LES em atividade da doença tenham sido menores que os dos pacientes com LES sem atividade da doença, a diferença entre os dois grupos não atingiu significância estatística quando analisada pelo teste da diferença mínima significativa, tanto na análise global dos casos como na análise do subgrupo de pacientes sem lesão parenquimatosa pulmonar e sem pneumopatia crônica. Mesmo na análise utilizando como ponto de corte da normalidade para as taxas de depuração o limite inferior do intervalo de confiança de 95 % da média amostral do grupo controle, a diferença entre os dois grupos de pacientes lúpicos só atingiu significância estatística para o pulmão direito e para a média pulmonar ($p=0,04$), ficando com significância limítrofe para o pulmão esquerdo ($p=0,06$). Este achado muito provavelmente poderia refletir a necessidade de aumentar o tamanho da amostra, o que não foi possível nas contingências do presente estudo.

5.2.3- Comparações entre Grupos e Associações das Taxas de Depuração Pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA com as Demais Variáveis

No presente estudo, a análise das avaliações clínicas e funcionais pulmonares evidenciou, na comparação entre os dois grupos de pacientes com LES, diferença estatisticamente significativa para a frequência de sintomas respiratórios ($p=0,003$), dispnéia ($p=0,03$) e tosse ($p=0,03$) e para os valores da CVF ($p=0,003$), VEF_1 ($p=0,001$) e FMEF ($p=0,009$). Os pacientes com LES em atividade apresentaram maior frequência de sintomas respiratórios e valores inferiores nos testes de função pulmonar. Estes achados merecem ser destacados, pois a literatura registra vários trabalhos em que anormalidades funcionais pulmonares não se correlacionam com medidas de atividade lúpica ^(22,23,24). A peculiaridade de nosso estudo é que a medida da atividade da doença é feita através de uma escala de critérios e não através de uma medida isolada.

Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração e o sintoma tosse ($p < 0,05$), porém não com o sintoma dispnéia. Uma explicação possível para este achado é que, no LES, a dispnéia pode ser causada não só pelo envolvimento pulmonar, mas também pela disfunção diafragmática, a qual pode ocorrer mesmo na ausência de lesão pulmonar, situação em que a permeabilidade epitelial pulmonar não se altera. Por outro lado, a tosse refletiria mais especificamente a injúria pulmonar, associando-se às alterações da permeabilidade epitelial pulmonar.

Com relação aos testes de função pulmonar, o único a apresentar correlação estatisticamente significativa com as taxas de depuração pulmonar foi a PaCO_2 ($p < 0,05$).

Com relação aos achados radiológicos do tórax, embora se tenha observado maior frequência de alterações no Grupo 3 do que no Grupo 2, este achado não teve significância estatística. Também não houve associação estatisticamente significativa entre os achados radiológicos e as taxas de depuração pulmonar. A falta de associação entre os achados radiológicos do tórax e as taxas de depuração pulmonar pode decorrer de dois fatores: as alterações da permeabilidade epitelial pulmonar são mais sensíveis para o diagnóstico da alveolite, podendo ocorrer na vigência de exame radiológico normal⁽⁷⁴⁾; a alveolite nas doenças do colágeno pode ser cíclica e os achados encontrados por ocasião da avaliação transversal de um exame radiológico podem não representar necessariamente doença em atividade⁽⁷¹⁾.

Na comparação entre os dois grupos de pacientes lúpicos, observou-se diferença estatisticamente significativa para o anti-DNA ($p = 0,01$), α_1 -glicoproteína ácida ($p = 0,02$) e β -globulina ($p = 0,004$). Houve associação estatisticamente significativa entre o CH_{100} e as taxas de depuração do pulmão esquerdo ($p = 0,03$) e pulmonar média ($p = 0,04$), mas não para a do pulmão direito ($p = 0,08$). Estudos têm fundamentado o conceito de que o dano alveolar no LES é mediado pela deposição de imunocomplexos^(10,181,187). Tem sido observada uma associação inversa entre níveis de complemento e imunocomplexos medidos por diferentes métodos. Assim, os níveis de complemento constituem-se em uma maneira indireta de medir a presença de imunocomplexos⁽¹⁸⁷⁾. A correlação estatística entre as taxas de depuração do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA e os níveis séricos de CH_{100} pode ser uma evidência favorável à hipótese de

que as alterações demonstradas na permeabilidade epitelial pulmonar são decorrentes do envolvimento pulmonar pelo LES.

5.2.4- A Análise Global dos Resultados e o seu Significado Clínico

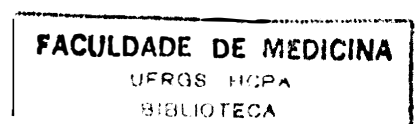
Os resultados obtidos no presente estudo indicam que a depuração pulmonar do radioaerossol do ^{99m}Tc -DTPA encontra-se aumentada no LES com doença em atividade, refletindo a lesão epitelial pulmonar relacionada à atividade imunológica da doença.

Embora se tenha estabelecido associação entre as alterações da permeabilidade epitelial pulmonar (medida através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA) e atividade lúpica sistêmica (avaliada pelos critérios de Urowitz *et alii*), os achados encontrados não permitiram concluir sobre a utilidade clínica desta técnica na doença em questão. Isto decorreu principalmente das características do delineamento empregado que, na impossibilidade de utilizar o padrão diagnóstico ideal, utilizou a atividade sistêmica da doença como termo de associação. A falta de estudos invasivos que documentassem com exatidão a natureza da lesão pulmonar não permitiu determinar as propriedades do teste que seriam obtidas se, na comparação com o padrão apropriado, fossem respondidas as quatro caselas da relação entre o resultado do teste (alterado ou normal) e a ocorrência da doença (presente ou ausente) ⁽¹⁵⁶⁾.

Podemos apenas fazer inferências a respeito do papel desta técnica no LES. Primeiramente, deve-se considerá-la no diagnóstico precoce da lesão pulmonar decorrente da atividade imunológica do LES, em especial quando as alterações radiológicas não estão ainda presentes de forma inequívoca. Também a facilidade de repetições de suas medidas possibilitaria a monitorização seriada das alterações da permeabilidade epitelial pulmonar ao longo da doença e, principalmente, em resposta ao seu tratamento específico. Ainda, é possível que um teste alterado tenha implicações prognósticas no desfecho da doença, à semelhança do que ocorre na alveolite fibrosante idiopática ⁽⁹⁶⁾. Por fim, um exame com aumento bilateral da depuração pulmonar poderia restringir as possibilidades diagnósticas às doenças que

agridem difusamente a membrana alveolocapilar e afastar a possibilidade de edema pulmonar cardiogênico.

Desta forma, a principal contribuição de nossas evidências é mostrar que a depuração pulmonar do radioaerossol do ^{99m}Tc -DTPA pode ter papel diagnóstico no LES, fornecendo subsídios éticos e científicos de que investigações adicionais são pertinentes no esclarecimento desta questão.



6- CONCLUSÕES

O estudo da depuração pulmonar do radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA no lúpus eritematoso sistêmico, realizado no período de julho de 1993 a outubro de 1995, utilizando uma amostra de 46 pacientes lúpicos atendidos pelo Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e uma amostra de 30 indivíduos normais selecionados a partir de estudantes e funcionários deste Hospital, permitiu que se estabelecessem as conclusões a seguir enumeradas.

1) A depuração pulmonar do radioaerossol do ^{99m}Tc -DTPA encontra-se aumentada nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com doença em atividade. Esta conclusão deriva das constatações abaixo relacionadas.

- Houve uma associação estatisticamente significativa entre as alterações na depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA e a atividade lúpica. Esta associação foi demonstrada através da comparação das taxas de depuração do ^{99m}Tc -DTPA entre os três grupos estudados: indivíduos normais (Grupo 1), pacientes lúpicos sem atividade da doença (Grupo 2) e pacientes lúpicos com atividade doença (Grupo 3). A comparação entre grupos mostrou diferença estatisticamente significativa para o pulmão esquerdo ($p=0,006$), para o pulmão direito ($p=0,01$) e para a média dos 2 pulmões ($p=0,005$). Esta diferença permaneceu estatisticamente significativa mesmo quando considerado o subgrupo de pacientes sem lesão parenquimatosa pulmonar evidenciada ao raio x de tórax e sem pneumopatia crônica previamente definida. Nas duas formas de análise, os valores do $T_{1/2}$ foram significativamente menores para o Grupo 3 do que para o Grupo 1 ($p<0,05$).
- A frequência de alterações nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA foi maior nos pacientes lúpicos com atividade da doença (Grupo 3) do que nos pacientes lúpicos sem atividade da doença (Grupo 2). Esta diferença entre grupos atingiu significância estatística para as taxas do pulmão direito ($p=0,04$) e média dos dois pulmões ($p=0,04$), mas não para as taxas do pulmão esquerdo ($p=0,06$). As frequências observadas foram: para as taxas do pulmão esquerdo, Grupo 2 com 10 % e Grupo 3 com 38,5 %; para

as taxas do pulmão direito, Grupo 2 com 10 % e Grupo 3 com 42,3 %; para a média das taxas dos 2 pulmões, Grupo 2 com 10 % e Grupo 3 com 42,3 %.

2) A frequência de alterações nas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA observada na amostra global dos pacientes com LES foi de 26,09 % para o pulmão esquerdo, de 28,26% para o pulmão direito e de 28,26% para a média dos dois pulmões.

3) Houve associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração do ^{99m}Tc -DTPA do pulmão esquerdo ($p=0,02$), direito ($p=0,02$) e média dos dois pulmões ($p=0,02$) e a frequência do sintoma tosse. Não houve associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração e a frequência dos sintomas respiratórios em geral nem do sintoma dispnéia.

4) Ocorreu associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração do ^{99m}Tc -DTPA do pulmão esquerdo ($p=0,01$), direito ($p=0,04$) e média dos dois pulmões ($p=0,02$) e a PaCO_2 . Não houve associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração e os demais testes de função pulmonar (CVF, VEF_1 , CEF_1 , FMEF, PaO_2 e G(A-a)O_2).

5) Não se verificou associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração do ^{99m}Tc -DTPA e as alterações radiológicas do tórax.

6) Observou-se associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração do ^{99m}Tc -DTPA do pulmão esquerdo ($p=0,03$) e média dos dois pulmões ($p=0,04$), mas não do pulmão direito ($p>0,05$), e o CH_{100} . Não houve associação estatisticamente significativa entre as taxas de depuração e os demais indicadores estudados (C_3 , C_4 , α_1 -glicoproteína ácida, α_1 -globulina, α_2 -globulina, β -globulina, γ -globulina, VSG, FAN, padrão do FAN, proteína C reativa, anti-DNA e células LE).

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.Referências Bibliográficas

- 1) Steinberg AD. Systemic lupus erythematosus. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC, eds, Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1522-1530.
- 2) Kalunian KC. Definition, classification, and activity indices. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, Dubois' Lupus Erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 58-63.
- 3) Schur PH. Clinical features of SLE. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds, Textbook of Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1017-1042.
- 4) Pisetsky DS. Systemic lupus erythematosus. Med Clin North Am 70:337-353, 1986.
- 5) Brenol JCT. Frequência dos auto-anticorpos antinucleares e suas associações com manifestações clínico-laboratoriais, numa população de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Rio Grande do Sul. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1992.
- 6) Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 21:643-648, 1971.
- 7) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1982.
- 8) Liang MH, Meenan RF, Cathcart ES, Schur PH. A screening strategy for population studies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 23:153-157, 1980.
- 9) Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 25:159-193, 1994.
- 10) Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. Clin Chest Med 10:677-722, 1989.

- 11) Turner-Stokes L, Turner-Warwick MT. Intrathoracic manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis* 8:229-242, 1982.
- 12) Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 119:471-503, 1979.
- 13) Carette S. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 14:135-147, 1988.
- 14) Grigor R, Edmonds J, Lewkonja R, Bresnihan B, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 37:121-128, 1978.
- 15) Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 50:85-95, 1971.
- 16) Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 72:113-124, 1993.
- 17) Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 71:791-798, 1981.
- 18) Quismorio, FP Jr. Pulmonary manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, *Dubois' Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 343-355.
- 19) Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. *Chest* 88:129-135, 1985.
- 20) Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, et al. Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 94:312-315, 1988.

- 21) Eichacker PQ, Pinsker K, Epstein A, Schiffenbauer J, Grayzel A. Serial pulmonary function testing in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 94:129-132, 1988.
- 22) Silberstein SL, Barland P, Grayzel AI, Koerner SK. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence classification and correlation with other organ involvement. *J Rheumatol* 7:187-195, 1980.
- 23) Evans SA, Hopkinson ND, Kinnear WJM, et al. Respiratory disease in systemic lupus erythematosus: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens. *Thorax* 47:957-960, 1992.
- 24) Gibson GJ, Edmonds JP, Hughes GRV. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 63:926-932, 1977.
- 25) Martens J, Demedts M, Vanmeenen MT, Dequeker J. Respiratory muscle dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Chest* 84:170-175, 1983.
- 26) Light RW. Pleural disease due to collagen vascular diseases. In: Light RW, ed, *Pleural Diseases*. Third ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:208-218.
- 27) Pertschuk LP, Moccia LF, Rosen Y, et al. Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus. Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 68:553-557, 1977.
- 28) Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine* 54:397-409, 1974.
- 29) Levin DC. Proper interpretation of pulmonary roentgen changes in systemic lupus erythematosus. *Am J Roentgnol Rad Therapy & Nuclear Med* 111:510-517, 1971.
- 30) Miller LR, Greenberg D, McLarty JW. Lupus lung. *Chest* 88:265-269, 1985.
- 31) Eisenberg H, Buboiss EL, Sherwin RP, Balchum OJ. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 79:37-45, 1973.

- 32) Cook DJ, Fitzgerald JM, Guyatt GH, Walter S. Evaluation of the protected brush catheter and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *J Intensive Care Med* 6:196-205, 1991.
- 33) Niederman MS. Diagnosing nosocomial pneumonia: to brush or not to brush. *J Intensive Care Med* 6:151-152, 1991.
- 34) Leatherman JW. Immune alveolar hemorrhage. *Chest* 91:891-897, 1987.
- 35) Gross TJ, Chavis AD, Lynch JP III. Noninfectious pulmonary diseases masquerading as community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 12:363-393, 1991.
- 36) Orens JB, Sitrin RG, Lynch JP III. The approach to nonresolving pneumonia. *Med Clin North Am* 78:1143-1172, 1994.
- 37) Soriano RZ. Acute alveolar haemorrhage in lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 83:836-837, 1975.
- 38) Marino CT, Pertschuk LP. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 141: 201-203, 1981.
- 39) Millman RP, Cohen TB, Levinson AI, Kelley MA, Sachs ML. Systemic lupus erythematosus complicated by acute pulmonary hemorrhage: recovery following plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Rheumatol* 8:1021-1023, 1981.
- 40) Desnoyers MR, Bernstein S, Cooper AG, Kopelman RI. Pulmonary hemorrhage in lupus erythematosus without evidence of an immunologic cause. *Arch Intern Med* 144:1398-1400, 1984.
- 41) Bonnotte B, Chantereau MJ, Lorcerie B, et al. Hémorragies intra-alvéolaires au cours des maladies systémiques. *Presse Med* 21:839-43, 1992.
- 42) Hsu BY, Edwards DK III, Trambert MA. Pulmonary hemorrhage complicating systemic lupus erythematosus: role of MR imaging in diagnosis. *AJR* 158:519-520. 1992.

- 43) Fukuda M, Kamiyama Y, Kawahara K, et al. The favourable effect of cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of massive pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr* 153:167-170, 1994.
- 44) Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arth Rheum* 24:114-123, 1994.
- 45) Crystal RG. Interstitial lung disease. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds, *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:396-409.
- 46) Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 122:940-950, 1995.
- 47) Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arth Rheum* 20:48-56, 1990.
- 48) King TE Jr. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med* 14:607-610, 1993.
- 49) Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 14:611-622, 1993.
- 50) Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, FitzGerald JM. Cryptogenic organizing pneumonia: a report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 74:201-211, 1995.
- 51) Gammon RB, Bridges TA, Al-Nezir H, Alexander CB, Kennedy JI Jr. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Chest* 102:1171-1174, 1992.
- 52) Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med* 14:655-666, 1993.
- 53) Lynch DA. Imaging of small airways diseases. *Clin Chest Med* 14:623-634, 1993.

- 54) Forns X, Font J, Montserrat JM, Ingelmo M. Alteración funcional del diafragma en el “pulmón pequeño” del lupus eritematoso sistémico. Rev Clin Esp 193:176-178, 1993.
- 55) Hoffbrand BI, Beck ER. “Unexplained” dyspnoea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus . Br Med J 15:1273-1277, 1965.
- 56) Walz-Leblanc BAE, Urowitz MB, Gladman DD, Hanly PJ. The “shrinking lung syndrome” in systemic lupus erythematosus - improvement with corticosteroid therapy. J Rheumatol 19:1970-1972, 1992.
- 57) Schwartzberg M, Lieberman DH, Getzoff B, Ehrlich E. Systemic lupus erythematosus and pulmonary vascular hypertension. Arch Intern Med 144:605-607, 1984.
- 58) Anderson NE, Ali MR. The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism, and fatal pulmonary hypertension. Ann Rheum Dis 43:760-763, 1984.
- 59) Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serologic features. Medicine 68:366-374, 1989.
- 60) Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine 68: 353-365, 1989.
- 61) Bick RL, Baker WF Jr. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. Clin North Am 78: 667-684, 1994.
- 62) Macik BG, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. Clin Chest Med 16:375-387, 1995.
- 63) Asherson RA, Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false-positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, Dubois’ Lupus Erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:233-245.

- 64) Feinstein DI, Francis RB. The lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, Dubois' Lupus Erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:246-253.
- 65) Senior RM. Pulmonary embolism. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds, Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:421-429.
- 66) Stein PD, Saltzman HA. Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Past, present, and future. Clin Chest Med 16:229-233, 1995.
- 67) Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 114:941-947, 1991.
- 68) Freter S, Davidman M, Bercovitch DD, Brisson M. Acute pulmonary edema as the initial hospital presentation of systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 154:453-456, 1994.
- 69) Huang CT, Lyons HA. Comparison of pulmonary function in patients with lupus systemic lupus erythematosus, scleroderma, and rheumatoid arthritis. Am Rev Respir Dis 93:865-875, 1966.
- 70) Epler RG, McCloud Tc, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. N Engl J Med 298:934-939, 1978.
- 71) Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, et al. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. Am Rev Respir Dis 133:574-580, 1986.
- 72) Greene NB, Solinger AM, Baughman RP. Patients with collagen vascular disease and dyspnea. The value of gallium scanning and bronchoalveolar lavage in predicting response to steroid therapy and clinical outcome. Chest 91:698-703, 1987.

- 73) Lin RY. Severe spirometric defects in systemic lupus erythematosus. A possible role for bronchoalveolar lavage and gallium scanning. *Clin Rheumatol* 6:276-281, 1987.
- 74) Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and ^{99m}Tc-DTPA clearance. *Respir Med* 83:403-414, 1989.
- 75) Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 42:1-10, 1987.
- 76) Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leaky lungs. *Br J Anaesth* 54:705-721, 1982.
- 77) Jones JG. Mechanisms and measurement of injury to the alveolar-capillary barrier. *International Anest Clin* 22:131-148, 1984.
- 78) Effros RM., Mason GR. Measurements of pulmonary epithelial permeability *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 127:S59-S65, 1983.
- 79) O'Brodovich H, Coates G. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA: a noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung* 165:1-16, 1987.
- 80) Groth S. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bulletin*, 38:189-203, 1991.
- 81) Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler JM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-capillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 115:156, 1977.
- 82) Coates G, O'Brodovich H. Measurement of pulmonary epithelial permeability with ^{99m}Tc-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 16:275-284, 1986.
- 83) Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, et al. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 121:105-117, 1980.

- 84) Bennett WD, Ilowite JS. Dual pathway clearance of ^{99m}Tc -DTPA from the bronchial mucosa. *Am Rev Respir Dis* 139:1132-1138, 1989.
- 85) Coates G, O'Brodovich HM. The contribution of lymphatic drainage to the clearance of inhaled ^{99m}Tc -DTPA from the lungs. *Clin Invest Med* 9:15-20, 1986.
- 86) Groth S, Hermansen F, Rossing N. Pulmonary permeability in never-smokers between 21 and 67 yr of age. *J Appl Physiol* 67:422-428, 1989.
- 87) Herve PA, Silbert D, Mensch J, et al. Increased lung clearance of ^{99m}Tc DTPA in allograft lung rejection. *Am Rev Respir Dis* 144:1333-1336, 1991.
- 88) Jacobs MP, Baughman RP, Hughes J, Fernandez-Ulloa M. Radioaerosol lung clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 131:687-689, 1985.
- 89) Smith JR, Hyde RW, Waldman DL, et al. Effect of pattern of aerosol inhalation on clearance of technetium-99m-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid from the lungs of normal humans. *Am Rev Respir Dis* 145:1109-1116, 1992.
- 90) Marks JD, Luce JM, Lazar NM, et al. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 59:1242-1248, 1985.
- 91) Marroni BJ, Araújo H, Ludwig E, Rigatto M. Depuração alvéolo-capilar com Tc-DTPA: valores normais. 11^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil, 1989.
- 92) Nery LE, Sandoval PRM, Jardim JRB, Bagatin E, Alonso G. The effects of smoking and silica exposure on pulmonary epithelial permeability: a radioaerosol study with ^{99m}Tc -DTPA. *Brazilian J Med Biol Res* 21:223-232, 1988.
- 93) Krauthammer M, Rinderknecht JF, Taplin GV, et al. Enhanced diffusion of small solutes across the pulmonary epithelium in pulmonary fibrosis. *Chest* 72:403, 1977.

- 94) Konietzko N, Liedtke M, Maek R. Increased permeability in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis: an index for activity of disease? *Prax Klin Pneumol* 41:15-18, 1987.
- 95) Pantin CF, Valind SO, Sweatman M, et al. Measures of the inflammatory response in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 138:1234-1241, 1988.
- 96) Wells AU, Hansell DM, Harrison NK, et al. Clearance of inhaled ^{99m}Tc -DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 6:797-802, 1993.
- 97) Sootaek U, Lee SM, Kim HT, et al. The clearance rate of alveolar epithelium using ^{99m}Tc -DTPA in patients with diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 106:161-165, 1994.
- 98) Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP, Elam D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 34:63-67, 1979.
- 99) Falcini F, Pignone A, Mattucci-Cerinic M, et al. Clinical utility of non invasive methods in the evaluation of scleroderma lung in pediatric age. *Scand J Rheumatol* 21:82-84, 1992.
- 100) Dusser DJ, Collignon MA, Stanislas-Leguern G, et al. Respiratory clearance of ^{99m}Tc -DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 134:493-497, 1986.
- 101) Dusser D, Mordelet-Dambrine M, Collignon MA, et al. Assessment of respiratory epithelial permeability by bronchoalveolar lavage and aerosolized ^{99m}Tc -DTPA in patients with sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 33-40, 1987.
- 102) Thunberg S, Larsson K, Eklund A, Blaschke E. ^{99m}Tc -DTPA clearance measured by a dual head gamma camera in healthy subjects and patients with sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 15:71-77, 1989.

- 103) Chinet T, Dusser D, Labrune S, et al. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Resp Dis*, 141:445-449, 1990.
- 104) Bradvik I, Wollmer P, Evander E, et al. Difference kinetics of lung clearance of technetium-99m labelled diethylene triamine penta-acetic acid in patients with sarcoidosis and smokers. *Eur J Nucl Med* 21:1218-1222, 1994.
- 105) Jefferies AL, Coates G, O'Brodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 311:1075-1080, 1984.
- 106) Gellert AR, Lewis CA, Langford JA, Tolfree SEJ, Rudd RM. Regional distribution of pulmonary epithelial permeability in normal subjects and patients with asbestosis. *Thorax* 40:734-740, 1985.
- 107) Susskind H, Rom WN. Lung inflammation in coal miners assessed by uptake of ⁶⁷Ga-citrate and clearance of inhaled ^{99m}Tc-labeled diethylenetriamine pentaacetate aerosol. *Am Rev Respir Dis* 146:47-52, 1992.
- 108) Nery LE, Florêncio RT, Sandoval PRM, et al. Additive effects of exposure to silica dust and smoking on pulmonary epithelial permeability: a radioaerosol study with technetium-99m labelled DTPA. *Thorax* 48:264-268, 1993.
- 109) Schmekel B, Wollmer P, Venge P, Linden M, Blom-Bülow B. Transfer of ^{99m}Tc-DTPA and bronchoalveolar lavage findings in patients with asymptomatic extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 45:525-529, 1990.
- 110) Russell S, Vowels M, Van Der Wall H, Murray IPC. ^{99m}Tc-DTPA aerosol lung clearance in the early detection of interstitial pneumonitis in pediatric bone marrow transplant patients. *Transplant Proc* 22:2173-2174, 1990.
- 111) Terra Filho M, Meneguetti JC, Cukier A, et al. Estudo com radioaerossol de DTPA-tecnécio 99m em pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona. Resultados preliminares. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 42:78-81, 1987.

- 112) Terra-Filho M, Vargas FS, Meneguetti JC, et al. Pulmonary clearance of technetium 99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol in patients with amiodarone pneumonitis. *Eur J Nucl Med* 17:334-337, 1990.
- 113) Jones DK, Higenbottam TW. Pneumocystis pneumonia increases the clearance rate of inhaled ^{99m}Tc DTPA from the lung to blood. *Chest* 88:631-632, 1985.
- 114) Picard C, Meignan M, Rosso J, et al. Technetium-99m DTPA aerosol and gallium scanning in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Nucl Med* 12:501-506, 1987.
- 115) Mason GR, Duane GB, Mena I, Effros RM. Accelerated solute clearance in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 135:864-868, 1987.
- 116) O'Doherty MJ, Page CJ, Bradbeer CS, et al. The place of lung ^{99m}Tc DTPA aerosol transfer in the investigation of lung infections in HIV positive patients. *Respir Med* 83:395-401, 1989.
- 117) Ganz WI, Serafini AN. The diagnostic role of nuclear medicine in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Nucl Med* 30:1935-1945, 1989.
- 118) Raffi F, Dutartre H, Peltier P, et al. Les infections pulmonaires chez les patients seropositifs pour le virus de l'immunodeficiency humaine: interet diagnostique de la scintigraphie pulmonaire aux radio-aerosols de DTPA-Tc 99m. *Med Mal Infect* 20:9-14, 1990.
- 119) Robinson DS, Cunningham DA, Dave S, Fleming J, Mitchell DM. Diagnosis value of lung clearance of ^{99m}Tc DTPA compared with other non-invasive investigations in *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Thorax* 46:722-726, 1991.
- 120) Rosso J, Guillon JM, Parrot A, et al. Technetium-99m-DTPA aerosol and gallium-67 scanning in pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *J Nucl Med* 33:81-87, 1992.

- 121) Meignan M, Guillon JM, Denis M, et al. Increased lung epithelial permeability in HIV-infected patients with isolet cytotoxic T-lymphocytic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 141:1241-1248, 1990.
- 122) Royston D, Minty BD, Lockwood G, Jones JG. An index of the permeability factor (K_{ep}) and pulmonary oedema in man. *Br J Anaesth* 55:246P, 1983.
- 123) Mason GR, Effros RM, Uszler JM, Mena I. Small solute clearance from the lungs of patients with cardiogenic and noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 88:327-334, 1985.
- 124) Braude S, Nolop KB, Hughes JMB, Barnes PJ, Royston D. Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 133:1002-1005, 1986.
- 125) Royston D, Braude S, Nolop KB. Failure of aerosolised ^{99m}Tc DTPA clearance to predict outcome in patients with adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 42:494-499, 1987.
- 126) Tennenberg SD, Jacobs MP, Solomkin JS, Ehlers NA, Hurst JM. Increased pulmonary alveolar-capillary permeability in patients at risk for adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 15:289-293, 1987.
- 127) Todisco T, Dottorini M, Rossi F, Baldoncini A, Palumbo R. Pulmonary epithelial permeability in ARDS and cardiogenic oedema. *Eur Respir J* 1:918-922, 1988.
- 128) Barrowcliffe MP, Jones JG. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc -DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth Intens Care* 17:422-432, 1989.
- 129) Hunter DN, Morgan CJ, Evans TW. The use of radionuclide techniques in the assessment of alveolar-capillary membrane permeability on the intensive care unit. *Intensive Care Med* 16:363-371, 1990.

- 130) O'Doherty MJ, Van De Pette JEW, Page CJ, et al. Pulmonary permeability in hematologic malignancies. Effects of the disease and cytotoxic agents. *Cancer* 58:1286-1288, 1986.
- 131) Ugur Ö, Caner B, Balbay MD, et al. Bleomycin lung toxicity detected by technetium-99m diethylene triamine penta-acetic aerosol scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 20:114-118, 1993.
- 132) Jones JG, Lawler P, Crawley JCW, et al. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1:66-68, 1980.
- 133) Minty BD, Jordan C, Jones JG. Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *Br Med J Res Ed* 282:1183-1186, 1981.
- 134) Mason GR, Uszler JM, Effros RM, Reid E. Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *Chest* 83:6-11, 1983.
- 135) Jones JG, Minty BD, Royston D, Royston JP. Carboxyhaemoglobin and pulmonary epithelial permeability in man. *Thorax* 38:129-133, 1983.
- 136) Minty BD, Royston D, Jones JG, Hulands GH. The effect of nicotine on pulmonary epithelial permeability in man. *Chest* 86:72-74, 1984.
- 137) Kennedy SM, Elwood RK, Wiggs BJR, Paré PD, Hogg JC. Increased airway mucosal permeability of smokers. *Am Rev Respir Dis* 129:143-148, 1984.
- 138) Witten ML, Lemen RJ, Quan SF, et al. Acute cigarette smoke exposure increases alveolar permeability in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 132:321-325, 1985.
- 139) Minty BD, Royston D. Cigarette smoke induced changes in rat pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA. A comparison of particulate and gas phases. *Am Rev Respir Dis* 132:1170-1173, 1985.
- 140) Nolop KB, Maxwell DL, Fleming JS, et al. A comparison of ^{99m}Tc-DTPA and ^{113m}In-DTPA aerosol clearances in humans. Effects of smoking, hyperinflation, and *in vitro* oxidation. *Am Rev Respir Dis* 136:1112-1116, 1987.

- 141) Schmekel B, Bos JAH, Khan AR, et al. Integrity of the alveolar-capillary barrier and alveolar surfactant system in smokers. *Thorax* 47:603-608, 1992.
- 142) Huchon GJ, Russel JA, Barritault LG, Lipavsky A, Murray JF. Chronic air-flow limitation does not increase respiratory epithelial permeability assessed by aerosolized solute, but smoking does. *Am Rev Respir Dis* 130:457-460, 1984.
- 143) O'Byrne PM, Dolovich M, Dirks R, Roberts RS, Newhouse MT. Lung epithelial permeability: relation to nonspecific airway responsiveness. *J Appl Physiol* 57:77-84, 1984.
- 144) Groth S, Pedersen M. Pulmonary permeability in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2:64-70 1989.
- 145) Staub NC, Hyde RW, Crandall E. Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respir Dis* 141:1071-1077, 1990.
- 146) Menna Barreto SS, Dalcin PTR, Marroni BJ, Mariano da Rocha P. Avaliação da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA. *J Pneumol* 20:133-140, 1994.
- 147) Theodore J, Starnes VA, Lewiston NJ. Obliterative bronchiolites. *Clin Chest Med* 11:309-321, 1990.
- 148) Urowitz MB, Gladman DD, Tozman ECS, Goldsmith CH. The lupus activity criteria count (LACC). *J Rheumatol* 11:783-787, 1984.
- 149) Coates G, O'Brodovich H. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. *J Nucl Med* 28:903-906, 1987.
- 150) Lorell BH, Braunwald E. Acute Pericarditis. In: Braunwald E, ed, *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:1465-1516.
- 151) Zinkham WH, Conley CL. Some factors influencing the formation of L.E. cells. A method for enhancing L.E. cell production. *Bull J Hopkins Hosp* 98:102-119, 1956.

- 152) Kory RC, Callahan R, Boren HG, Syner JC. The Veterans Administration-Army Cooperative Study of Pulmonary Function: I. clinical spirometry in normal men. *Am J Med* 30:243-258, 1961.
- 153) Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. *Am Rev Respir Dis* 72:783-799, 1955.
- 154) Petrik RR, Lugon L, Rigatto M. Gasometria arterial: técnica, interpretação e aplicações. *R. AMRIGS* 16:273-284, 1972.
- 155) Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 1, de 13 de junho de 1988; Capítulo II - Aspectos Éticos da Pesquisa Em Seres Humanos. *Diário Oficial* 1988; seção I: 10713-10719.
- 156) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica. Bases científicas da conduta médica.* 2a edição revista. Artes Médicas, Porto Alegre, 1991.
- 157) Taylor AE, Gaar KA Jr. Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membranes. *Am J Physiol* 218:1133-1140, 1970.
- 158) Norman ICS, Olver RE, Reynolds EOR, Strang LB. Permeability of lung capillaries and alveoli to non-electrolytes in the foetal lamb. *J Physiol* 219:303-330, 1971.
- 159) Egan EA, Nelson RM, Olver RE. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in adult sheep in vivo. *J Physiol* 260:409-424, 1976.
- 160) Jones JG, Berry M, Hulands GH, Crawley JCW. The time course and degree of change in alveolar-capillary membrane permeability induced by aspiration of hydrochloric acid and hypotonic saline. *Am Rev Respir Dis* 118:1007-1013, 1978.
- 161) Jones JG, Grossman RF, Berry M, et al. Alveolar capillary membrane permeability. *Am Rev Resp Dis* 120:399-410, 1979.

- 162) Huchon GJ, Little JW, Murray JF. Assessment of alveolar-capillary membrane permeability of dogs by aerosolization. *J Appl Physiol Resp Environ Exercise Physiol* 51:955-962, 1981.
- 163) Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Resp Dis* 120:1325-1373, 1979.
- 164) Oberdörster G, Utell MJ, Weber DA, et al. Lung clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 57:589-595, 1984.
- 165) Meignan M, Rosso J, Robert R. Lung epithelial permeability to aerosolized solutes: relation to position. *J Appl Physiol* 62:902-911, 1987.
- 166) Egan EA. Response of alveolar epithelial solute permeability to changes in lung inflation. *J Appl Physiol* 49:1032-1036.
- 167) Nolop KB, Maxwell DL, Royston D, Hughes JMB. Effect of raised thoracic pressure and volume on ^{99m}Tc-DTPA clearance in humans. *J Appl Physiol* 60:1493-1498, 1986.
- 168) O'Brodovich H, Coates G, Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on ^{99m}Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 60:1461-1465, 1986.
- 169) Oberdörster G, Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW, Weber DA. Bronchial and alveolar absorption of inhaled ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Resp Dis* 134:944-950, 1986.
- 170) Cheema MS, Groth S, Marriot C. Binding and diffusion characteristics of ¹⁴C EDTA and ^{99m}Tc-DTPA in respiratory tract mucus glycoprotein from patients with chronic bronchitis. *Thorax* 43:669-673, 1988.
- 171) Rizk NW, Luce JM, Hoeffel JM, Price DC, Murray JF. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol* 56:723-729, 1984.
- 172) Meignan M, Rosso J, Leveau J, et al. Exercise increases the lung clearance of inhaled technetium -99m-DTPA from lungs. *J Nucl Med* 27:274-280, 1986.

- 173) Waldman DL, Weber DA, Oberdörster G, et al. Chemical breakdown of technetium-99m-DTPA during nebulization. *J Nucl Med* 28:378-382, 1987.
- 174) Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 258:927-937, 1988.
- 175) Liang MH, Stern S, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus activity. An operational definition. *Rheum Dis Clin North Am* 14:57-66, 1988.
- 176) Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 31:817-825, 1988.
- 177) Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 32:1107-1118, 1989.
- 178) Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 19:608-611, 1992.
- 179) Wallace DJ. Serum and plasma protein abnormalities and other clinical laboratory determinations in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, *Dubois' Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 457-460.
- 180) Quismorio FP Jr. Clinical application of serologic abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, *Dubois' Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 461-470.
- 181) Schur PH. Complement and systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, *Dubois' Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 120-127.
- 182) Reichlin M, Harley JB. Antinuclear antibodies: an overview. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, *Dubois' Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:188-194.

- 183) Hahn BH, Tsao BP. Antibodies to DNA. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds, Dubois' Lupus Erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 195-201.
- 184) Atkins HL, Weber DA, Susskind H, Thomas SR. MIRD dose estimate report no. 16: radiation absorbed from technetium-99m-diethylenetriaminepentaacetic acid aerosol. J Nucl Med 33:1717-1719, 1992.
- 185) Organizacion Panamericana de la Salud. Proteccion del paciente em radiodiagnostico. Informe del Comité 3 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica, adoptado en mayo de 1982. Cuaderno Técnico No 3, 1987.
- 186) Siegel S. Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento. São Paulo: Editora McGraw-Hill Ltda, 1975.
- 187) Schur P. Complement and lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:793-798, 1982.

8- ANEXOS

Anexo 1

CONVITE PARA JUNTAR-SE AO ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSOL DE ^{99m}Tc-DTPA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Estamos realizando um trabalho de pesquisa em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. O objetivo deste convite é saber do teu interesse em colaborar no presente estudo.

Todos os dias são atendidos muitos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em vários hospitais do país. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nós utilizamos todos os métodos diagnósticos habituais para o diagnóstico desta doença e de suas complicações, mas também estamos analisando alguns métodos diagnósticos extra que permitiriam o diagnóstico mais precoce das complicações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico e o acompanhamento da resposta ao tratamento. O método diagnóstico que estamos empregando para tal consiste na cintilografia pulmonar inalatória com ^{99m}Tc-DTPA. Este exame não é novo e tem sido empregado há muitos anos para o diagnóstico de outras doenças pulmonares.

Observa a seguir em que consiste o estudo. Além dos exames habituais exigidos para a tua doença (sangue, urina e raio x de tórax), serão solicitados também espirometria e cintilografia pulmonar inalatória. A espirometria consiste num exame de assoprar que mede a função pulmonar; a cintilografia pulmonar consiste num exame de medicina nuclear em que se faz nebulização por 3 minutos com uma medicação (radiofármaco) e, depois, com o paciente deitado, mede-se por 30 minutos a atividade pulmonar desta medicação.

Um possível efeito indesejável do exame cintilográfico é que a nebulização da medicação poderá produzir irritação nas vias aéreas com tosse e, muito raramente, chiado. A radioatividade a que o paciente é exposto neste exame é muito pequena e equivale a um exame radiológico dos pulmões. Toda a paciente com atraso menstrual ou suspeita de gravidez não deverá participar do trabalho. Após o exame, os pacientes deverão evitar o contato próximo com gestantes. Também deverão realizar maior ingestão de líquidos e micções frequentes.

O estudo não compreende nenhum tipo de medicamento extra e não irá interferir com o teu tratamento.

FACULDADE DE MEDICINA
UFRGS HCPA
BIBLIOTECA

As informações obtidas são de caráter confidencial e serão utilizadas para propósitos de pesquisa médica exclusivamente.

Participando ou não do estudo, tu estarás fazendo o tratamento e realizando os exames comprovadamente bons para a tua doença. Caso queiras retirar-te do estudo, estarás livre para fazê-lo em qualquer momento que desejares.

Se tiveres alguma pergunta a fazer, antes de te decidires, sente-te à vontade para fazê-la.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento, como também terei a liberdade de retirar o meu consentimento de participação na pesquisa durante o estudo.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado de que, caso existam danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei.

ASSINATURA DO PACIENTE: _____

ASSINATURA DO PESQUISADOR: _____

ASSINATURA DO ORIENTADOR: _____

DATA: __/__/__

Anexo 2

PROTOCOLO DE PESQUISA
ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSOL DE
^{99m}Tc-DTPA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
FICHA PARA A INCLUSÃO DOS CASOS

1. Número do caso: _____

2. Prontuário: _____

3. Nome: _____

4. Idade: _____ anos

5. Sexo: _____

6. Peso: _____ kg

7. Altura: _____ cm

8. Data do diagnóstico de LES (mês/ano): _____

9. Tabagismo: 1. ___ não 2. ___ sim, dos ___ aos ___ anos; ___ cigarros/dia

10. Avaliação da atividade lúpica:

10.1. Artrite: artrite não-erosiva, envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame

1. ___ presente 2. ___ ausente

10.2. Testes laboratoriais anormais:

10.2.1. Pesquisa de células LE: 1. ___ positiva 2. ___ negativa

10.2.2. Leucócitos: _____/mm³

10.2.3. CH₁₀₀: _____ U/ml

10.2.4. C₃: _____ mg/dl

10.2.5. Anticorpos anti-DNAn: 1. ___ reagente 2. ___ não-reagente

- 10.3. Erupção cutânea, úlceras de mucosa ou alopecia (considerar o surgimento de novas lesões ou o agravamento das existentes): 1. ___ presente 2. ___ ausente
- 10.4. Pleurisia-pericardite (pleurisia- história convincente de dor pleurítica, ou de atrito auscultado por um médico, ou de evidência de derrame pleural; pericardite- atrito auscultado por um médico, ou ECG alterado, ou evidência de derrame pericárdico): 1. ___ presente 2. ___ ausente
- 10.5. Convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica (ausência de drogas causadoras ou de distúrbios metabólicos), ou cefaléia lúpica (cefaléia severa, inusual, intratável e irresponsiva aos analgésicos comuns):
1. ___ presente 2. ___ ausente
- 10.6. Vasculite (úlceras digitais ou de pele, ou biópsia mostrando vasculite):
1. ___ presente 2. ___ ausente
- 10.7. Hematúria (presença de 5 ou mais hemácias/campo no EQU):
1. ___ presente 2. ___ ausente

11. Proteínas de fase aguda e indicadores isolados de atividade lúpica:

11.1. VSG: _____ mm em 1 hora

11.2. Proteína C reativa: _____ mg/dl

11.3. Proteinograma:

11.3.1. α_1 -globulina: _____ mg/dl

11.3.2. α_2 -globulina: _____ mg/dl

11.3.3. β -globulina: _____ mg/d.

11.3.4. γ -globulina: _____ mg/d.

11.4. α_1 -glicoproteína ácida: _____ mg/dl

11.5. FAN: 1. ___ reagente; titulação: _____; padrão _____;
2. ___ não-reagente

11.6. C₄: _____ mg/dl

12. Sintomas respiratórios: 1. ___ ausente 2. ___ tosse 3. ___ dispnéia
4. outros: _____

13. Espirometria:

13.1. CVF: _____ % do previsto

13.2. VEF₁: _____ % do previsto

13.3. CEF₁: _____ %

13.4. FMEF: _____ % do previsto

14. Gasometria arterial:

14.1. PaO₂: _____ mm Hg

14.2. PaCO₂: _____ mm Hg

14.3. G(A-a)O₂: _____ mm Hg

15. Pneumopatias crônicas previamente estabelecidas (citar também a forma do diagnóstico): _____

16. Medicações em uso (citar): _____

17. Taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA (em T_{1/2}):

17.1. Pulmão esquerdo: _____ min

17.2. Pulmão direito: _____ min

17.3. Média pulmonar: _____ min

18. Cromatografia: _____ %

Anexo 3

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSOL DE
^{99m}Tc-DTPA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**FICHA PARA INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES
ELETROCARDIOGRÁFICOS**

1. Número do caso: _____

2. Prontuário: _____

3. Interpretação eletrocardiográfica:

Derivações I, II, aV_L, aV_F, V₃₋₆

| Achados eletrocardiográficos | SIM | NÃO |
|---|-----|-----|
| Elevação de J-ST com concavidade superior | | |
| Achatamento ou inversão da onda T | | |
| Depressão do segmento PR | | |

Derivações aV_R, V₁₋₂

| Achados eletrocardiográficos | SIM | NÃO |
|------------------------------|-----|-----|
| Depressão de J-ST | | |
| Inversão da onda T | | |
| Elevação do segmento PR | | |

Anexo 4

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSSOL DE
^{99m}Tc-DTPA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**FICHA PARA INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES RADIOLÓGICOS DO
TÓRAX**

1. Número do caso: _____

2. Prontuário: _____

3. Interpretação radiológica:

| ACHADOS RADIOLÓGICOS | SIM | NÃO |
|--|-----|-----|
| Ausência de alteração radiológica | | |
| Infiltrado pulmonar focal | | |
| Infiltrado pulmonar difuso | | |
| Elevação de hemicúpula(s) diafragmática(s) | | |
| Atelectasias laminares basais | | |
| Derrame pleural | | |
| Cardiomegalia | | |

Outros achados (citar):

Anexo 5

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSSOL DE
^{99m}Tc-DTPA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

FICHA PARA INCLUSÃO DOS VOLUNTÁRIOS NORMAIS

1. Número do caso: _____

2. Nome: _____

3. Data do exame: _____

4. Sexo: _____ 5. Idade: _____ 6. Peso: _____ 7. Altura: _____

8. Tabagismo: () não

() sim, dos _____ aos _____ anos

_____ cigarros ao dia

9. Medicações em uso: _____

10. Outras doenças (citar): _____

10. Critérios obrigatórios para a inclusão:

- idade igual ou maior que 18 anos
- ausência de pneumopatias crônicas
- ausência de sintomas respiratórios agudos nos últimos 30 dias
- não ser fumante ou ter abandonado o hábito tabágico há, pelo menos, 30 dias
- apresentar exame radiológico do tórax interpretado como normal

11. Taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA:

- Taxa pulmão esquerdo: _____ min

- Taxa pulmão direito: _____ min

12. Cromatografia: _____ %

Anexo 6

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSSOL DE
^{99m}Tc-DTPA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM PARA LES: DESTINADO AOS
VOLUNTÁRIOS NORMAIS**

1. Você já teve artrite ou reumatismo por mais de 3 meses? Sim
 Não

2. No frio, os seus dedos tornam-se pálidos, dormentes ou desconfortáveis? Sim
 Não

3. Você já teve alguma ferida em sua boca por mais de 2 semanas? Sim
 Não

4. Alguma vez você já teve informação de apresentar exames de sangue com contagens baixas (anemia, diminuição das células brancas ou das plaquetas)? Sim
 Não

5. Você já teve erupção proeminente em suas bochechas por mais de 1 mês? Sim
 Não

6. A sua pele já partiu-se após exposição solar (não considere queimadura solar)? Sim
 Não

7. Você já teve dor para inspirar profundamente por mais de alguns dias (pleurisia)? Sim
 Não

8. Você já teve informação de apresentar proteína em sua urina? Sim
 Não

9. Você já teve perda rápida de porções de cabelo? Sim
 Não

10. Você já teve convulsões ou ataques? Sim
 Não

Nome: _____

FACULDADE DE MEDICINA
UFRGS HCPA
BIBLIOTECA