



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE SÃO CRISTÓVÃO**

FELIPE GUSTAVO SANTANA REIS VIEIRA

MANIFESTAÇÕES PULMONARES NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

ARACAJU-SE
2023

FELIPE GUSTAVO SANTANA REIS VIEIRA

MANIFESTAÇÕES PULMONARES NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marília Vieira Febrônio

ARACAJU-SE
2023

FELIPE GUSTAVO SANTANA REIS VIEIRA

MANIFESTAÇÕES PULMONARES NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marília Vieira Febrônio

Felipe Gustavo Santana Reis Vieira
(AUTOR)

Profa. Dra. Marília Vieira Febrônio
(ORIENTADOR)

FELIPE GUSTAVO SANTANA REIS VIEIRA

MANIFESTAÇÕES PULMONARES NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marília Vieira Febrônio

Aprovada em ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

(1º EXAMINADOR) NOTA _____

(2º EXAMINADOR) NOTA _____

(3º EXAMINADOR) NOTA _____

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LES	Lúpus eritematoso sistêmico
APCs	Células apresentadoras de antígenos
PL	Pneumonia lúpica
PI	Pneumonia infecciosa
PCR	Proteína C reativa
ANA	Anticorpos antinucleares
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAD	Hemorragia alveolar difusa
EP	Embolia pulmonar
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPI-LES	Doença Pulmonar Intersticial associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico
SPE	Síndrome do Pulmão Encolhido
ACR	American College of Rheumatology
SLICC	Systemic lupus international collaborating clinic
PICO	P: problema/população; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho
PCP	Pneumonia causada por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
LBA	Lavagem broncoalveolar
PFAO	Pneumonia fibrinosa aguda e em organização
PIL	Pneumonia intersticial linfoide
PBH	Pneumonia bacteriana hospitalar
CA	Candida albicans
MPM	Mesotelioma pleural maligno
EPN	Edema pulmonar neurogênico
LESNP	Lúpus eritematoso neuropsiquiátrico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	42
Tabela 2	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	20
Quadro 2	22
Quadro 3	25
Quadro 4	39
Quadro 5	40
Quadro 6	43
Quadro 7	47
Quadro 8	49
Quadro 9	50
Quadro 10	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	41
----------	-------	----

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
1.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	9
1.2 PATOGÊNESE.....	9
1.3 MANIFESTAÇÕES PULMONARES.....	12
1.3.1 PNEUMONIA.....	12
1.3.2 PLEURITE.....	13
1.3.3 DERRAME PLEURAL.....	14
1.3.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	15
1.3.5 HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA.....	16
1.3.6 EMBOLIA PULMONAR.....	17
1.3.7 DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL.....	17
1.3.8 SÍNDROME DO PULMÃO ENCOLHIDO.....	18
1.4 DIAGNÓSTICO.....	19
1.4.1 CRITÉRIOS DA AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATHOLOGY (ACR1982/1997).....	20
1.4.2 CRITÉRIOS SLICC 2012.....	21
1.4.3 CRITÉRIOS EULAR/ACR 2019	24
REFERÊNCIAS.....	26
2. ARTIGO ORIGINAL.....	37
2.1 INTRODUÇÃO.....	38
2.2 METODOLOGIA.....	39
2.3 RESULTADOS.....	41
2.4 DISCUSSÃO.....	51
2.5 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	59

1.REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, inflamatória crônica e incurável, que afeta diversos sistemas do corpo humano (SOUZA et al., 2020). Apesar de ser uma doença bastante estudada, a etiologia do Lúpus eritematoso sistêmico ainda permanece pouco compreendida. No entanto, já se sabe que diversos fatores estão associados no envolvimento e desenvolvimento da doença, como fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos. As manifestações clínicas do LES são variadas, e incluem sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, quadros neuropsiquiátricos diversos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. O curso da doença é geralmente intenso, com períodos de exacerbação e remissão, tornando a gestão da doença um desafio constante (BRASIL, 2022).

Essa doença autoimune apresenta uma prevalência maior em mulheres, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade fértil (BRASIL, 2022). Cerca de 90% dos casos de manifestação da doença são observados em mulheres, enquanto apenas 10% afetam homens. A prevalência da doença na população global é relativamente baixa, variando entre 0,014% e 0,050%, e não há evidências de que grupos étnicos específicos sejam mais propensos a desenvolver a doença (COSTA et al., 2020). Em diferentes regiões do mundo, a taxa de incidência do Lúpus Eritematoso Sistêmico varia de aproximadamente 1 a 22 casos por ano para cada 100.000 indivíduos, enquanto a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. No Brasil, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste, a incidência estimada de LES é de cerca de 8,7 casos por ano para cada 100.000 pessoas (BRASIL, 2022).

1.2 PATOGÊNESE

O processo inflamatório é uma resposta imunológica complexa que ocorre em nosso corpo quando um patógeno é detectado pelas células apresentadoras de antígenos (APCs). Essas células incluem macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, que apresentam o patógeno aos linfócitos T. Nesse contexto, os linfócitos T são capazes de identificar e classificar o patógeno e desencadear a resposta imunológica adequada. É importante destacar que os linfócitos T também possuem autotolerância, ou seja, eles reconhecem as proteínas próprias do organismo

e só iniciam processos inflamatórios quando encontram proteínas não próprias apresentadas pelas APCs. Em doenças autoimunes, como o LES, a autotolerância é perdida e o sistema imunológico passa a desencadear processos inflamatórios contra as próprias proteínas do organismo, o que pode resultar em danos aos tecidos e órgãos (CASTANHOLA et al., 2022).

A apoptose é um processo crucial para a regulação do desenvolvimento e da homeostase celular. Durante esse processo, as células são programaticamente eliminadas através de uma série de eventos intracelulares altamente regulados. Esse mecanismo, em um estado homeostático saudável, ocorre sem causar danos aos tecidos circundantes, uma vez que as células se fragmentam em corpos apoptóticos mantendo a integridade da membrana celular, o que evita a liberação de componentes intracelulares prejudiciais. A eliminação dos corpos apoptóticos é realizada por células fagocíticas, incluindo macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (MALÚ, 2022).

No LES, a presença de células apoptóticas assume um papel importante na patogênese da doença. Isso ocorre porque as funções normais das células são alteradas, comprometendo a remoção completa dos restos apoptóticos (ENDERLE et al., 2019). Essa falha na eliminação adequada das células apoptóticas, promove uma exposição excessiva de autoantígenos, o que pode levar à intolerância imunológica e, conseqüentemente, à produção de autoanticorpos contra esses antígenos. Esse processo acarreta a formação de imunocomplexos que podem desencadear uma reação inflamatória e danos teciduais (MALÚ, 2022).

A produção de autoanticorpos pelas células B desempenha um papel crucial na patogênese do LES. As moléculas como CD40L e BlyS, que regulam a ativação das células B, são encontradas em níveis elevados em pacientes com essa enfermidade. Outros fatores como os receptores toll-like e Fc também contribuem para a ativação das células B e seu controle, e têm sido implicados na progressão da doença (ENDERLE et al., 2019). As alterações nas citocinas também são consideradas marcadores importantes na patogênese do LES. Essas mudanças podem afetar negativamente a fagocitose, a expressão das funções leucocitárias e da homeostase tecidual. Isso, por sua vez, aumenta o risco de o paciente desenvolver infecções secundárias, doenças autoimunes e inflamações crônicas (SILVA et al., 2021).

O sistema complemento é fundamental para resposta inflamatória inata do indivíduo e é composto por proteínas plasmáticas e da membrana celular. Sua ativação desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios, que fortalecem a atividade fagocítica e a ruptura de bactérias hospedeiras. Entretanto, em pacientes com LES, a falha desse sistema é observada, principalmente devido a defeitos genéticos nos componentes mais atingidos, como C1q, C1r,

C1s, C4, C2 e C3. Isso intensifica os efeitos imunossupressores e pode resultar em manifestações clínicas da doença. Além disso, a mutação genética que causa a deficiência da proteína sérica, lectina ligante de manose, envolvida no processo de resposta inflamatória inata, também aumenta a predisposição ao surgimento do LES (SILVA et al., 2021).

A ação dos hormônios femininos parecem estar associados à prevalência da doença em pacientes do sexo feminino, como o estrogênio, que afeta a produção de autoanticorpos e a maturação e seleção de linfócitos B e T autoreativos. A prolactina também tem um papel importante, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6/IL-6, interferon/IFN alfa e gama), que contribuem para a progressão da doença. Além disso, a incidência do LES é influenciada pelo cromossomo X, evidenciado pela maior prevalência da doença em homens com a síndrome de Klinefelter (47, XXY) e menor em mulheres com a síndrome de Turner (45,XO) (CASTANHOLA et al., 2022).

Os fatores genéticos são considerados um dos principais influenciadores no desenvolvimento do LES, pois sabe-se que a mutação de um único gene de baixa frequência, chamado PDCD1, pode afetar significativamente a predisposição à doença. Além disso, várias variantes loci genéticos foram identificados e são responsáveis pela codificação de importantes proteínas que alteram a função imunológica e contribuem para a geração de autoantígenos, autoantígenos inatos e respostas imunes adaptativas (ROZALEN et al., 2021).

Diversos estudos epidemiológicos têm evidenciado que indivíduos com predisposição genética, ao serem expostos a fatores ambientais, apresentam maior risco de desenvolvimento de LES (MALÚ, 2022). Dentre esses fatores evidenciam-se os raios ultravioletas, infecções virais, como citomegalovírus e o Epstein-Barr, substâncias químicas, como o tabaco, e fatores emocionais (BORTOLINI; PEREIRA, 2020). Esses agentes provocam mecanismos de modificações epigenéticas, as quais podem resultar no aumento do estresse oxidativo, da inflamação sistêmica e da regulação positiva de citocinas inflamatórias (MALÚ, 2022).

Pesquisas epidemiológicas têm demonstrado que pessoas com predisposição genética ao LES possuem maior risco de desenvolver a doença quando expostas a fatores ambientais. Esses fatores desencadeiam modificações epigenéticas que podem resultar em aumento do estresse oxidativo, inflamação sistêmica e regulação positiva de citocinas inflamatórias.

1.3 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

O lúpus eritematoso sistêmico é capaz de desencadear uma ampla gama de manifestações nos pulmões, variando em sua intensidade. Essas apresentações podem abranger desde sintomas discretos até situações potencialmente fatais, sendo observadas em aproximadamente 50% a 70% dos pacientes com lúpus. Esse comprometimento pulmonar possui a capacidade de afetar praticamente qualquer componente do sistema respiratório, podendo, inclusive, apresentar-se como uma manifestação inicial do LES, que ocorre em cerca de 4% a 5% dos pacientes (HANNAH, D'CRUZ, 2019) (AGUILERA-PICKENS, ABUD-MENDOZA, 2018).

É crucial a necessidade de excluir infecções e estabelecer o diagnóstico de complicações pulmonares agudas em pacientes lúpicos como hemorragia alveolar ou pneumonia, uma vez que tais condições requerem intervenção imediata e qualquer demora pode acarretar o aumento da gravidade da doença e do risco de morte (TORRE, HARARI, 2011).

1.3.1 PNEUMONIA

A apresentação da pneumonite lúpica (PL) é uma ocorrência rara entre os indivíduos com LES, manifestando-se em aproximadamente 0% a 14% dos pacientes lúpicos (FERREIRA, 2011) (WAN, THE, JOBLI, 2016). O cenário clínico é marcado por sintomas como dificuldade respiratória, tosse, dor torácica pleurítica, febre e hipoxemia arterial (MATTHAY et al., 1975).

Dada a frequente ocorrência de pneumonia entre pacientes com LES, é necessário a exclusão dessa complicação em indivíduos que exibem infiltrados pulmonares antes de iniciar terapias imunossupressoras mais agressivas (ALAMOUDI, ATTAR, 2015).

Na radiografia torácica, é possível identificar amplas alterações, incluindo infiltrados pulmonares que podem estar presentes de forma unilateral ou bilateral. A nível histológico, observam-se danos na parede alveolar, juntamente com a infiltração de células inflamatórias e, ocasionalmente, hemorragia (HAUPT, MOORE, HUTCHINS 1981). Portanto, o estabelecimento do diagnóstico da PL demanda confirmação por meio de análise histológica e a realização de uma abordagem

diagnóstica minuciosa para descartar outras possíveis causas de infiltração pulmonar (KIM et al., 2000).

As diretrizes atuais para o tratamento da PL são fundamentadas na experiência clínica e em relatos de casos (MEMET, GINZLER, 2007) (CHEEMA, QUISMORIO JR, 2000). Até que a possibilidade de infecção seja descartada, é apropriado administrar antibióticos de amplo espectro. No entanto, a base do tratamento farmacológico para essa manifestação consiste em doses elevadas de corticosteróides sistêmicos, como prednisona. Em situações críticas, é válido considerar a administração de imunossuppressores de ação lenta (ciclofosfamida), assim como a exploração do uso de imunoglobulinas intravenosas ou plasmaferese. Esses tratamentos podem ser aplicados de forma isolada ou em conjunto (MEMET, GINZLER, 2007) (CHEEMA, QUISMORIO JR, 2000) (PEGO-REIGOSA, MEDEIROS, ISENBERG, 2009).

A pneumonia infecciosa (PI) representa o padrão mais frequente de acometimento pulmonar em casos de LES. Ela é responsável por uma parcela significativa das hospitalizações e corresponde a 57% das fatalidades causadas por infecções em indivíduos com lúpus (RUA-FIGUEIROA et al, 2014; SHEYBANI et al, 2015; RUANO et al, 2015).

A virulência do agente microbiano e o estado imunológico do indivíduo têm um impacto direto no modo como a pneumonia infecciosa se manifesta e se espalha pelo tecido pulmonar. Conseqüentemente, uma ampla variedade de manifestações clínicas e características visíveis em exames de imagem pode ser observada na PI em pacientes lúpicos (VELOSO, 2019).

A distinção diagnóstica entre PI e PL pode ser auxiliada por meio de exames laboratoriais. A presença de leucocitose pode indicar uma inclinação para o diagnóstico de pneumonia infecciosa, enquanto níveis normais de PCR (proteína C reativa) podem apontar para o diagnóstico de pneumonite lúpica em detrimento da PI (VELOSO, 2019).

1.3.2 PLEURITE

A Pleurite Lúpica é a manifestação respiratória mais comum, impactando cerca de 30% a 50% dos pacientes, sendo seu diagnóstico apropriado somente após a exclusão de outras condições do sistema respiratório. Apesar dos progressos alcançados no diagnóstico e tratamento do LES, as taxas de morbidade e mortalidade prematura ainda

permanecem elevadas devido à variedade de complicações associadas à doença (SILVA et al., 2021).

Diagnosticar a pleurite em pacientes lúpicos frequentemente se apresenta como um desafio quando não há evidência de derrame pleural visível em uma radiografia torácica. No entanto, um sinal com boa predição é a detecção da fricção pleural à ausculta pulmonar (GOOD JR et al., 1983). Entretanto, em situações em que a presença de pleurite ainda não está claramente definida, a utilização de ultrassonografia ou TCAR em conjunto com indicadores sorológicos de atividade do LES pode oferecer confirmação diagnóstica para a pleurite (ALAMOUDI, ATTAR, 2015).

As abordagens terapêuticas para a pleurite associadas ao lúpus variam de acordo com a intensidade dos sintomas. Em casos de pleurite de intensidade leve, o tratamento pode envolver o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Para indivíduos que enfrentam pleurite lúpica em estágio mais avançado, os corticosteróides administrados por via sistêmica são a terapia preferencial (HUNDER, MCDUFFIE, HEPPER, 1972). Pacientes que não respondem de maneira positiva ao tratamento com medicações anti-inflamatória pode se beneficiar da associação destes a medicamentos imunossupressores como a ciclofosfamida (WANG, 2022).

1.3.3 DERRAME PLEURAL

O derrame pleural é uma manifestação que pode ser detectado em 30% dos pacientes lúpicos (DUBOIS, TUFFANELI, 1964). O diagnóstico do comprometimento pleural associado ao LES é predominantemente baseado em manifestações clínicas reconhecíveis na história médica do paciente como tosse, dor pleurítica e dispneia (PEGO-REIGOSA, MEDEIROS, ISENBERG, 2009). Embora a toracocentese diagnóstica não seja um requisito essencial para confirmar o diagnóstico, nos casos em que exista dúvida quanto à origem do derrame, pode ser considerada a realização de uma aspiração. O fluido pleural em indivíduos com LES tradicionalmente exhibe concentrações elevadas de proteína, lactato desidrogenase, leucócitos e, em algumas situações, pode apresentar positividade para anticorpos antinucleares (ANA) (GOOD et al., 1983).

Por ser uma complicação relativamente comum do LES, seu tratamento é bem estabelecido. O manejo inicial inclui o uso de anti-inflamatórios, sejam eles esteroidais

ou não (WANG, 2002). Contudo, em determinadas situações, pode ocorrer derrame pleural que não responde ao tratamento com esteroides, persistindo ao longo do tempo. Diversas abordagens têm sido empregadas para abordar esses cenários (MCKNIGHT, ADAIR, AGUDELO, 1991).

1.3.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição que avança gradualmente e se define pela presença de uma pressão média elevada nas artérias pulmonares em repouso, registrando valores acima de 25 mmHg, ao passo que a pressão de oclusão pulmonar se mantém abaixo de 15 mmHg (AMARNANI et al., 2020). Essa manifestação pulmonar é geralmente de intensidade leve a moderada e afeta entre 12% e 23% dos casos (PERES et al., 2023).

A HAP não é contemplada em nenhum dos critérios de diagnóstico para o lúpus eritematoso sistêmico, uma vez que se trata de uma complicação que ocorre de forma relativamente infrequente em associação com o LES. No entanto, é importante destacar que, se não for abordada de maneira adequada e precoce, essa manifestação pode ter desfechos potencialmente fatais (SHIN et al., 2022).

É comum ocorrer um intervalo substancial de tempo, geralmente de 3 a 5 anos, entre a confirmação do diagnóstico de LES e a identificação de HAP. Isso tem impacto nas taxas de sobrevivência, que muitas vezes não excedem 5 anos devido a esse atraso diagnóstico (CHEN et al., 2019).

Uma pesquisa evidenciou que indivíduos com quadros menos graves da doença podem obter vantagens a partir do tratamento exclusivamente baseado em imunossupressores, enquanto aqueles com formas mais severas da condição devem ser submetidos a uma abordagem terapêutica que envolve a combinação de vasodilatadores pulmonares e agentes imunossupressores (PEGO-REIGOSA, MEDEIROS, ISENBERG, 2009). Apesar disso o tratamento fundamental da HAP é amplamente baseado em medicamentos vasodilatadores, aliviando a pressão nas artérias pulmonares (KOMMIREDDY et al., 2015). Os glicocorticóides orais (geralmente em combinação com um agente imunomodulador) também mostraram diminuir a pressão na artéria pulmonar, aumentar a tolerância ao exercício e possivelmente prolongar a sobrevivência aos 5 anos (BOSE, SARMA, 1975).

1.3.5 HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

A Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) é uma das complicações mais impactantes do LES, ocorrendo em casos raros, porém com um potencial catastrófico significativo (SWIGRIS et al., 2008). Sua ocorrência é estimada entre 0,5% e 5,7%, constituindo mais de 4% das hospitalizações relacionadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (MEMET, GINZLER, 2007).

Embora a HAD se manifeste mais comumente em pacientes lúpicos após um período médio de doença de vários anos, existe a possibilidade de ela surgir nos primeiros sintomas da doença (em cerca de 20% dos casos) ou mesmo se apresenta como a primeira manifestação da condição (DELLARIPA, DANOFF, 2022) (SANTIAGO-CASAS, VILA, 2009). A HAD geralmente se manifesta em indivíduos que têm LES ativo, juntamente com várias apresentações extrapulmonares. A forma mais frequentemente associada à HAD dentro do contexto lúpico é a nefrite lúpica (FERREIRA, 2011).

Os mecanismos subjacentes à HAD no contexto do LES ainda não foram completamente esclarecidos. Uma das teorias propostas envolve a agressão imunomediada dos pequenos vasos sanguíneos e dos septos alveolares nos pulmões (SANTIAGO-CASAS, VILA, 2009). Deve-se suspeitar de HAD ao avaliar pacientes que manifestam a tríade característica, composta por hemoptises, uma queda significativa nos níveis de hemoglobina em um intervalo de 24 a 48 horas e o surgimento de novos infiltrados nos espaços alveolares ou intersticiais constatados por exames de imagem (FERREIR, 2011).

O tratamento para a HAD secundária ao LES carece de maior elucidação devido à ausência de ensaios clínicos controlados e prospectivos. Embora a corticoterapia seja um pilar no tratamento, a dosagem e o período de administração ideais ainda não foram determinados. O mesmo pode ser dito a respeito do uso da ciclofosfamida, uma vez que os estudos não confirmam a sua eficácia (SANTIAGO-CASAS, VILA, 2009).

1.3.6 EMBOLIA PULMONAR

A embolia pulmonar (EP) é uma rara e grave manifestação do LES, portanto deve sempre ser aventada como hipótese diagnóstica, pois muitas das suas causas podem ser tratadas. Diversas pesquisas com amostras populacionais indicam que pacientes lúpicos apresentaram uma predisposição consideravelmente maior para a ocorrência de EP e outras condições clínicas correlatas, incluindo trombose venosa profunda. Essa associação não está ligada à idade, gênero, etnia ou condições médicas preexistentes do paciente (ALLEN et al., 2012).

O quadro clínico sugestivo de Embolia Pulmonar surge com tosse não-produtiva, dor pleurítica e queda abrupta da saturação de oxigênio (AMARNANI et al., 2020). O método padrão-ouro para investigar a EP é a angiotomografia computadorizada dos grandes vasos pulmonares, que é capaz de detectar a existência de trombose nos vasos sanguíneos dos pulmões. Contudo, este trata-se de um exame invasivo e que não deve ser utilizado de forma rotineira. Uma opção de partida para a elucidação diagnóstica é a utilização do escore de Wells (THOMPSON, KABRHEL, 2022).

O manejo da EP deve abranger invariavelmente três elementos fundamentais: assistência cardiopulmonar de suporte com oxigenioterapia, administração de anticoagulantes para evitar a progressão e recorrência, além de restabelecimento do fluxo sanguíneo arterial pulmonar (LICHA et al., 2020). A terapia central para o manejo da embolia pulmonar é a administração de agentes anticoagulantes. Até recentemente, o protocolo tradicional envolvia o uso de heparina de baixo peso molecular seguido por varfarina; no entanto, nos anos mais recentes, os anticoagulantes orais diretos emergiram como substitutos para esse propósito (VAN DER HULLE, HUISMAN, KLOK, 2014).

1.3.7 DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

A incidência real da doença pulmonar intersticial associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (DPI-LES) permanece incerta; no entanto, foi documentada uma taxa de ocorrência entre 3% e 9% (WIEDEMANN, MATTHAY, 1992). Os principais fatores de risco observados para o desenvolvimento dessa complicação são doença de base de longa data, idade avançada e pacientes com doenças reumáticas subjacentes como esclerodermia (EISENBERG et al., 1973).

Os pacientes manifestaram características semelhantes em grande parte dos tipos de doença pulmonar intersticial (DPI), exibindo sintomas como tosse e dificuldade respiratória, embora seja relevante observar que alguns podem não apresentar sintomas perceptíveis (CHEEMA, QUISMORIO, 2000). Existem descritas várias formas de DPI-LES, abrangendo diversas apresentações clínicas. Essas variantes incluem condições como pneumonia intersticial não específica, pneumonia em padrão de organização, pneumonia intersticial linfocítica, bronquite folicular e pneumonia intersticial usual (FRANKEL, BROWN, 2006). O diagnóstico de DPI-LES pode ser realizada por meio de tomografia computadorizada de alta resolução, após descartar outras possíveis origens do DPI (FENLON et al., 1996).

No que concerne ao tratamento inexistem ensaios clínicos com grande robustez na atual literatura quanto essa manifestação, sendo assim, a base teórica do tratamento é fundamentada principalmente em relatos de casos, séries de casos, opiniões de experts e a aplicação de resultados de pesquisas sobre DPI em outras condições autoimunes reumáticas. Dessa forma, uma abordagem comum envolve a administração combinada de esteroides e imunossupressores. Resultados recentes de ensaios clínicos centrados na DPI associada a outras doenças reumáticas indicam que a ciclofosfamida é um dos imunossupressores que obteve melhor desempenho. Esses estudos indicam que esse medicamento leva a melhorias na função pulmonar em uma faixa de 49,2% a 61,5% durante o primeiro ano de acompanhamento, além de aliviar a dispneia e causar impacto positivo nas imagens de tomografia computadorizada pulmonar (TASHKIN et al., 2006) (TASHKIN et al., 2016).

1.3.8 SÍNDROME DO PULMÃO ENCOLHIDO

Raramente o diagnóstico da síndrome do pulmão encolhido (SPE) acontece como primeiro sintoma do LES. Normalmente, a detecção dessa manifestação ocorre após o diagnóstico inicial de LES, com um intervalo médio de aproximadamente 5,5 anos entre os dois diagnósticos.

Ainda que a causa exata da SPE não seja totalmente compreendida, há a suposição de que possa estar conectado a uma função diafragmática anormal e

possivelmente associada a danos relacionados do nervo frênico. (LAROUCHE et al., 1989).

A sintomatologia da SPE é bastante inespecífica cursando com falta de ar, tosse e desconforto torácico pleurítico (DURON et al., 2016). Ela se manifesta através de uma redução gradual do volume pulmonar observada em testes de função pulmonar, sem apresentar evidências de doença intersticial ou pleural relevante em exames de tomografia computadorizada torácica. (SHIN et al., 2022). A apresentação radiográfica típica do SPE costuma ser pouco específica, às vezes exibindo o diafragma e atelectasia na região basal (MOHAMMED et al., 2022).

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico é um processo desafiador, baseado na observação de um conjunto de sintomas e sinais característicos por um clínico experiente, além de estudos sorológicos de suporte e a exclusão de outros diagnósticos alternativos. Isso se deve à grande variabilidade na expressão da doença. Para categorizar os pacientes em estudos de pesquisa, vários critérios de classificação foram desenvolvidos, permitindo aos médicos documentarem sistematicamente as principais características da doença. Embora elaborados para fins de pesquisa, muitos médicos utilizam esses critérios como referência para diagnosticar o LES (Wallace, Gladman, 2022).

É importante ressaltar que os médicos que cuidam de crianças com LES tenham em mente que os valores laboratoriais normais para crianças diferem daqueles para adultos. Por exemplo, uma concentração de creatinina sérica considerada "normal" para uma criança com menos de 10 anos é de 0,5 mg/dL (44 micromol/L). Portanto, um nível de 1,1 mg/dL (97 micromoles/L), considerado "normal" em adultos, pode representar uma diminuição significativa na depuração renal em uma criança pequena. Além disso, níveis de comprometimento da função renal que não apresentem efeitos adversos claros em adultos podem ser suficientes para afetar o crescimento e desenvolvimento normais de uma criança ou adolescente (KLEIN-GITELMAN, 2022).

1.4.1 CRITÉRIOS DA AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) 1982/1997

A classificação de um paciente como portador de LES pode ser feita se ele apresentar, pelo menos, 4 dos 11 critérios listados no Quadro 1 proposto pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1982 e revisado em 1997. Esses critérios são amplamente aceitos e podem ser observados em qualquer momento da vida do paciente.

Quadro 1: critérios ACR 1982/1997 para Lúpus Eritematoso sistêmico

Crítérios	Definições
Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais
Lesão discoide	Placas elevadas eritematosas com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, com cicatrizes atróficas em lesões antigas
Fotossensibilidade	Eritema cutâneo como resultado de uma reação incomum à luz solar, por histórico do paciente ou observação médica.
Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por um médico.
Artrite:	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por sensibilidade, edema ou derrame.
Serosite	a) Pleurite - história convincente de dor pleurítica ou fricção auscultada por um médico ou evidência de derrame pleural ou b) Pericardite - documentada por ECG ou fricção ou evidência de derrame pericárdico.
Distúrbio renal	a) Proteinúria persistente maior que 0,5 gramas por dia ou maior que 3+ se a quantificação não for realizada. ou b) Cilindros celulares - podem ser de células vermelhas, hemoglobina, granulares, tubulares ou mistos.
Distúrbio neurológico:	a) Convulsões - na ausência de drogas ofensivas ou distúrbios metabólicos conhecidos; por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio hidroeletrólítico. ou

	b) Psicose - na ausência de drogas ofensivas ou distúrbios metabólicos conhecidos; por exemplo, uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico.
Distúrbio hematológico:	a) Anemia hemolítica - com reticulocitose. ou b) Leucopenia - menos de $4.000/mm^3$ total em 2 ou mais ocasiões. ou c) Linfopenia - menos de $1.500/mm^3$ em 2 ou mais ocasiões ou d) Trombocitopenia - menos de $100.000/mm^3$ na ausência de drogas ofensivas.
Distúrbio imunológico	a) apresentar anticorpos anti-DNA nativo; ou b) apresentar anticorpos anti-Sm; ou c) ter resultados positivos para anticorpos antifosfolipídicos, incluindo concentrações anormais de anticardiolipina IgG ou IgM no soro, teste positivo para anticoagulante lúpico por meio de teste-padrão ou teste VDRL falso-positivo por pelo menos 6 meses, confirmado por FTA-Abs negativo.
Anticorpo antinuclear (ANA)	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou um ensaio equivalente a qualquer momento, na ausência de drogas conhecidas por estar associadas ao lúpus induzido por drogas.

Fonte: American College of Rheumatology (ACR) (1982/1997).

1.4.2 CRITÉRIOS SLICC 2012

Os critérios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinic) foram criados em 2012 para revisar os critérios da ACR de 1997. Embora possuam maior sensibilidade em comparação com os critérios da ACR (97% versus 83%), eles apresentam menor especificidade (84% versus

96%). Esses critérios foram validados pela comunidade científica internacional e seu uso é recomendado em diretrizes clínicas e em estudos clínicos. Os critérios SLICC, descritos no Quadro 2, são uma ferramenta importante para classificar o LES em pacientes com apresentações clínicas diversas. Para ser considerado LES, é necessário preencher pelo menos quatro critérios, com pelo menos um critério clínico e um critério imunológico, ou ter nefrite lúpica comprovada por biópsia compatível com LES e presença de ANA ou anticorpos anti-dsDNA. É necessário ressaltar que os critérios são cumulativos e não precisam estar presentes concomitantemente (PETRI et al., 2012).

Quadro 2: Critérios SLICC 2012 para Lúpus Eritematoso Sistêmico

Critérios Clínicos	Descrição
Lúpus cutâneo agudo	Incluindo lúpus erupção malar, lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica variante do LES, lúpus maculopapular, lúpus fotossensível na ausência de dermatomiosite ou lúpus cutâneo subagudo.
Lúpus cutâneo crônico	Erupção discóide clássica que pode aparecer de forma localizada acima do pescoço ou generalizada acima e abaixo do pescoço, lúpus hipertrófico que é uma variedade verrucosa, paniculite lúpica que é uma forma profunda, lúpus de mucosa, lúpus eritematoso tumidus, lúpus chillblains e a sobreposição de lúpus discóide com líquen plano.
Úlceras orais ou nasais	Pode-se observar lesões ulcerativas em regiões como palato, boca e língua, bem como úlceras no nariz, que geralmente não causam muita dor. Se descartadas outras possíveis causas, como vasculite, Behcet, infecção (herpes), doença inflamatória intestinal, artrite reativa e alimentos ácidos.
Alopecia não cicatricial	Pode ser observada uma redução uniforme ou enfraquecimento dos cabelos, com a presença de fios quebradiços facilmente visíveis.

	Se não houver outras razões como alopecia areata, medicamentos, deficiência de ferro e alopecia androgênica
Sinovite envolvendo duas ou mais articulações	Essa condição é definida pela presença de edema ou derrame articular, bem como artralgia em duas ou mais articulações, juntamente com rigidez matinal que dura pelo menos 30 minutos.
Serosite	Pleurisia clássica durando mais de um dia, derrames pleurais, fricção pleural, dor pericárdica típica durando mais de um dia, derrame pericárdico, atrito pericárdico, pericardite identificada por eletrocardiograma na ausência de outras causas, como infecção, uremia e síndrome de Dressler.
Distúrbio Renal	Em uma amostra de urina, a presença de 500mg de proteína em 24 horas (ou proteína na urina/creatinina) ou cilindros de glóbulos vermelhos pode ser detectada.
Distúrbio Neurológico	Convulsões, psicose e mononeurite múltipla que não possuem outras causas conhecidas, como vasculite primária. Mielite, neuropatia periférica ou craniana, que não possuem outras causas conhecidas, como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus. Também se inclui estado confusional agudo na ausência de outras causas, incluindo fatores tóxicos-metabólicos, uremia e drogas.
Anemia hemolítica	Anemia Hemolítica presente.
Leucopenia (< 4000/mm ³ pelo menos uma vez) ou	Considerando que outras possíveis causas, como síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal, foram descartadas.

Linfopenia (< 1000/mm ³ pelo menos uma vez)	
Trombocitopenia (<100.000/mm ³)	Aparecimento de, pelo menos, um episódio na ausência de outras causas possíveis, como uso de medicamentos, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica

Critérios imunológicos	Descrição
Anticorpo antinuclear (ANA)	ANA maior que a faixa de referência laboratorial
Anti-dsDNA	Um resultado positivo para anti-dsDNA acima do intervalo de referência laboratorial, exceto ELISA, que é considerado positivo se for pelo menos duas vezes acima do intervalo de referência.
Anti-Sm	Anticorpo anti-Sm positivo.
Anticorpo antifosfolípeos	Podem ser observados quaisquer dos seguintes resultados: anticoagulante lúpico positivo, VDRL falso positivo, anticardiolipinas com título médio ou alto (IgA, IgG ou IgM), Anti-β-2-glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM) positivo.
Baixo complemento	Níveis reduzidos das frações C3, C4, CH50
Teste de Coombs direto	Coombs direto positivo. A anemia hemolítica deve estar ausente.

Fonte: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (PETRI et al., 2012).

1.4.3 CRITÉRIOS EULAR/ACR 2019

Os critérios para classificar o LES, estabelecidos pelo EULAR/ACR em 2019, incluem como requisito obrigatório ter FAN positivo pelo menos uma vez. Depois disso, são considerados critérios adicionais ponderados (descritos no quadro 3), agrupados em sete domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, seroso, musculoesquelético, renal) e três imunológicos (anticorpos antifosfolípeos, proteínas do complemento e anticorpos específicos para o LES), com ponderações de 2 a 10. Uma pontuação igual ou superior a 10 pontos é classificada como LES. Os novos critérios apresentaram uma sensibilidade de 96,1%

e especificidade de 93,4% na coorte de validação, em comparação com a sensibilidade de 82,8% e especificidade de 93,4% do ACR 1997 e a sensibilidade de 96,7% e especificidade de 83,7% do SLICC de 2012 (ARINGER et al., 2019).

Quadro 3: Critérios Eular/ACR 2019

Critérios clínicos adicionais	Pontos	Critérios imunológicos adicionais	Pontos
Domínio Constitucional Febre (> 38.3 °C)	2	Domínio dos Anticorpos Antifosfolípides Anticorpos anti-cardiolipina (IgA, IgG ou IgM) em título médio ou alto ou anticorpos anti-beta2GP1 positivos (IgA, IgG ou IgM) ou lúpus anticoagulante positivo.	2
Domínio Hematológico Leucopenia (<4000/mm ³) Trombocitopenia (<100.000) Hemólise autoimune	3 4 4	Domínio das Proteínas do Complemento Baixo C3 OU baixo C4 Baixo C3 E baixo C4	3 4
Domínio Neuropsiquiátrico Delírio Psicose Convulsão	2 3 5	Domínio dos anticorpos específicos para o LES Anticorpos Anti-dsDNA Anticorpos Anti-Smith	6 6
Domínio Mucocutâneo Alopecia não cicatricial Úlceras orais Lúpus cutâneo subagudo ou Lúpus discoide Lúpus cutâneo agudo	2 2 4 6		
Domínio Seroso Derrame pleural ou pericárdico Pericardite aguda	5 6		

Domínio Musculoesquelético Sinovite com duas ou mais articulações apresentando edema, efusão ou sensibilidade, além de rigidez matinal que dura pelo menos 30 minutos.	6
Domínio Renal Proteinúria > 0,5g/24h	4
Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8
Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10

Fonte: European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology (ARINGER et al., 2019).

REFERÊNCIAS

AGUILERA-PICKENS, Georgina; Abud-Mendoza, Carlos (2018); Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Reumatología Clínica*, 14(5), 294–300. doi:10.1016/j.reuma.2018.03.012. Disponível em: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-manifestaciones-pulmonares-lupus-eritematoso-sistemico-articulo-S1699258X18300949>

ALAMOUDI, O. S.; Attar, S. M.; Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Respirology*. 2015 Apr;20(3):474-80. doi: 10.1111/resp.12473. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25639532; PMCID: PMC4418345. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418345/>

ALLEN, D.; Fischer, A.; Bshouty, Z.; Robinson, D. B.; Peschken, C. A.; Hitchon, C.; El-Gabalawy, H.; Meyers, M.; Mittoo, S.; Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*. 2012 Oct;21(12):1316-25. doi: 10.1177/0961203312454343. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22813546. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22813546/>

AMARNANI, R.; Yeoh, S. A.; Denny, E. K.; Wincup, C.; Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18;7:610257. doi: 10.3389/fmed.2020.610257. PMID: 33537331; PMID: PMC7847931. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847931/>

BALDI¹, Bruno Guedes; Dias², Olívia Meira; Costa¹, André Nathan; Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico; ¹Doutor em Pneumologia. Médico Assistente. Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; ²Médica Colaboradora. Médico Assistente. Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Sociedade Brasileira de Reumatologia. (2019). Lúpus. São Paulo, 22; PP Congresso (itarget.com.br) Pneumologia Paulista Vol. 27, No.3/2013. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção especializada à saúde, secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 21, de 01 de NOVEMBRO de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-21-lupus-eritematoso-sistêmico-1.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2023.

BOSE, K. S.; Sarma, R. H.; Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975 Oct 27;66(4):1173-9. doi: 10.1016/0006-291x(75)90482-9. Erratum in: *Biochem Pharmacol*. 1975 Aug 15;24(16):1517-21. PMID: 2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2/>

BRUFATTO, M. Z.; Descrição de Neoplasia no Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico: um estudo. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu. P.59. 2022. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/238498/brufatto_mz_me_bot.pdf?sequence=7&isAllowed=y. Acesso em: 30 jan. 2023.

ENDERLE, Caroline D.; et al. Manifestações Clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). v. 12, 2019.

CASTANHOLA, M. E.; Tibúrcio, B. C. da S.; Ramos, L. C.; Silva, N. dos S. B.; Ciriaco, V. A. de O.; Paes, G. S.; Pereira, R. N.; Castro, C. F. B.; O papel da imunogenética no desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico / The role of immunogenetics in the development of systemic lupus erythematosus. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 26564–26573, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n4-253. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/46494>. Acesso em: 28 jan. 2023.

CHEEMA, G. S.; Quismorio, F. P. Jr.; Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pulm Med. 2000 Sep;6(5):424-9. doi: 10.1097/00063198-200009000-00007. PMID: 10958234. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958234/>

CHEN, H. A.; Hsu, T. C.; Yang, S. C.; Weng, C. T.; Wu, C. H.; Sun, C. Y.; Lin, C. Y.; Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. Arthritis Res Ther. 2019 Mar 27;21(1):82. doi: 10.1186/s13075-019-1868-0. PMID: 30917868; PMCID: PMC6438012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917868/>

COSTA, R. A. C.; Silva, L. L. P.; Souza, D. A.; Castro, F. de J.; Práticas integrativas e complementares no tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico / Integrative and complementary practices in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus. JNT- FACIT Business And Technology Journal. Qualis B1. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT>. Dez. 2020. Ed. 21; V. 1. Págs. 105-113. Disponível em: <http://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/771/565>. Acesso em: 28 jan. 2023.

DELLARIPA, P. F.; Danoff, S. K.; Pulmonary manifestations of systemic lúpus erythematosus in adults. 26 julho 2022. uptodate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in->

adults?search=Pulmonary%20manifestations%20of%20systemic%20lupus%20erythematosus%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent

DUBOIS, E. L.; Tuffanelli, D. L.; Clinical Manifestations Of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases. JAMA. 1964 Oct 12;190:104-11. doi: 10.1001/jama.1964.03070150014003. PMID: 14184513. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14184513/>

DURON, L.; Cohen-Aubart, F.; Diot, E.; Borie, R.; Abad, S.; Richez, C.; Banse, C.; Vittecoq, O.; Saadoun, D.; Haroche, J.; Amoura, Z.; Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. Autoimmun Rev. 2016 Oct;15(10):994-1000. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.021. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27481038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481038/>

EISENBERG, H.; Dubois, E. L.; Sherwin, R. P.; Balchum, O. J.; Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 1973 Jul;79(1):37-45. doi: 10.7326/0003-4819-79-1-37. PMID: 4124484. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4124484/>

FENLON, H. M.; Doran, M.; Sant, S. M.; Breatnach, E.; High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. AJR Am J Roentgenol. 1996 Feb;166(2):301-7. doi: 10.2214/ajr.166.2.8553934. PMID: 8553934. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8553934/>

FERREIRA, ANDREIA SOFIA INÊS. Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico. Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal. Abril 2011. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/80041/2/Trabalho%20final.pdf>

FRANKEL, Stephen K. MD; Brown, Kevin K. MD; Collagen Vascular Diseases of the Lung. Clinical Pulmonary Medicine 13(1):p 25-36, January 2006. | DOI:

10.1097/01.cpm.0000197403.64631.de. Disponível em:
https://journals.lww.com/clinpulm/abstract/2006/01000/collagen_vascular_diseases_of_the_lung.4.aspx

GELFAND, J. M. G.; Yazdany, J.; Neurologic and neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. In S. Lee (Ed.), UpToDate. Disponível em:
https://www.uptodate.com/contents/neurologic-and-neuropsychiatric-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=l%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%AAmico%20&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H2660794614.
Acesso em: 04 fev. 2023.

GOOD, J. T. Jr.; King, T. E.; Antony, V. B.; Sahn, S. A.; Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983 Dec;84(6):714-8. doi: 10.1378/chest.84.6.714. PMID: 6605838. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605838/>

HANNAH, Jennifer R.; D’Cruz, David P.; Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(02): 227-234 DOI: 10.1055/s-0039-1685537. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1685537#N10A5D>

HAUPT, Helen M.; Moore, Grover William; Hutchins, Grover M.; The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Clinical study*, volume 71, issue 5, P791-798, november 1981. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90366-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90366-1) Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(81\)90366-1/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(81)90366-1/pdf)

HUNDER, G. G.; McDuffie, F. C.; Hepper, N. G.; Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1972 Mar;76(3):357-63. doi: 10.7326/0003-4819-76-3-357. PMID: 5015911. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5015911/>

ITO, Y.; Tamada, T.; Okunishi, Y.; Mizutani, S.; Yamamoto, Y.; Nakajima, A.; Organização da pneumonia como possível manifestação pulmonar do lúpus eritematoso sistêmico: três casos e uma revisão da literatura. *Lúpus* . 2022;31(6):737-743. doi: 10.1177/09612033221088177.

KAMPHUIS S, Silverman ED.; Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Sep;6(9):538-46. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20683438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683438/>

KARIM, M. Y.; Miranda, L. C.; Tench, C. M.; Gordon, P. A.; D'Cruz D. P.; Khamashta, M. A.; Hughes, G. R.; Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Apr;31(5):289-98. doi: 10.1053/sarh.2002.32555. PMID: 11965593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11965593/>

KIM, Jeung Sook; Lee, Kyung Soo; Koh, Eun-Mi; Kim, Su-Young; Chung, Man Pyo; Han, Joungho; Envolvimento torácico do lúpus eritematoso sistêmico: achados clínicos, patológicos e radiológicos. *Journal of Computer Assisted Tomography* 24(1):p 9-18, janeiro de 2000. Disponível em: https://journals.lww.com/jcat/abstract/2000/01000/thoracic_involvement_of_systemic_lupus.3.aspx

KLEIN-GITELMAN, M.; Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis. https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?search=tratamento%20lupus%20eritematoso%20sistemico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

KOMMIREDDY, S.; Bhyravavajhala, S.; Kurimeti, K.; Chennareddy, S.; Kanchinadham, S.; Rajendra, Vara Prasad I.; Rajasekhar, L.; Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1673-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev097. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25929760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929760/>

LAROCHE, C. M.; Mulvey, D. A.; Hawkins, P. N.; Walport, M. J.; Strickland, B.; Moxham, J.; Green, M.; Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1989 May;71(265):429-39. PMID: 2602542. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2602542/>

LEVY, Deborah M.; Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis. In S. Lee (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/childhood-onset-systemic-lupus-erythematosus-sle-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=1%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%AAmico%20juvenil&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H75104051. Acesso em: 13 fev. 2023.

MALÚ, N. C. L.; Diagnóstico e manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Dissertação (Mestrado) – Instituto Universitário Egas Moniz, setembro de 2022. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/43147>. Acesso em: 03 fev. 2023.

MARTINEZ, Licha C. R.; McCurdy ,C. M.; Maldonado, S. M.; Lee, L. S.; Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr 20;26(2):65-71. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00158. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31588070; PMCID: PMC7184035. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184035/>

MASSAROTTI, E. M.; Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. In S. Lee (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=1%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%AAmico%20&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#. Acesso em: 04 fev. 2023.

MATTHAY, R. A.; Schwarz, M. I.; Petty, T. L.; et al.; Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico: revisão de doze casos de pneumonite lúpica aguda. *Medicamento.* Setembro de 1975;54(5):397-409. DOI: 10.1097/00005792-197509000-00003. PMID: 125838. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/125838>

MEMET, B.; Ginzler, E. M.; Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28(4):441-50. doi: 10.1055/s-2007-985665. PMID: 17764061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17764061/>

PEGO-REIGOSA, J. M.; Medeiros, D. A.; Isenberg, D. A.; Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Aug;23(4):469-80. doi: 10.1016/j.berh.2009.01.002. PMID: 19591778. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591778/>

REYES-FLORIAN, G.; Seminario-Aliaga, M.; Mendoza-Cernaqué, S.; Luna-Munoz, C.; Espectro clínico del lupus eritematoso sistémico en niños. Reporte de caso. *Rev. Fac. Med. Hum., Lima*, v. 21, n. 1, p. 230-233, enero 2021. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3607>. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100230&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 30 jan. 2023.

SANTIAGO-CASAS, Y., Vila, L. M.; Pulmonary Hemorrhage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Current Respiratory Medicine Reviews* vol.5, number 1, 2009, pp. 49-54(6). <https://doi.org/10.2174/157339809787354065>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/crmr/2009/00000005/00000001/art00008>

SCHUR, P. H.; Berliner, N.; Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. In S. Lee (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=l%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%AAmico%20juvenil&to picRef=6420&source=see_link. Acesso em: 13 fev. 2023.

SCHUR, P. H.; Wallace, D. J.; Arthritis and other musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. In S. Lee (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/arthritis-and-other-musculoskeletal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=l%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%AAmico%20&source=se>

arch_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13#H499515. Acesso em: 04 fev. 2023.

SETE, M. R. C.; O impacto do lúpus eritematoso sistêmico juvenil na inflamação gengival: achados clínicos, imunológicos e microbiológicos. Dissertação (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1007604>. Acesso em: 04 fev. 2023.

SHIN, J. I.; Lee, K. H.; Park, S.; Yang, J. W.; Kim, H. J.; Song, K.; Lee, S.; Na, H.; Jang, Y. J.; Nam, J. Y.; Kim, S.; Lee, C.; Hong, C.; Kim, C.; Kim, M.; Choi, U.; Seo, J.; Jin, H.; Yi, B.; Jeong, S. J.; Sheok, Y. O.; Kim, H.; Lee, S.; Lee, S.; Jeong, Y. S.; Park, S. J.; Kim, J. H.; Kronbichler, A.; Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022 Nov 13;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714. PMID: 36431192; PMCID: PMC9698564. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9698564/>

SILVA, H. A. de M.; Oliveira, A. D.; Oliveira, C. F.; Miranda, G. M.; Oliveira, M. M.; Novacki, R. A. L.; Sotti, T. P.; Prattes, L. S.; Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento / Systemic Lupus Erythematosus: An Up-to-Date Review of Pathophysiology of Treatment. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.6, p.24074-24084 nov./dec. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n6-037. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39175>. Acesso em: 28 jan. 2023.

SOUZA, R. R.; Marcon, S. S.; Teston, E. T.; Reis, P.; Seguraço, R. de S. C.; Silva, E. S.; Giacon-Arruda, B. C. C.; Aquiles, G. J.; Fatores influentes da qualidade de vida em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico / Factors influencing quality of life in people with systemic lupus erythematosus. *Acta Paul Enferm*. 2021;34:eAPE01173. <http://dx.doi.org/10.37689/actape/2021AO01173>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/WnZzWmYwnMkFH4Kr7j7PVqN/>. Acesso em: 30 jan. 2023.

SWIGRIS, J. J.; Fischer, A.; Gillis, J.; Meehan, R. T.; Brown, K. K.; Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008 Jan;133(1):271-80. doi:

10.1378/chest.07-0079. Erratum in: Chest. 2008 Mar;133(3):832. Gilles, Joann [corrected to Gillis, Joann]. PMID: 18187752. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187752/>

TASHKIN, D. P.; Elashoff, R.; Clements, P. J.; Goldin, J.; Roth, M. D.; Furst, D. E.; Arriola, E.; Silver, R.; Strange, C.; Bolster, M.; Seibold, J. R.; Riley, D. J.; Hsu, V. M.; Varga, J.; Schraufnagel, D. E.; Theodore, A.; Simms, R.; Wise, R.; Wigley, F.; White, B.; Steen, V.; Read, C.; Mayes, M.; Parsley, E.; Mubarak, K.; Connolly, M. K.; Golden, J.; Olman, M.; Fessler, B.; Rothfield, N.; Metersky, M.; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. PMID: 16790698. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790698/>

TASHKIN, D. P.; Roth, M. D.; Clements, P. J.; Furst, D. E.; Khanna, D.; Kleeup, E. C.; Goldin, J.; Arriola, E.; Volkman, E. R.; Kafaja, S.; Silver, R.; Steen, V.; Strange, C.; Wise, R.; Wigley, F.; Mayes, M.; Riley, D. J.; Hussain, S.; Assassi, S.; Hsu, V. M.; Patel, B.; Phillips, K.; Martinez, F.; Golden, J.; Connolly, M. K.; Varga, J.; Dematte, J.; Hinchcliff, M. E.; Fischer, A.; Swigris, J.; Meehan, R.; Theodore, A.; Simms, R.; Volkov, S.; Schraufnagel, D. E.; Scholand, M. B.; Frech, T.; Molitor, J. A.; Highland, K.; Read, C. A.; Fritzler, M. J.; Kim, G. H. J.; Tseng, C. H.; Elashoff, R. M.; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016 Sep;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27469583; PMCID: PMC5014629. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27469583/>

THOMPSON, B. T.; Kabrhel, C.; Overview of acute pulmonar embolism in adults. uptodate. 18 FEV 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=embolia%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13

TORRE, Olga; Harari, Sergio; Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus, La Presse Médicale, Volume 40, Issue 1, Part 2, 2011, Pages e41-e51, ISSN 0755-

4982, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.11.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498210006470>

VAN DER HULLE, T.; Huisman, M. V.; Klok, F. A.; Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism: reply. *J Thromb Haemost.* 2014 Dec;12(12):2138-9. doi: 10.1111/jth.12758. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25322961. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25322961/>

WALLACE, Daniel J.; Gladman, D.; Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. In S. Lee (Ed.), *UpToDate*. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=1%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%AAmico%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3998515455. Acesso em: 04 fev. 2023.

WAN, S. A.; Teh, C. L.; Jobli, A. T.; Pneumonite lúpica como apresentação inicial de lúpus eritematoso sistêmico: série de casos de uma única instituição. *Lúpus.* 2016;25(13):1485-1490. doi: 10.1177/0961203316646461

WANG, D. Y.; Diagnosis and management of lupus pleuritis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Jul;8(4):312-6. doi: 10.1097/00063198-200207000-00012. PMID: 12055395. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055395/>

WIEDEMANN, H. P.; Matthay, R. A.; Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging.* 1992 Mar;7(2):1-18. doi: 10.1097/00005382-199203000-00003. PMID: 1578522. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1578522/>

2. ARTIGO ORIGINAL

MANIFESTAÇÕES PULMONARES NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

PULMONARY MANIFESTATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Resumo:

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica que afeta vários órgãos. Acima de 50% dos pacientes lúpicos apresentam manifestações pulmonares, entretanto o diagnóstico e o tratamento dessas manifestações constituem um desafio, necessitando de um entendimento acurado visando aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** realizar uma abordagem sistemática da literatura acerca da presença de comorbidades pulmonares em indivíduos portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Método:** revisão sistemática exploratória e descritiva. **Resultados:** 77 artigos foram incluídos nessa revisão sistemática. Sendo: 40 (52%) relatos de caso, 21 (27,2%) coortes retrospectivas, 6 (7,8%) estudos caso-controle, 4 (5,2%) séries de casos, 4 (5,2%) coortes prospectivas, 1 (1,3%) estudo transversal analítico e 1 (1,3%) estudo transversal observacional. **Conclusões:** Apresentando diferentes graus de severidade, é crucial ampliar a compreensão sobre cada implicação pulmonar, visando à detecção precoce durante os estágios iniciais da doença e, idealmente, minimizar o acúmulo de lesões. A investigação nessa área é escassa e fragmentada, o que leva à falta de uma base consistente de provas para abordar a maioria dessas complicações.

Descritores: “Lúpus eritematoso sistêmico”, “Manifestações pulmonares”

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory disease that affects multiple organs. Over 50% of lupus patients have pulmonary manifestations, however the diagnosis and treatment of these manifestations are a challenge, requiring an accurate understanding in order to improve the quality of life of patients. **Objective:** perform a systematic review to the literature on the presence of pulmonary comorbidities in individuals with Systemic Lupus Erythematosus. **Method:** exploratory and descriptive systematic review. **Result:** 77 articles were included in this systematic review. Of which: 40 (52%) case reports, 21 (27.2%) retrospective cohorts, 6 (7.8%) case-control studies, 4 (5.2%) case series, 4 (5.2%)) prospective cohorts, 1 (1.3%) analytical cross-sectional study and 1 (1.3%) observational cross-sectional study. **Conclusions:** Presenting different degrees of severity, it is crucial to broaden the understanding of each pulmonary implication, aiming at early detection during the initial stages of the disease and, ideally, minimizing the accumulation of lesions. Research in this area is sparse and fragmented, which leads to a lack of a consistent evidence base to address most of these complications.

Subject Headings: “Systemic lupus erythematosus”, “Pulmonary manifestations”

2.1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma enfermidade crônica inflamatória, que pode afetar diversos órgãos do corpo, incluindo pele, articulações, rins, pulmões, sistema nervoso, membranas serosas e outros (KLEIN-GITELMA, 2022). Apesar de sua origem não ser amplamente compreendida, acredita-se que a combinação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos tenham um papel importante no desenvolvimento da doença. As características clínicas do LES são diversas e a doença costuma ter um curso crônico, apresentando períodos de piora e remissão (BRASIL, 2022).

Os dados globais indicam que a incidência do Lúpus Eritematoso Sistêmico é de aproximadamente 5,14 por 100.000 pessoas-ano, com uma população recém-diagnosticada de cerca de 0,40 milhões de pessoas por ano. Quando considerado o sexo, a taxa de incidência é maior em mulheres, com cerca de 8,82 casos por 100.000 pessoas por ano e uma população recém-diagnosticada de aproximadamente 0,34 milhões de mulheres por ano. Em relação aos homens, a incidência é menor, com cerca de 1,53 casos por 100.000 pessoas por ano e uma população recém-diagnosticada de aproximadamente 0,06 milhões de homens por ano (TIAN et al., 2022). A incidência do LES no Brasil é estimada em aproximadamente 8,7 casos por ano para cada 100.000 pessoas. A doença é mais comum em mulheres negras com idade entre 20 e 45 anos (SANTOS et al., 2022).

De acordo com Mira et al. (2020), aproximadamente metade dos pacientes apresentam envolvimento nos pulmões ou na pleura, sendo que a forma mais frequente é a pleurite com acúmulo de líquido de volume leve a moderado, geralmente afetando ambos os lados. Em um estudo transversal realizado por Conde et al. (2009), a região mais afetada pelas infecções foi o sistema respiratório, correspondendo a 45,4% dos casos analisados. Costi et al. (2017) ao relatar a distribuição das causas sequenciais registradas nos atestados de óbito dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico como causa básica de morte entre 2002 e 2011 no Brasil, identificou que 26,4% das causas de mortalidade em pacientes com LES estão relacionadas com o sistema respiratório.

Existem uma variedade de sintomas respiratórios associados ao LES, que afetam diversas partes do sistema respiratório, desde casos leves até situações graves, podendo resultar em insuficiência respiratória. O diagnóstico diferencial dessas condições tem apresentado um desafio considerável na prática médica contemporânea. Além disso, é essencial reconhecer que as infecções pulmonares podem manifestar sintomas similares, porém exigindo abordagens

terapêuticas distintas. Portanto, o conhecimento acerca das possíveis manifestações pulmonares é crucial para refinamento do diagnóstico diferencial, o que por sua vez contribui para a melhoria da sobrevida do paciente (VELOSO, 2019; BALDI, DIAS, COSTA, 2013).

Assim sendo, o propósito deste estudo consiste em realizar uma abordagem sistemática da literatura acerca da presença de comorbidades pulmonares em indivíduos portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico. O intuito é identificar a frequência das diversas comorbidades pulmonares em pacientes com LES, ao mesmo tempo em que se examina a abordagem clínica adotada para gerenciar essas comorbidades nos casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico.

2.2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática exploratória e descritiva. A elaboração da questão norteadora desse estudo foi baseada na estratégia PICO (P: problema/população; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho). Essa abordagem resultou na formulação da seguinte pergunta norteadora: O conhecimento das características clínicas das manifestações pulmonares do Lúpus Eritematoso Sistêmico aumenta a sobrevida do paciente? Cada componente do PICO foi representado pelos seguintes elementos: P: paciente com lúpus eritematoso sistêmico; I: conhecimento sobre as características clínicas das manifestações pulmonares; C: -; O: aumento da sobrevida do paciente.

A seleção dos artigos foi efetuada nas plataformas de busca eletrônica: BIREME e PubMed e nas referências de artigos. Para a realização dessa pesquisa foram aplicados os descritores do DeCS/MeSH: “Lúpus eritematoso sistêmico”/“Lúpus erythematosus, Systemic”; “Pneumonia”; “Insuficiência Respiratória”/“Respiratory Insufficiency”; “Embolia Pulmonar”/“Pulmonary Embolism”; “Pneumopatias”/“Lung Diseases”; “Hipertensão Pulmonar”/“Hypertension, Pulmonary”; “Pleurisia”/“Pleurisy”; “Broquiolite Obliterante”/“Bronchiolites Obliterans”; “Derrame Pleural”/“Pleural Effusion”; “Pneumopatias Fúngicas”/“Lung Diseases, Fungal”. Além disso, foi aplicado na pesquisa o operador Booleano “AND”. A estratégia de busca realizada na BIREME e no PubMed estão expostas no Quadro 4. e no Quadro 5., respectivamente.

Quadro 4. Estratégia da busca realizada por meio dos descritores na base de dados BIREME (DeCS/MeSH)

Expressões utilizadas no portal BIREME
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumonia
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Insuficiência Respiratória

Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Embolia Pulmonar
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumopatias
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Hipertensão Pulmonar
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pleurisia
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Bronquiolite Obliterante
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Derrame Pleural
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumopatias Fúngicas

Quadro 5. Estratégia da busca realizada por meio dos descritores na base de dados PubMed (DeCS/MeSH)

Expressões utilizadas no portal BIREME
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Pneumonia
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Respiratory Insufficiency
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Pulmonary Embolism
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Lung Diseases
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Hypertension, Pulmonary
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Pleurisy
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Bronchiolites Obliterans
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Pleural Effusion
Lúpus Erythematosus, Systemic AND Lung Diseases, Fungal

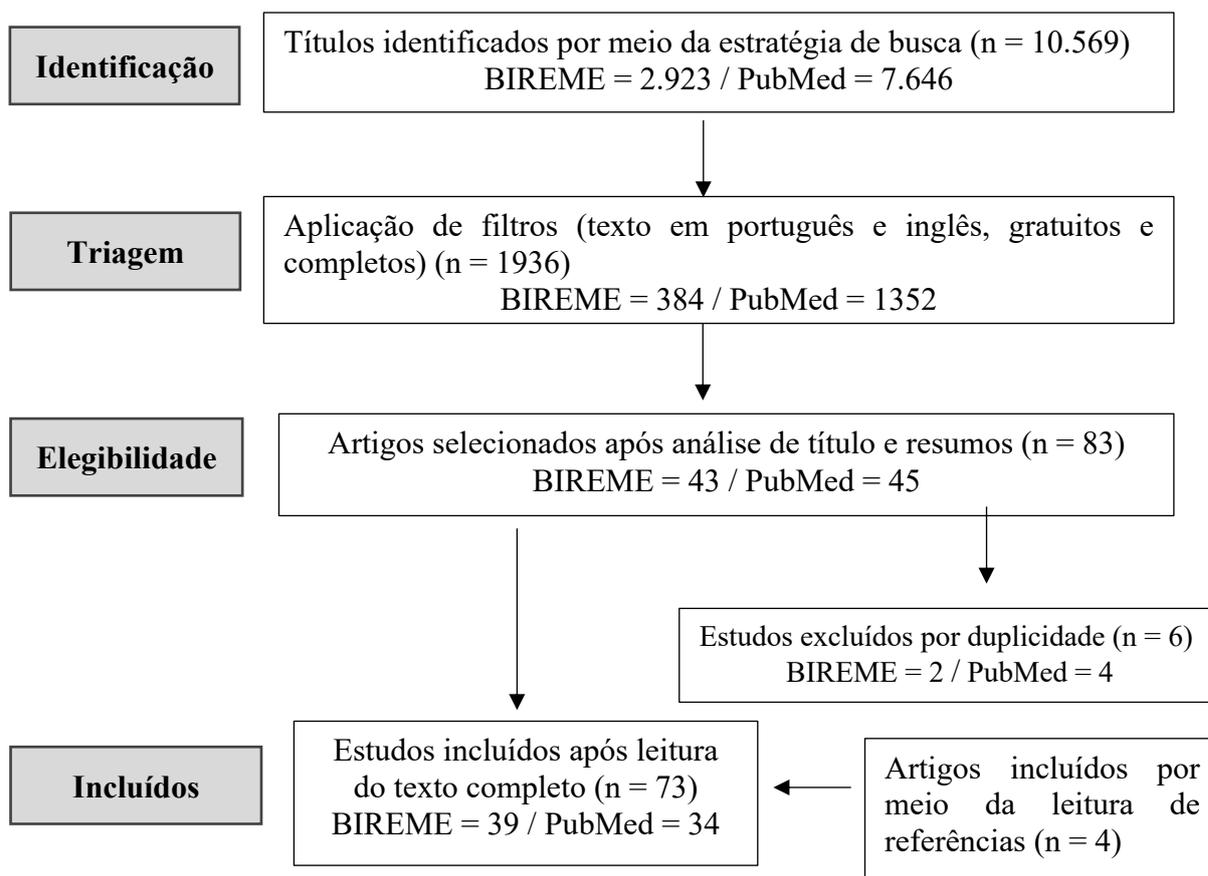
Os artigos considerados elegíveis atenderam aos seguintes critérios de inclusão: publicados em português e/ou inglês, publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), artigos que estejam dentro do tema e que estejam disponíveis na íntegra gratuitamente. Foram excluídos as revisões sistemáticas e narrativas, artigos duplicados durante a pesquisa foram levados em consideração em apenas uma das buscas.

No início da pesquisa, foram aplicados os filtros de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos: os artigos deveriam estar publicados em português e/ou inglês, terem sido publicados nos últimos 5 anos (2018-2023) e, na base de dados da PubMed, o filtro "artigos completos e gratuitos" foi adicionado. Em uma etapa subsequente, a seleção dos artigos ocorreu por meio da avaliação dos títulos e resumos, excluindo aqueles que não se relacionavam diretamente com o tema em questão. Por último, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, realizando, assim, a última filtragem. Durante todo o processo de seleção, também foram examinadas as referências dos artigos, e dessa forma, alguns artigos foram incorporados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para este estudo. A busca e seleção foram conduzidas por dois pesquisadores independentes, a fim de minimizar potenciais vieses de seleção.

2.3 RESULTADOS

De acordo com a estratégia pré-estabelecida, a pesquisa bibliográfica resultou na extração de 10.569 artigos. Destes, 2923 foram encontrados na base de dados BIREME e 7646 no PubMed. Ao aplicar os filtros, foram excluídos 8.633 artigos, permanecendo 584 artigos na BIREME e 1352 artigos no PubMed. Posteriormente a análise dos títulos e resumos, conforme os critérios pré-estabelecidos, foram selecionados 88 artigos e 6 artigos duplicados foram removidos. Após a leitura completa do texto, foram escolhidos 73 artigos para compor a presente revisão sistemática. Por fim, foram incluídos outros 4 artigos, através da leitura de referências, totalizando 77 artigos.

Figura 1 - Processo de seleção dos artigos sobre as manifestações pulmonares do Lúpus Eritematoso Sistêmico



Como já foi mencionado, a busca bibliográfica foi realizada através de várias expressões, a Tabela 1. apresenta a quantidade de artigos extraídos no portal BIREME em cada etapa do processo de acordo com a expressão usada. Assim como na Tabela 2. em relação ao portal PubMed.

Tabela 1. Resultado da busca realizada por meio das expressões na base de dados BIREME (DeCS/MeSH)

Expressões utilizadas no portal BIREME	Identificação	Triagem	Artigos elegíveis	Artigos incluídos
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumonia	1003	387	19	18
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Insuficiência Respiratória	105	15	1	0
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Embolia Pulmonar	159	12	2	2
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumopatias	699	51	7	7
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Hipertensão Pulmonar	451	70	6	6
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pleurisia	167	14	4	3
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Bronquiolite Obliterante	32	4	1	0
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Derrame Pleural	272	30	3	3
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumopatias Fúngicas	35	1	0	0
TOTAL	2923	584	43	39

Tabela 2. Resultado da busca realizada por meio das expressões na base de dados PubMed (DeCS/MeSH)

Expressões utilizadas no portal BIREME	Identificação	Triagem	Artigos elegíveis	Artigos incluídos
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumonia	1465	480	11	10
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Insuficiência Respiratória	125	12	1	1
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Embolia Pulmonar	305	35	1	0
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumopatias	4057	643	8	7

Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Hipertensão Pulmonar	824	100	15	14
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pleurisia	251	19	1	0
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Bronquiolite Obliterante	53	4	0	0
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Derrame Pleural	431	47	4	1
Lúpus Eritematoso Sistêmico AND Pneumopatias Fúngicas	135	12	5	1
TOTAL	7646	1352	46	34

Na análise dos artigos selecionados, foram identificados os seguintes tipos de estudos: 40 (52%) relatos de caso, 21 (27,2%) coortes retrospectivas, 6 (7,8%) estudos caso-controle, 4 (5,2%) séries de casos, 4 (5,2%) coortes prospectivas, 1 (1,3%) estudo transversal analítico e 1 (1,3%) estudo transversal observacional (Quadro 6; Quadro 7; Quadro 8; Quadro 9; Quadro 10). Quanto as manifestações pulmonares encontradas nos estudos incluídos, observou-se a ocorrência dos seguintes achados: a Pneumonia/Pneumonite (27 artigos), Hipertensão Arterial Pulmonar (23 artigos), Hemorragia Alveolar Difusa (12 artigos), Doença Pulmonar Intersticial (8 artigos), Síndrome do Pulmão Encolhido (6 artigos), Pleurite/Pleurisia (5 artigos), Derrame Pleural (4 artigos), Embolia Pulmonar (4 artigos), Edema Pulmonar (2 artigos) e Mesotelioma (1 artigo) (Quadro 6; Quadro 7; Quadro 8; Quadro 9; Quadro 10).

Quadro 6. Resultados dos artigos do tipo relato de caso obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação e manifestações pulmonares do LES descritas nos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Título	Autor/Ano	Metodologia	Manifestações Pulmonares do LES descritas.
Shrinking lung syndrome: a rare lung manifestation of lúpus	NETO e AGUIAR, 2018	Relato de caso	Síndrome do Pulmão Encolhido.
Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: a case report.	VASCONCELOS et al., 2021	Relato de caso	Síndrome do Pulmão Encolhido.
A 59-Year-Old Woman With Progressive Shortness of Breath, Intermittent Fevers, and Restrictive Lung Disease	MAHMOUD et al., 2022	Relato de caso	- Síndrome do Pulmão Encolhido.
Surgical resection of lupus nephritis with	PAN et al., 2022	Relato de caso	- Pneumonia por <i>Aspergillus</i> .

pulmonary Aspergillus infection: a case report and review of the literature			
Lupus Pneumonitis: Case Report of a Rare Manifestation of Neonatal Lupus	MOTA et al., 2022	Relato de caso	- Pneumonite Lúpica.
A Rare Case of Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune-associated Hemophagocytic Syndrome: The Involvement of CD163-positive Macrophages	TAIRA et al., 2022	Relato de caso	- Pneumonia Fibrinosa Aguda e em organização.
Case Report: Successful Treatment of Refractory Interstitial Lung Disease With Cyclosporine A and Pirfenidone in a Child With SLE	DENG et al., 2021	Relato de caso	- Doença Pulmonar Intersticial.
Rapid and precise diagnosis of pneumonia coinfecting by <i>Pneumocystis jirovecii</i> and <i>Aspergillus fumigatus</i> assisted by next-generation sequencing in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report	CHEN et al., 2021	Relato de caso	- Pneumonia por <i>Aspergillus</i> e <i>Pneumocystis jirovecii</i> .
Lymphocytic interstitial pneumonia as an extremely rare manifestation of systemic lupus erythematosus	ROSZKOWSKA et al., 2021	Relato de caso	- Pneumonia Intersticial Linfocítica.
Acute lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus	CANTERO et al., 2020	Relato de caso	- Pneumonite Lúpica Aguda.
Pulmonary cryptococcosis complicating interstitial lung disease in a patient with systemic lupus erythematosus	GAIBA et al., 2019	Relato de caso	- Doença Pulmonar Intersticial.
Bronchiolitis obliterans organising pneumonia as an initial manifestation in a patient with systemic lupus erythematosus: a rare presentation	JATWANI et al., 2018	Relato de caso	- Pneumonia em organização.
Pulmonary thromboembolism and alveolar hemorrhage as initial manifestations of systemic lupus erythematosus	JIMÉNEZ-ZARAZÚA et al., 2022	Relato de caso	- Tromboembolismo Pulmonar. - Hemorragia Alveolar Difusa.
Amniotic fluid and pulmonary emboli in a patient with SLE and a twin gestation	FEIFENG et al., 2020	Relato de caso	- Embolia Pulmonar.
A case report of pediatric systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar	ASSERI et al., 2022	Relato de caso	- Hemorragia Alveolar Difusa.

hemorrhage following COVID-19 infection: Causation, association, or chance?			
Shrinking lung syndrome treated with rituximab in pediatric systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature	DECOSTE et al., 2021	Relato de caso	- Síndrome do Pulmão Encolhido.
Leishmaniose Visceral Associada à Síndrome de Ativação de Macrófagos e Hemorragia Alveolar Difusa em Paciente com Lúpus	COSTA et al., 2018	Relato de caso	- Hemorragia Alveolar Difusa.
Diffuse Alveolar Hemorrhage without Extrapulmonary Manifestations: A Rare Presentation of Lupus	BAJANTRI et al., 2018	Relato de caso	- Hemorragia Alveolar Difusa.
Management of Pregnancy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus-associated Pulmonary Arterial Hypertension	KAWABI et al., 2018	Relato de caso	-Hipertensão Arterial Pulmonar.
A giant pulmonary artery aneurysm	KOSHIRO et al., 2018	Relato de caso	-Hipertensão Arterial Pulmonar.
Lupus Pleuritis with Silicotic Nodules in the Parietal Pleura	TSUCHIYA et al., 2018	Relato de caso	-Pleurite.
Tocilizumab for massive refractory pleural effusion in an adolescent with systemic lupus erythematosus	DE MATEIS et al., 2021	Relato de caso	-Derrame Pleural.
A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Malignant Pleural Mesothelioma in a 42-year Woman	YUNYUN et al., 2020	Relato de caso	-Mesotelioma.
Diagnosis of systemic lupus erythematosus by presence of Hargraves cells in eosinophilic pleural effusion: Case report	D'ANDREA et al., 2018	Relato de caso	-Derrame Pleural.
Pulmonary Systemic Lupus Erythematosus Mimicking a Pneumonia in a Postpartum Female	JAIN et al., 2018	Relato de caso	- Pneumonia Lúpica.
A Case of <i>Acinetobacter junii</i> Cavitory Pneumonia With Bacteremia in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus.	KOLLIMUTTATHUILLAM et al., 2021	Relato de caso	- Pneumonia cavitária por <i>Acinetobacter junii</i>
Acute onset systemic lupus erythematosus interstitial lung disease: A case report	KOBE et al., 2021	Relato de caso	- Doença pulmonar intersticial.
Fulminant lupus pneumonitis complicating systemic lupus erythematosus in the elderly	HELALI et al., 2023	Relato de caso	- Pneumonia Lúpica fulminante.

Efficacy of caspofungin combined with clindamycin for <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in a systemic lupus erythematosus patient: A case report and literature review	YANG et al., 2018	Relato de caso	- Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .
Penicillium janthinellum Pneumonia in an SLE Patient: A Case Study	LI et al., 2020	Relato de caso	- Pneumonia por Penicillium janthinellum.
Organizing pneumonia as an initial presentation in a male lupus: A rare case report	ACHARYA et al., 2023	Relato de caso	- Pneumonia em organização.
Indwelling pleural catheter and successful autopleurodesis of refractory inflammatory lupus effusion	NG et al., 2020	Relato de caso	- Derrame pleural.
Shrinking lung syndrome treated with rituximab in pediatric systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature	DECOSTE et al., 2021	Relato de caso	- Síndrome do pulmão encolhido.
Neuropsychiatric lupus erythematosus with neurogenic pulmonary edema and anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor limbic encephalitis: a case report	LI et al., 2022	Relato de caso	- Edema pulmonar neurogênico.
Diffuse Alveolar Haemorrhage as Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report	DHUNGANA et al., 2018	Relato de caso	- Hemorragia Alveolar Difusa.
Pediatric Lupus Presenting as Pulmonary Hypertension, Myocarditis, and Massive Pericardial Effusion in an 11-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review	CHEN et al., 2022	Relato de caso	- Hipertensão arterial pulmonar.
Severe Pulmonary Artery Hypertension in Otherwise Silent Lupus: A Unique Hybrid Treatment Approach Using Hydroxychloroquine and Sildenafil	SALEEM et al., 2022	Relato de caso	- Hipertensão arterial pulmonar.
Efficacy of immunosuppressants with bridge vasodilator therapy in severe lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension	SANGES et al., 2019	Relato de caso	- Hipertensão arterial pulmonar.
Severe Pulmonary Hypertension as Initial Presentation of SLE: A	KIANI et al., 2020	Relato de caso	- Hipertensão arterial pulmonar.

Case Report and Literature Review			
Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) as the Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Rare Presentation	KAMATH et al., 2023	Relato de caso	- Hipertensão arterial pulmonar.

Quadro 7. Resultados dos artigos do coorte obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação e manifestações pulmonares do LES descritas nos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Título	Autor/Ano	Metodologia	Manifestações Pulmonares do LES descritas.
Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort	NARVÁEZ J et al., 2018	Coorte retrospectiva	- Pleurisia. - Pneumonite Lúpica Aguda. - Doença Pulmonar Intersticial Difusa. - Hemorragia Alveolar Difusa. - Hipertensão Pulmonar Primária. - Tromboembolismo Pulmonar.
Infection-related hospitalisation in young adults with systemic lupus erythematosus: data from the National Inpatient Sample	DHITAL et al., 2023	Coorte retrospectiva	- Pleurite.
Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: Analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan	LAI et al., 2022	Coorte retrospectiva	- Tromboembolismo Pulmonar. - Edema Pulmonar. - Pneumonia bacteriana. - Hipertensão Arterial Pulmonar. - Hemorragia Alveolar Difusa.
Interstitial lung disease in patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study	ŞENKAL et al., 2022	Coorte retrospectiva	- Doença Pulmonar Intersticial.
Epidemiology of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus in France: A nation-wide population-based study over 10 years	MAGEAU et al., 2022	Coorte retrospectiva	- Doença Pulmonar Intersticial.
A retrospective study of patients with systemic lupus erythematosus combined with <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	WANG et al., 2019	Coorte retrospectiva	- Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> .

treated with caspofungin and trimethoprim/sulfamethoxazole			
Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study	ENOMOTO et al., 2019	Coorte retrospectiva	- Pneumonia Intersticial Sistêmica.
Cytomegaloviral or <i>Pneumocystis Jirovecii</i> Pneumonia Increases Mortality in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Pulmonary Hemorrhage: Evidence from Bronchoalveolar	SUN et al., 2019	Coorte retrospectiva	- Hemorragia Alveolar Difusa.
Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus	QUINTANA et al., 2020	Coorte retrospectiva	- Hemorragia Alveolar Difusa.
Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a severe disease flare with serious outcome	BLAY et al., 2018	Coorte retrospectiva	- Hemorragia Difusa Alveolar.
Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study	CHEN et al., 2019	Coorte retrospectiva	- Hipertensão Arterial Pulmonar.
Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study	JUNYAN et al., 2019	Coorte prospectiva	- Hipertensão Arterial Pulmonar .
Effect of <i>Candida albicans</i> bronchial colonization on hospital-acquired bacterial pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus	YU et al., 2019	Coorte retrospectiva	- Pneumonia bacteriana hospitalar. - Colonização brônquica por <i>Candida albicans</i> .
Tuberculosis remains a leading contributor to morbidity due to serious infections in Indian patients of SLE	CHATTERJEE et al., 2023	Coorte retrospectiva	- Pneumonia.
Epidemiology, mortality and effectiveness of prophylaxis for <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia among rheumatic patients: a territory-wide study.	CHAN et al., 2021	Coorte retrospectiva	- Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .
Bronchoalveolar lavage fluid analysis and mortality risk in systemic lupus erythematosus patients with pneumonia and respiratory failure	LAI et al., 2021	Coorte retrospectiva	- Pneumonia.
Serologic phenotypes distinguish systemic lupus erythematosus patients developing interstitial lung disease and/or myositis	COTTON et al., 2022	Coorte retrospectiva	- Doença Intersticial Pulmonar.
Duration of antibiotic therapy in systemic lupus erythematosus	ZHU et al., 2021	Coorte retrospectiva	- Pneumonia bacteriana adquirida no hospital.

patients with hospital-acquired bacterial pneumonia in eastern China			
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study	HSU et al., 2021	Coorte retrospectiva	- Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .
Exploration of the Shared Gene Signatures and Molecular Mechanisms Between Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Arterial Hypertension: Evidence From Transcriptome Data	YAO et al., 2021	Coorte retrospectiva	- Hipertensão arterial pulmonar.
Risk assessment in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study	WANG et al., 2022	Coorte retrospectiva	- Hipertensão arterial pulmonar.
Validation of the REVEAL Prognostic Models in Systemic Lupus Erythematosus-Associated Pulmonary Arterial Hypertension	QU et al., 2021	Coorte prospectiva	- Hipertensão arterial pulmonar.
Platelet Distribution Width Level in Patients With Systemic Lupus Erythematosus-Associated Pulmonary Arterial Hypertension and Its Diagnostic Value	HE et al., 2020	Coorte retrospectiva	- Hipertensão arterial pulmonar.
Autoantibody clustering of lupus-associated pulmonary hypertension.	MIZUS et al., 2019	Coorte prospectiva	- Hipertensão arterial pulmonar.
The Role of Conjunctival Microvasculature Combined with Echocardiography in Evaluating Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus	XIONG et al., 2021	Coorte prospectiva	- Hipertensão arterial pulmonar.

Quadro 8. Resultados dos artigos do tipo série de casos obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação e manifestações pulmonares do LES descritas nos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Título	Autor/Ano	Metodologia	Manifestações Pulmonares do LES descritas.
Diagnóstico diferencial das manifestações pulmonares agudas no Lúpus Eritematoso Sistêmico com o auxílio da tomografia computadorizada	VELOSO, 2019	Série de casos	- Pneumonia Lúpica Aguda. - Pneumonia infecciosa. - Hemorragia Alveolar Difusa.
Shrinking lung syndrome and systemic lupus erythematosus: a case series and literature review	Smyth et al., 2018	Série de casos	- Síndrome do Pulmão Encolhido.
Impact of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus-associated	Li et al., 2022	Série de casos	- Hipertensão Arterial Pulmonar.

pulmonary arterial hypertension: case series and literature review			
Bilateral Pleuritis as the Initial Symptom of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Series and Literature Review	SO et al., 2019	Série de casos	-Pleurite.

Quadro 9. Resultados dos artigos do tipo transversal obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação e manifestações pulmonares do LES descritas nos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Título	Autor/Ano	Metodologia	Manifestações Pulmonares do LES descritas.
Evaluation of serum uric acid level in systemic lupus erythematosus patients with normal and high pulmonary arterial hypertension.	AGHDASHI et al., 2018	Transversal analítico	- Hipertensão arterial pulmonar.
Frequency and predictors of pulmonary hypertension in patients with Systemic Lupus Erythematosus	ASIF et al., 2019	Observacional transversal	- Hipertensão arterial pulmonar.

Quadro 10. Resultados dos artigos do tipo caso-controle obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação e manifestações pulmonares do LES descritas nos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Título	Autor/Ano	Metodologia	Manifestações Pulmonares do LES descritas.
The diagnostic and prognostic value of growth differentiation factor-15 in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension	QIAN et al., 2023	Caso-controle	- Hipertensão arterial pulmonar.
Rheumatic diseases associated with alveolar hemorrhage: analysis of the national inpatient sample	KAMBHATLA et al., 2023	Caso controle	- Hemorragia alveolar difusa.
Hydroxychloroquine may reduce risk of <i>Pneumocystis</i> pneumonia in lupus patients: a Nationwide, population-based case-control study	YEO et al., 2020	Caso-controle	- Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .
ANA positivity and complement level in pleural fluid are potential diagnostic markers in discriminating lupus pleuritis from pleural effusion of other aetiologies	CHEN et al., 2021	Caso-controle	-Derrame Pleural. -Pleurite.
Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial	DONNARUMMA et al., 2019	Caso-controle	- Hipertensão Arterial Pulmonar.

hypertension in systemic lupus erythematosus patients			
New-onset non-infectious pulmonary manifestations among patients with systemic lupus erythematosus in Sweden	FORBESS et al., 2019	Caso-controle	<ul style="list-style-type: none"> - Doença Pulmonar Intersticial. - Hemorragia Alveolar Difusa. - Hipertensão Pulmonar. - Embolia Pulmonar. - Edema Pulmonar.

2.4 DISCUSSÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos, que pode atingir vários sistemas (FERREIRA, 2011). Nesse estudo, foram investigadas as apresentações pulmonares em pacientes com LES de acordo com as evidências científicas identificadas na literatura.

Entre as descobertas documentadas nas pesquisas, destacam-se a pneumonia (26 artigos) e a elevada ocorrência de hipertensão arterial pulmonar (22 artigos), em comparação com outras manifestações.

A pneumonia consiste na inflamação súbita dos tecidos pulmonares ocasionada por infecção (SETHI, 2022). Devido à disfunção imunológica e ao uso prolongado de corticóides e imunossupressores em pacientes com lúpus, eles têm uma propensão significativa a desenvolver pneumonia (HSU et al., 2021). Este estudo identificou uma incidência elevada de infecções pulmonares causadas especificamente pelo *Pneumocystis jirovecii*.

Segundo WENG et al. (2013), a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (PCP) é uma condição pouco comum, porém associada a uma elevada taxa de mortalidade. Essa tendência é respaldada pelas conclusões deste estudo, onde existe uma limitada quantidade de literatura que aborda essa manifestação. Além disso, a maioria dos trabalhos são do tipo relatos de casos, o que reforça a raridade dessa forma de infecção.

No estudo retrospectivo conduzido por WANG et al. (2019), é apresentada a eficácia da administração conjunta de caspofungina e sulfametoxazol/trimetoprima no tratamento da PCP. Por sua vez, YANG et al. (2018) descreve o caso de uma paciente que interrompeu o uso de sulfametoxazol/trimetoprima devido a náuseas, sendo então tratada com a combinação de caspofungina e clindamicina, demonstrando a efetividade dessa abordagem combinada como uma alternativa terapêutica eficaz para a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

YEO et al. (2020), examina a relação entre a infecção causada por *Pneumocystis jirovecii* e a administração de glicocorticóides e imunossupressores, apontando para um

aumento do risco de PCP em pacientes submetidos a esses tratamentos medicamentosos. Além disso, o estudo sugere que a utilização de hidroxicloroquina desempenha um papel protetor contra o desenvolvimento dessa manifestação.

No processo diagnóstico da PCP, realiza-se a detecção microbiológica do microrganismo por meio de amostras de escarro induzido ou fluido obtido por lavagem broncoalveolar. Quando essa identificação não é viável, é possível iniciar o tratamento com base em um diagnóstico presuntivo. Essa abordagem fundamenta-se em observações clínicas e radiográficas, assim como na medição dos níveis séricos de beta-D-glucana (THOMAS; LIMPER, 2022). Dentro do escopo de nosso estudo, identificamos um relato de caso que empregou a mensuração dos níveis de beta-D-glucana para o diagnóstico presuntivo do PCP. Além disso, essa avaliação é um importante preditor de eficácia terapêutica em pacientes com PCP (YANG et al., 2018).

Chen et al. (2021), apresenta o primeiro caso documentado de uma paciente com pneumonia co-infectada por *Pneumocystis jirovecii* e *Aspergillus*. Esse relato enfatiza uma abordagem diagnóstica inovadora, conhecida como sequenciamento de próxima geração aplicado à identificação de patógenos. Combinada às evidências clínicas e radiológicas, essa estratégia permite uma rápida identificação de polinfecções, as quais ocasionalmente causam doenças, mas são letais.

Em nosso estudo, a pneumonia por somente *Aspergillus* foi identificada em apenas 1 estudo do tipo relato de caso, o que indica a raridade dessa manifestação. Segundo Pan et al. (2022), diversos fatores contribuíram para a suscetibilidade à infecção na paciente abordada, entre eles, a disfunção imunológica resultante do Lúpus Eritematoso Sistêmico, a administração prolongada de corticóides e imunossupressores, o uso de antibióticos de amplo espectro e a adesão limitada às orientações médicas.

A abordagem terapêutica para a Pneumonia por *Aspergillus* frequentemente envolve tratamento medicamentoso, porém em certos cenários, deve-se considerar uma intervenção cirúrgica para remover as lesões e colaborar na manutenção do controle do LES (PAN et al., 2022).

Outros tipos de pneumonia também foram identificados na literatura pelo nosso estudo, como a pneumonite lúpica (PL) que é uma expressão rara do LES, afetando entre 0% e 14% dos pacientes (FERREIRA, 2011). De acordo com os resultados da coorte retrospectiva conduzida por Narváez et al. (2018), um total de 118 pacientes (3,6%) apresentou pneumonite lúpica, figurando como a segunda manifestação mais prevalente no estudo. A forma como a PL

se apresenta clinicamente é semelhante à pneumonia., o que pode levar a erros de diagnóstico e atrasos na identificação.

A indicação radiológica típica da pneumonite lúpica aguda consiste na observação de opacidades pulmonares múltiplas e bilaterais, preferencialmente localizadas nas regiões inferiores dos pulmões. Embora a broncoscopia com lavagem broncoalveolar (LBA) e a biópsia pulmonar não possuam capacidade diagnóstica para a PL, o LBA tem uma função crucial na exclusão de infecções e hemorragia alveolar difusa. Assim, é prudente considerar a hipótese de PL quando a reação ao tratamento convencional da pneumonia é insatisfatória e são identificados indícios extrapulmonares do LES (CANTERO, 2020; JAIN et al., 2018).

É de suma importância aumentar a conscientização entre os profissionais de saúde acerca desta complicação rara e promover uma colaboração estreita entre diferentes áreas médicas. Esses esforços são essenciais para alcançar uma abordagem mais precoce e efetiva (HELALI et al., 2023).

A pneumonia em organização, independentemente da presença de bronquiolite obliterante, constitui uma condição anatomopatológica pulmonar distinta que se manifesta com diversas apresentações clínicas e radiológicas (FORTUNA et al., 2002). Mesmo sendo uma ocorrência pouco comum, a pneumonia em organização como a primeira apresentação no contexto do Lúpus também pode ser identificada por meio de tomografia computadorizada, antes mesmo de recorrer à biópsia pulmonar, a qual é realizada de forma rara. Esse cenário propicia o início precoce de terapias imunossupressoras, contribuindo para a redução das complicações potenciais e da progressão da doença, resultando em uma melhoria do prognóstico (ACHARYA et., 2023).

Na pneumonia fibrinosa aguda e em organização (PFAO) podem ser observados aglomerados de fibrina nos espaços alveolares, juntamente com a presença de pneumonia em organização. Além disso, é importante ressaltar que a PFAO não se enquadra nos padrões histológicos tradicionais associados a dano alveolar difuso, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização ou pneumonia eosinofílica (BEASLEY et al., 2002).

Até o momento atual, somente dois casos de pneumonia fibrinosa aguda e em organização associada ao LES foram registrados, o que ressalta a excepcionalidade dessa apresentação. Para o diagnóstico dessa manifestação é necessário realizar uma biópsia pulmonar. Em relação abordagem terapêutica, não há na literatura atual registros de terapias comprovadamente seguras e eficazes para abordar essa condição (TAIRA et al., 2022).

A pneumonia intersticial linfóide (PIL) é definida pela presença de infiltração de alvéolos e septos alveolares por linfócitos de pequenas dimensões, acompanhada por um número variável de plasmócitos (LEE et al., 2021). Essa manifestação é raramente vinculada ao LES, no relato de caso de Roszkowska (2021) evidencia-se um paciente lúpico assintomático que após um rastreamento é diagnosticado com PIL. Dessa forma, destaca-se a importância do rastreamento de complicações pulmonares em pacientes lúpicos, mesmo que assintomáticos.

A pneumonia bacteriana hospitalar (PBH) é um dos tipos mais graves de pneumonia (ASSUNÇÃO, PEREIRA, ABREU, 2018). Existem diretrizes para o manejo dessa infecção, entretanto a maioria não abrange pacientes com LES (AMBARAS, AZIZ, 2018; MARTIN-LOECHES, RODRIGUEZ, TORRES, 2018). Desse modo, a coorte retrospectiva de Zhu et al. (2021) verificou o curso de tratamento antibiótico para pacientes com LES e pneumonia bacteriana hospitalar concluindo que a duração da antibioticoterapia para esses pacientes é maior que o recomendado pelas diretrizes práticas e que essa duração pode ser alterada de acordo com a condição imunológica do paciente e a severidade da infecção.

Ademais, o ensaio retrospectivo de YU et al. (2019) investiga a relação entre a colonização por *Candida albicans* (CA) nas vias aéreas e pneumonia bacteriana hospitalar em indivíduos com LES. O estudo revela que a colonização das vias aéreas por CA não tem impacto na mortalidade dos pacientes com Lúpus e PBH. No entanto, foi observado que essa colonização pode estender a duração da antibioticoterapia da pneumonia bacteriana hospitalar. Além disso, a presença da CA nas vias aéreas pode influenciar os níveis de citocinas inflamatórias e indicadores imunológicos.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é um distúrbio progressivo caracterizado por uma pressão arterial pulmonar média em repouso acima de 25 mmHg e uma pressão de oclusão pulmonar abaixo de 15 mmHg (AMARNANI et al., 2020). A HAP não está incluída em nenhum critério de diagnóstico de LES, por ser uma complicação relativamente rara associada ao LES, contudo potencialmente fatal quando não tratada adequadamente e precocemente (SHIN et al., 2022).

Na coorte de Chen et al. (2019), 336 (2,13%) pacientes com LES foram diagnosticados com HAP, o que ressalta a raridade da sua apresentação no Lúpus. Além disso, os autores pontuam em sua coorte que a hipertensão sistêmica é um potencial fator de risco para o desenvolvimento de HAP em indivíduos com Lúpus. Como também relatam a existência de um hiato de 3 a 5 anos entre a confirmação do LES e o diagnóstico da HAP e que por esse motivo a taxa de sobrevida, com frequência não ultrapassa 5 anos.

O LES possui em sua base etiopatogênica uma variedade de anticorpos. A partir dessa premissa, observou-se que a elevada presença de anticorpos anti-SSA/SSB, anticardiolipina, anti-RNP e anticorpos anti-U1-RNP está associada a um aumento na incidência de HAP em pacientes com LES. Por outro lado, altos índices de anticorpos anti-U1-RNP também sugerem uma maior sobrevida desses pacientes (HACHULLA et al., 2018; LI et al., 2014; LIAN et al., 2012).

Relativamente ao tratamento da HAP, percebeu-se que drogas imunossupressoras já utilizadas no manejo do LES, tem impacto positivo no controle dessa afecção (GONZALEZ-LOPEZ et al., 2004; SANCHEZ et al., 2006). A base do tratamento da HAP é reconhecidamente feita a partir de medicamentos vasodilatadores com a finalidade de aliviar a pressão na artéria pulmonar, portanto, é presumível que a associação de terapia imunossupressora usada no LES e vasodilatadores convencionalmente usados em pacientes portadores não-lúpicos, pudesse constituir uma alternativa factível de tratamento da HAP associada ao LES (KOMMIREDDY et al., 2015). Em nosso estudo identificamos o relato de caso de Saleem et al. (2022) que mostrou como essa proposta terapêutica pode ser benéfica.

A incidência da Doença Pulmonar Intersticial associada ao LES é bem menos frequente do que em sua forma isolada, alcançando taxas que variam de 3% a 13% (KEANE; LYNCH, 2000). Na coorte retrospectiva de Narváez et al. (2018), realizada na Espanha, foram selecionados 3215 pacientes lúpicos e encontrou-se uma taxa de prevalência de 2% de DPI associada ao LES, ratificando, portanto, a relativa raridade com que essa afecção se relaciona ao Lúpus.

O quadro clínico sugestivo de DPI associado ao LES é de início insidioso e inclui tosse crônica não produtiva, dispneia, dor pleurítica recorrente, além de importante intolerância a exercícios físicos. Contudo, é importante ressaltar que uma parcela significativa dos acometidos são assintomáticos no momento do diagnóstico (HEDRICH et al., 2010; CHEEMA, QUISMÓRIO, 2000).

Şenkal et al. (2022), em seu estudo do tipo coorte, concluem a importância de dedicar uma atenção específica ao diagnóstico de DPI durante a prática clínica. Eles destacam que essa manifestação pode passar despercebida não somente em pacientes assintomáticos, como também naqueles com doença ativa multissistêmica. Além disso, ressaltam que a incorporação de testes simples de espirometria, teste de difusão de monóxido de carbono e radiografia de tórax durante as consultas de rotina dos pacientes podem auxiliar na avaliação da necessidade de investigações adicionais.

A embolia pulmonar (EP) é uma rara e grave manifestação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, com prevalência estimada de 1 a 5% em pacientes lúpicos (ALLEN et al., 2012; Aviña-Zubieta et al., 2012). No relato de caso de Kumar, Ghazanfar e Altaf (2021), identificado em nosso estudo, os autores destacam que a embolia pulmonar pode ser a apresentação inicial do LES. Desse modo, é importante que os médicos suspeitem do Lúpus mesmo na ausência de características clínicas evidentes.

Durante a condução da nossa pesquisa, foram identificados somente quatro artigos que mencionam a embolia pulmonar associada ao LES. Essa escassez de estudos enfatiza a natureza incomum dessa manifestação e a urgência de pesquisas adicionais nessa área.

A presença de dor pleurítica é observada em 45% dos indivíduos com LES e pode estar ou não associada ao derrame pleural. Apesar de não implicar um perigo iminente à vida, essa dor pode desempenhar um papel significativo na morbidade (DUBOIS, TUFFANELLI, 1964).

Apesar de ser uma manifestação comum em indivíduos com LES, a pleurisia, acompanhada ou não por derrame pleural, apresenta-se raramente como a primeira ocorrência do LES. Apenas em 3% dos casos, a pleurisia com derrame pleural é identificada como manifestação inicial, enquanto em 1% dos casos ela é identificada isoladamente (DUBOIS, TUFFANELLI, 1964). Em nosso estudo, identificamos uma série de quatro casos que descrevem a pleurite como a primeira manifestação do LES. Os autores destacam que esses pacientes demonstraram envolvimento sistêmico limitado, além do derrame pleural, o que complicou a obtenção de um diagnóstico preciso. Adicionalmente, os autores ressaltam a importância de dar ênfase a outros achados durante a investigação, como exames físicos, análises sanguíneas e urinárias, uma vez que esses contribuem para a formulação de um diagnóstico definitivo preciso (SO et al., 2019).

O derrame pleural é um dos acometimentos pulmonares mais comuns no LES (PEGO-REIGOSA, MEDEIROS, ISENBERG, 2009). Por isso, é o único critério diagnóstico relacionado ao sistema pulmonar utilizado pela EULAR. As estimativas indicam que aproximadamente de 30% a 50% dos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentarão a ocorrência de derrame pleural ao longo da evolução da doença. Contudo, é importante notar que esses derrames frequentemente se manifestam em dimensões reduzidas e podem não ocasionar sintomas evidentes (GOOD et al., 1983; PINES et al., 1985).

Considerando a diversidade de origens do derrame pleural, é vantajoso buscar biomarcadores que possam diferenciar essa manifestação de outros acometimentos. A avaliação dos níveis de anticorpos antinucleares e dos complementos C3 e C4 no líquido pleural emerge

como uma abordagem promissora para distinguir a pleurite lúpica do derrame pleural de outras etiologias. Ao avaliar especificamente derrames pleurais exsudativos (pleurite lúpica exsudativa versus derrame pleural relacionado a infecções ou malignidades), observa-se que a acurácia diagnóstica do ANA parecem ser ligeiramente superior, enquanto os níveis de C3 e C4 permanecem consistentes (CHEN et al., 2021).

Embora a pleurite lúpica e o derrame pleural sejam manifestações comuns em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, nosso estudo encontrou uma quantidade limitada de artigos que relatem sobre essas manifestações. Essa lacuna na literatura destaca a necessidade de investigações adicionais para aprofundar nosso entendimento dessas condições e, assim, aprimorar as estratégias de diagnóstico, tratamento e manejo clínico para os pacientes afetados pelo LES

A síndrome do pulmão encolhido (SPE) é uma manifestação rara do Lúpus Eritematoso Sistêmico, com uma taxa de ocorrência estimada em aproximadamente 1% a 2%. (DEEB et al., 2017). Caso não diagnosticada, a SPE está associada ao aumento significativo da morbidade. As complexidades envolvidas no processo diagnóstico da SPE ressaltam a importância de uma abordagem precisa. Para garantir uma identificação precoce e um tratamento eficaz, é crucial promover uma maior conscientização sobre a existência da SPE. Isso deve ser acompanhado por um elevado índice de suspeita em pacientes lúpicos que apresentem dispneia progressiva inexplicada de outra forma. Essa abordagem permitirá o diagnóstico e tratamento oportunos dessa condição tratável, visando melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados (SMYTH et al., 2018).

A abordagem terapêutica não é específica para a SPE associada ao LES, uma vez que a raridade dessa combinação resulta na ausência de estudos relacionados ao tema. Segundo DURON et al. (2016), os pacientes com LES acompanhados de SPE que receberam tratamento baseado em monoterapia com glicocorticosteróides ou em combinação com outros agentes imunossupressores, como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e micofenolato de mofetila obtiveram resultados satisfatórios. O estudo de Decoste, Mateos-Corral e Lng (2021) resalta a importância de considerar terapias adicionais, como o uso de rituximabe, em pacientes com SPE que não respondem plenamente à terapia imunossupressora inicial.

A hemorragia alveolar difusa (HAD) é caracterizada pela presença de infiltração pulmonar difusa aguda visível em radiografias de tórax. Ela é acompanhada por uma rápida redução dos níveis de hemoglobina e sintomas respiratórios inespecíficos, tais como hemoptise, dispneia, tosse, expectoração e hipóxia (KIM et al., 2016).

A ocorrência desse fenômeno foi documentada em menos de 5% dos indivíduos com LES, sendo mais frequentemente identificada no contexto de nefrite lúpica ativa (ZAMORA et al., 1997). Essa raridade é corroborada pelos achados do presente estudo, uma vez que essa condição foi citada apenas 12 ocasiões nos trabalhos analisados. Apesar da baixa incidência, a HAD é uma condição de extrema gravidade associada LES, estando ligada a uma taxa de mortalidade elevada, podendo chegar a 90% (ABUD-MENDOZA et al., 1985). Em uma coorte conduzida por Lai et al. (2022), que investigou os fatores de risco para mortalidade no LES, foram registrados 180 óbitos em um grupo de 2507 pacientes lúpicos, sendo apenas 13 desses casos relacionados à HAD.

Devido à ausência de informações provenientes de ensaios clínicos específicos sobre o sangramento alveolar difuso no Lúpus Eritematoso Sistêmico, as diretrizes tratadas comumente se fundamentam em outros distúrbios autoimunes que apresentavam hemorragia pulmonar, como as vasculites reumatológicas. Em geral, essas orientações propõem a administração de pulsoterapia intravenosa de esteroides em conjunto com outras medicações imunossupressoras já utilizadas no LES como, por exemplo, a ciclofosfamida (ARMANANI et al., 2020), embora a sua eficácia tenha se mostrado controversa aumentando a mortalidade, como relatou Zamora et al. (1997). Além disso, cerca de 57% dos indivíduos que sofrem de hemorragia pulmonar também enfrentam complicações concomitantes. Por essa razão, é crucial gerenciar esses pacientes com o uso adequado de antibióticos, a fim de reduzir o índice de mortalidade (ROJAS-SERRANO et al., 2008).

Em nossa pesquisa, encontramos somente um único artigo que relata um caso de Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) em um paciente com LES. O MPM é uma forma de neoplasia maligna rara e altamente invasiva originada das células mesoteliais pleurais. A apresentação do MPM em conjunto com o LES é ainda mais excepcional, o que enfatiza a necessidade de mais casos documentados na literatura para determinar qualquer possível associação entre essas duas condições. Vale ressaltar que quando viável, a realização de uma biópsia pleural deve ser considerada para minimizar possíveis erros de diagnóstico (LIU et al., 2020).

O edema pulmonar neurogênico (EPN) é caracterizado por um rápido acúmulo de líquido nos pulmões, sendo desencadeado por uma variedade de condições que afetam o sistema nervoso central. Essas condições englobam desde lesões na medula espinhal e hemorragias subaracnóideas até episódios prolongados de estado epiléptico e lesões cerebrais. (FAROOQ, VEERAREDDY, SILBER, 2017; CHO et al., 2018). Conforme destacado por Li et al. (2022)

no único estudo identificado nesta pesquisa que menciona essa manifestação, é possível observar a ocorrência do EPN como uma possível complicação do Lúpus Eritematoso Neuropsiquiátrico (LESNP). Os autores enfatizam também que existe a possibilidade de produção do anticorpo anti- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico 2 em pacientes com LESNP, especialmente em indivíduos com altos títulos de anticorpos policlonais IgG. A detecção precoce desses autoanticorpos associados à encefalite em pacientes com LESNP pode impactar positivamente o prognóstico, permitindo a implementação de intervenções terapêuticas apropriadas em tempo oportuno. Dessa forma, é necessário estudos adicionais para confirmar essas observações e compreender de forma mais abrangente a patogênese dos autoanticorpos relacionados à encefalite em pacientes com LES.

2.5 CONCLUSÃO

São diversas as manifestações pulmonares observadas no Lúpus Eritematoso sistêmico, com destaque para a pneumonia e a hipertensão arterial pulmonar que ocorrem com maior frequência. Apresentando diferentes graus de severidade, é crucial ampliar a compreensão sobre cada implicação pulmonar, visando à detecção precoce durante os estágios iniciais da doença e, idealmente, minimizar o acúmulo de lesões. A investigação nessa área é escassa e fragmentada, o que leva à falta de uma base consistente de provas para abordar a maioria dessas complicações, sendo a abordagem predominantemente apoiada por estudos do tipo relato de caso. Distinguir entre infecção e inflamação nos pulmões é uma questão clínica recorrente, e os traços distintivos das duas condições podem se entrelaçar, resultando em desafios extras na construção de um diagnóstico correto. Em situações complicadas como essas, a cooperação interdisciplinar com especialistas em pneumologia e infectologia é de grande valor.

REFERÊNCIAS

ABUD-MENDOZA, C.; Diaz-Jouanen, E.; Alarcón-Segovia, D.; Hemorragia pulmonar fatal no lúpus eritematoso sistêmico. Ocorrência sem hemoptise. *J Reumatol.* 1985 Jun;12(3):558-61. PMID: 4045853. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4045853/>

ACHARYA, S.; Aryal, R.; Yadav, R. K.; Shrestha, S.; Karki, R.; Jha, S.; (Pneumonia em organização como apresentação inicial em lúpus masculino: relato de caso raro) Organizing pneumonia as an initial presentation in a male lupus: A rare case report. *Clin Case Rep.* 2023

May 18;11(5):e7389. doi: 10.1002/ccr3.7389. PMID: 37215971; PMCID: PMC10196426.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10196426/>

AGHDASHI, M.; Behnemoon, M.; Mahmoodi, Rad J.; Rabiepour, M.; (Avaliação do nível sérico de ácido úrico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com hipertensão arterial pulmonar normal e alta) Evaluation of serum uric acid level in systemic lupus erythematosus patients with normal and high pulmonary arterial hypertension. *Biomedicine (Taipei)*. 2018 Sep;8(3):16. doi: 10.1051/bmdcn/2018080316. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30141403; PMCID: PMC6108231. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6108231/>

ALLEN, D.; Fischer, A.; Bshouty, Z.; Robinson, D. B.; Peschken, C. A.; Hitchon, C.; El-Gabalawy, H.; Meyers, M.; Mittoo, S.; Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*. 2012 Oct;21(12):1316-25. doi:10.1177/0961203312454343. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22813546. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22813546>

AMARNANI, R.; Yeoh, S. A.; Denny, E. K.; Wincup, C.; Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18;7:610257. doi: 10.3389/fmed.2020.610257. PMID: 33537331; PMCID: PMC7847931. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847931/>

AMBARAS, Khan R.; Aziz, Z.; Qualidade metodológica das diretrizes para pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica: uma revisão sistemática. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:450-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29722052>

ASIF, S.; Rasheed, A.; Mahmud, T. E.; Asghar, A.; (Frequência e preditores de hipertensão pulmonar em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico) Frequency and predictors of pulmonary hypertension in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2019 Jan-Feb;35(1):86-89. doi: 10.12669/pjms.35.1.405. PMID: 30881402; PMCID: PMC6408637. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408637/>

ASSERI A. A.; Al-Murayeh, R.; Abudiah, A. M.; Elgebally, E. I.; Aljaser, A. M.; Um relato de caso de lúpus eritematoso sistêmico pediátrico com hemorragia alveolar difusa após infecção

por COVID-19: Causa, associação ou acaso? A case report of pediatric systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage following COVID-19 infection: Causation, association, or chance? *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30071. doi: 10.1097/MD.00000000000030071. PMID: 35984167; PMCID: PMC9387659. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9387659/>.

AVIÑA-ZUBIETA, J.; Lacaille, D.; Sayre, E. et al.; Risco de embolia pulmonar e trombose venosa profunda no lúpus eritematoso sistêmico: estudo de coorte de base populacional. *Artrite Res Ther* 14 (Suppl 3), A53 (2012). <https://doi.org/10.1186/ar3987>

BAJANTRI, B.; Sapkota, B.; Venkatram, S.; Hemorragia Alveolar Difusa sem Manifestações Extrapulmonares: Uma Apresentação Rara de Lúpus. *Diffuse Alveolar Hemorrhage without Extrapulmonary Manifestations: A Rare Presentation of Lupus*. *Am J Case Rep*. 2018 Feb 28;19:218-223. doi: 10.12659/ajcr.907148. PMID: 29487279; PMCID: PMC5839422. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839422/>.

BARRETO, Mota R.; Santos, N. R.; Éden, P.; Rodrigues, M.; Brito, I.; Soares, H.; Pneumonite Lúpica: Relato de Caso de Manifestação Rara de Lúpus Neonatal. *Lupus Pneumonitis: Case Report of a Rare Manifestation of Neonatal Lupus*. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022 Jan-Dec;10:23247096221077815. doi: 10.1177/23247096221077815. PMID: 35389295; PMCID: PMC9016583. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016583/>.

BEASLEY, Mary Beth; Franks, Teri J.; Galvin, Jeffrey R.; Gochuico, Bernadette; Travis, William D. Pneumonia Fibrinosa Aguda e Organizada: Um Padrão Histológico de Lesão Pulmonar e Possível Variante de Dano Alveolar Difuso. *Arch Pathol Lab Med* 1 de setembro de 2002; 126 (9): 1064–1070. doi: <https://doi.org/10.5858/2002-126-1064-AFAOP>. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/126/9/1064/453548/Acute-Fibrinous-and-Organizing-PneumoniaA>

BLAY, G.; Rodrigues, J. C.; Ferreira, J. C. O.; et al; *Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a severe disease flare with serious outcome*. Hemorragia alveolar difusa no lúpus eritematoso sistêmico de início na infância: uma exacerbação grave da doença com desfecho grave. *Adv Rheumatol* **58**, 39 (2018). <https://doi.org/10.1186/s42358->

018-0038-4. Disponível em:
<https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-018-0038-4#citeas>.

BOM, J. T.; Rei, T. E.; Antony, V. B.; Sahn, S. A.; Pleurite lúpica. Características clínicas e características do líquido pleural, com especial referência aos anticorpos antinucleares do líquido pleural. *Baú* 84: 714-718, 1983. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605838/>

CANTERO, C.; Vongthilath, R.; Plojoux, J.; Pneumonite lúpica aguda como apresentação inicial de lúpus eritematoso sistêmico Acute lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul 7;13(7):e234638. doi: 10.1136/bcr-2020-234638. PMID: 32641438; PMCID: PMC7342476. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7342476/>.

CHAN, S. C. W.; Chung, H. Y.; Lau, C. S.; Li, P. H.; (Epidemiologia, mortalidade e efetividade da profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em pacientes reumáticos: um estudo territorial) Epidemiology, mortality and effectiveness of prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia among rheumatic patients: a territory-wide study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Nov 11;20(1):78. doi: 10.1186/s12941-021-00483-2. PMID: 34763703; PMCID: PMC8582139. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8582139/>

CHATTERJEE, R.; Pattanaik, S. S.; Misra, D. P.; Agarwal, V.; Lawrence, A.; Misra, R.; Aggarwal, A.; (A tuberculose continua sendo um dos principais contribuintes para a morbidade devido a infecções graves em pacientes indianos com LES) Tuberculosis remains a leading contributor to morbidity due to serious infections in Indian patients of SLE. *Clin Rheumatol.* 2023 Apr 11:1–12. doi: 10.1007/s10067-023-06592-x. Epub ahead of print. PMID: 37040053; PMCID: PMC10088612. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10088612/>

CHEEMA, G. S.; Quismorio, F. P. Jr.; Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Sep;6(5):424-9. doi: 10.1097/00063198-200009000-00007. PMID: 10958234. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958234/>

CHEN, D. Y.; Huang, Y. H.; Chen, Y. M.; Chen, J. J. W.; Yang, T. Y.; Chang, G. C.; Tang, K. T.; A positividade do ANA e o nível de complemento no líquido pleural são marcadores diagnósticos potenciais na discriminação de pleurite lúpica de derrame pleural de outras etiologias. ANA positivity and complement level in pleural fluid are potential diagnostic markers in discriminating lupus pleuritis from pleural effusion of other aetiologies. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov;8(1):e000562. doi: 10.1136/lupus-2021-000562. PMID: 34785570; PMCID: PMC8596033. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8596033/>.

CHEN, H. A.; Hsu, T. C.; Yang, S. C.; Weng, C. T.; Wu, C. H.; Sun, C. Y.; Lin, C. Y.; Incidência e impacto na sobrevida da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: um estudo de coorte nacional. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Mar 27;21(1):82. doi: 10.1186/s13075-019-1868-0. PMID: 30917868; PMCID: PMC6438012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438012/>.

CHEN, Y.; Ai, L.; Zhou, Y.; Zhao, Y.; Huang, J.; Tang, W.; Liang, Y.; Diagnóstico rápido e preciso de pneumonia coinfectada por *Pneumocystis jirovecii* e *Aspergillus fumigatus* assistido por sequenciamento de nova geração em paciente com lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso. Rapid and precise diagnosis of pneumonia coinfecting by *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* assisted by next-generation sequencing in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Jun 26;20(1):47. doi: 10.1186/s12941-021-00448-5. PMID: 34174895; PMCID: PMC8235577. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235577/>.

CHEN, Y. J.; Lin, Y. J.; Guo, M. M.; (Lúpus pediátrico apresentando-se como hipertensão pulmonar, miocardite e derrame pericárdico maciço em uma menina de 11 anos: relato de caso e revisão da literatura) Pediatric Lupus Presenting as Pulmonary Hypertension, Myocarditis, and Massive Pericardial Effusion in an 11-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr*. 2022 Jan 26;10:772422. doi: 10.3389/fped.2022.772422. PMID: 35155304; PMCID: PMC8826687. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8826687/>

COSTA, Andreia; Pais, Cármen; Cerqueira, Sofia; Salvador, Fernando; 2018; “Leishmaniose Visceral Associada à Síndrome de Ativação de Macrófagos e Hemorragia Alveolar Difusa em Paciente com Lúpus”. *Acta Médica Portuguesa* 31 (10). Lisboa, Portugal: 593-96. <https://doi.org/10.20344/amp.9028>. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/9028>
<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/9028/5520>

COTTON, T.; Fritzler, M. J.; Choi, M. Y.; Zheng, B.; Niaki, O. Z.; Pineau, C. A.; Lukusa, L.; Bernatsky, S.; Fenótipos sorológicos distinguem pacientes com lúpus eritematoso sistêmico desenvolvendo doença pulmonar intersticial e/ou miosite. Serologic phenotypes distinguish systemic lupus erythematosus patients developing interstitial lung disease and/or myositis. *Lupus*. 2022 Oct;31(12):1477-1484. doi: 10.1177/09612033221122158. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018314; PMCID: PMC9580032. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9580032/>

D'ANDRÉA, A.; L Peillet, D.; Serratrice, C.; Petignat, P. A.; Prendki, V.; Reny, J. L.; Serratrice, J.; Diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico pela presença de células de Hargraves em derrame pleural eosinofílico. Diagnosis of systemic lupus erythematosus by presence of Hargraves cells in eosinophilic pleural effusion: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12871. doi: 10.1097/MD.00000000000012871. PMID: 30335001; PMCID: PMC6211931. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211931/>.

DAM, Kim; Jeongim, Choi; Soo-Kyung, Cho; Chan-Bum, Choi; Tae-Hwan, Kim; Jae-Bum, Jun; Dae-Hyun, Yoo; Sang-Cheol, Bae; Yoon-Kyoung, Sung;
Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Volume 46, Issue 6, 2017, Pages 782-787, ISSN 0049-0172, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017216302712>

DE MATTEIS, A.; Sacco, E.; Celani, C.; Uva, A.; Messia, V.; Nicolai, R.; Pardeo, M.; De Benedetti, F.; Bracaglia, C.; Tocilizumabe para derrame pleural maciço refratário em adolescente com lúpus eritematoso sistêmico. Tocilizumab for massive refractory pleural

effusion in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Sep 16;19(1):144. doi: 10.1186/s12969-021-00635-w. PMID: 34530845; PMCID: PMC8444491. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444491/>.

DECOSTE, C.; Mateos-Corral, D.; Lang, B.; Síndrome do pulmão encolhido tratado com rituximabe em lúpus eritematoso sistêmico pediátrico: relato de caso e revisão da literatura. *Shrinking lung syndrome treated with rituximab in pediatric systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Jan 6;19(1):7. doi: 10.1186/s12969-020-00491-0. PMID: 33407629; PMCID: PMC7789161. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789161/>

DEEB, M.; Tselios, K.; Gladman, D. D.; Su, J.; Urowitz, M. B.; Síndrome do pulmão encolhido no lúpus eritematoso sistêmico: uma experiência unicêntrica. *Lúpus.* Março de 2018;27(3):365-371. DOI: 10.1177/0961203317722411. Epub 2017 Julho 31. PMID: 28758573. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758573/>

DENG, L.; Chen, Y.; Hu, X.; Zhou, J.; Zhang, Y.; Relato de Caso: Tratamento Bem-sucedido de Doença Pulmonar Intersticial Refratária com Ciclosporina A e Pirfenidona em Criança com LES. *Case Report: Successful Treatment of Refractory Interstitial Lung Disease With Cyclosporine A and Pirfenidone in a Child With SLE. Front Immunol.* 2021 Oct 4;12:708463. doi: 10.3389/fimmu.2021.708463. PMID: 34671344; PMCID: PMC8521163. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8521163/>.

DHITAL, R.; Guma, M.; Poudel, D. R.; Chambers, C.; Kalunian. K.; Hospitalização relacionada à infecção em adultos jovens com lúpus eritematoso sistêmico: dados da amostra nacional de pacientes internados . *Infection-related hospitalisation in young adults with systemic lupus erythematosus: data from the National Inpatient Sample. Lupus Sci Med.* 2023 Apr;10(1):e000851. doi: 10.1136/lupus-2022-000851. PMID: 37019477; PMCID: PMC10083864. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10083864/>.
Acessado em: 20 maio 2023

DHUNGANA, A.; Shrestha, P.; Shrestha, B. D.; Baral, A.; Sayami, G.; Hemorragia Alveolar Difusa como Apresentação Inicial de Lúpus Eritematoso Sistêmico: Relato de Caso. *Diffuse*

Alveolar Haemorrhage as Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018 Nov-Dec;56(214):970-973. doi: 10.31729/jnma.3903. PMID: 31065146; PMCID: PMC8827599. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8827599/>

DONNARUMMA, Juliana Fernandes Sarmiento; Ferreira, Eloara Vieira Machado; Ota-Arakaki, Jaquelina; Kayser, Cristiane; Capilaroscopia periungueal como fator de risco para hipertensão arterial pulmonar em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Adv Rheumatol* **59**, 1 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0045-5>. Disponível em: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-018-0045-5#citeas>.

DUBOIS, E. L. & Tuffanelli, D. L.; (1964). Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico. *JAMA*, 190(2). DOI:10.1001/jama.1964.03070150014003 10.1001/jama.1964.03070150014003. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1164903>

DURON, L.; Cohen-Aubart, F.; Diot, E.; Borie, R.; Abad, S.; Richez, C.; Banse, C.; Vittecoq, O.; Saadoun, D.; Haroche, J.; Amoura, Z.; Síndrome do pulmão encolhido associada ao lúpus eritematoso sistêmico: Um estudo colaborativo multicêntrico de 15 novos casos e uma revisão dos 155 casos na literatura com foco na resposta ao tratamento e resultados a longo prazo. *Autoimmun Rev.* 2016 Oct;15(10):994-1000. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.021. Epub 2016 Julho 29. PMID: 27481038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481038/>

ENOMOTO, N.; Egashira, R.; Tabata, K.; Hashisako, M.; Kitani, M.; Waseda, Y.; Ishizuka, T.; Watanabe, S.; Kasahara, K.; Izumi, S.; Shiraki, A.; Miyamoto, A.; Kishi, K.; Kishaba, T.; Sugimoto, C.; Inoue, Y.; Kataoka, K.; Kondoh, Y.; Tsuchiya, Y.; Baba, T.; Sugiura, H.; Tanaka, T.; Sumikawa, H.; Suda, T.; Análise da pneumonia intersticial relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico: um estudo multicêntrico retrospectivo. Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study. *Sci Rep.* 2019 May

14;9(1):7355. doi: 10.1038/s41598-019-43782-7. PMID: 31089189; PMCID: PMC6517420.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517420/>.

FAROOQ, H.; Veerareddy, S.; Silber, E.; Neurogenic pulmonary oedema: a rare cause of maternal collapse. *BMJ Case Rep.* 2017 Jun 26;2017:bcr2016217375. doi: 10.1136/bcr-2016-217375. PMID: 28652270; PMCID: PMC5534767. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5534767/>

FEIFENG, Ren.; Wenhan, Huang.; Lei, Luo.; Jun, Zhou; Dongmei, Huang; Lin, Tang; Líquido amniótico e embolia pulmonar em paciente com LES e gestação gemelar. Amniotic fluid and pulmonary emboli in a patient with SLE and a twin gestation. *Reumatologia*, Volume 59, Edição 11, novembro de 2020, Páginas e107–e108, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa285>. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/11/e107/5864540?login=false>.

FORBESS, L. J.; Rossides, M.; Weisman, M. H.; Simard, J. F.; Manifestações pulmonares não infecciosas de início recente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico na Suécia. New-onset non-infectious pulmonary manifestations among patients with systemic lupus erythematosus in Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2019 Feb 6;21(1):48. doi: 10.1186/s13075-018-1804-8. PMID: 30728079; PMCID: PMC6366020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366020/>.

FORTUNA, Fabrício Piccoli; Perin, Cristiano; Bortoli, Juliano de; Geyer, Geraldo Resin; Porto, Nelson da Silva; Rubin, Adalberto Sperb. Clinical and radiographic spectrum of organizing pneumonia: retrospective analysis of 38 cases. *J Bras Pneumol.* 2002;28(6):317-323. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/594/pt-BR>

GAIBA, R.; O'Neill, E.; Lakshmi, S.; Criptococose pulmonar como complicação de doença pulmonar intersticial em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. Pulmonary cryptococcosis complicating interstitial lung disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2019 Aug 26;12(8):e229403. doi: 10.1136/bcr-2019-229403. PMID: 31451456; PMCID: PMC6721421. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721421/>.

GONZALEZ-LOPEZ, L.; Cardona-Muñoz, E. G.; Celis, A.; García-de la Torre, I.; Orozco-Barocio, G.; Salazar-Paramo, M.; Garcia-Gonzalez, C.; Garcia-Gonzalez, A.; Sanchez-Ortiz, A.; Trujillo-Hernandez, B.; Gamez-Nava, J. I.; Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(2):105-12. doi: 10.1191/0961203304lu509oa. PMID: 14995003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14995003/>

GOOD, J. T. Jr.; King, T. E.; Antony, V. B.; Sahn, S. A.; Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983 Dec;84(6):714-8. doi: 10.1378/chest.84.6.714. PMID: 6605838. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605838/>

SMYTH, H.; Flood, R.; Kane, D.; Donnelly, S.; Mullan, R. H.; Síndrome do pulmão encolhido e lúpus eritematoso sistêmico: uma série de casos e revisão da literatura'. *Shrinking lung syndrome and systemic lupus erythematosus: a case series and literature review.*, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 111, Edição 12, Dezembro de 2018, Páginas 839–843, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx204>. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article/111/12/839/4568568?login=false>.

HACHULLA, E.; Jais, X.; Cinquetti, G.; Clerson, P.; Rottat, L.; Launay, D.; Cottin, V.; Habib, G.; Prevot, G.; Chabanne, C.; Foïs, E.; Amoura, Z.; Mouthon, L.; Le Guern, V.; Montani, D.; Simonneau, G.; Humbert, M.; Sobanski, V.; Sitbon, O.; French Collaborators Recruiting Members(*). Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest*. 2018 Jan;153(1):143-151. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.014. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28851621. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851621/>.

HE, Y.; Yu, Y.; Hu, S.; (Nível de largura de distribuição plaquetária em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a lúpus eritematoso sistêmico e seu valor diagnóstico) Platelet Distribution Width Level in Patients With Systemic Lupus Erythematosus-Associated Pulmonary Arterial Hypertension and Its Diagnostic Value. *Arch Rheumatol*. 2020 Feb

7;35(3):394-400. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7791. PMID: 33458663; PMCID: PMC7788649. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788649/>

HEDRICH, C. M.; Zappel, H.; Straub, S.; Laass, M. W.; Wieczorek, K.; Hahn, G.; Heubner, G.; Gahr, M.; Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. Clin Rheumatol. 2011 Feb;30(2):275-83. doi: 10.1007/s10067-010-1576-2. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20886250. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886250/>

HELALI, W.; El Euch, M.; Sassi, C.; Kefi, A.; Ben Hamida, F.; Ben Abdelghani, K.; Turki, S.; Abderrahim, E.; (Pneumonite lúpica fulminante complicando lúpus eritematoso sistêmico em idosos) Fulminant lupus pneumonitis complicating systemic lupus erythematosus in the elderly. Clin Case Rep. 2023 Feb 23;11(2):e6966. doi: 10.1002/ccr3.6966. PMID: 36846186; PMCID: PMC9949358. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9949358/>

HSU, H. C.; Chang, Y. S.; Hou, T. Y.; Chen, L. F.; Hu, L. F.; Lin, T. M.; Chiou, C. S.; Tsai, K. L.; Lin, S. H.; Kuo, P. I.; Chen, W. S.; Lin, Y. C.; Chen, J. H.; Chang, C. C.; *Pneumonia por Pneumocystis jirovecii* em doenças reumáticas autoimunes: um estudo nacional de base populacional. Pneumocystis jirovecii pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study. Clin Rheumatol. 2021 Sep;40(9):3755-3763. doi: 10.1007/s10067-021-05660-4. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646447; PMCID: PMC7917170. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7917170/>

HUNDER, G. G.; McDuffie, F. C.; Hepper, N. G.; Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 1972 Mar;76(3):357-63. doi: 10.7326/0003-4819-76-3-357. PMID: 5015911. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5015911/>

JAIN, V.; Aziz, M.; Banoub, M. G.; Neuman, J. T.; Sidlow, R.; Pulmonary Systemic Lupus Erythematosus Mimicking a Pneumonia in a Postpartum Female. Case Rep Rheumatol. 2018 Jul 24;2018:5379192. doi: 10.1155/2018/5379192. PMID: 30140480; PMCID: PMC6081512. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6081512/>

JATWANI, S.; Handa, R.; Jatwani, K.; Chugh, K.; Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização como manifestação inicial em paciente com lúpus eritematoso sistêmico: uma apresentação rara. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia as an initial manifestation in a patient with systemic lupus erythematosus: a rare presentation. *BMJ Case Rep.* 2018 May 26;2018:bcr2017224094. doi: 10.1136/bcr-2017-224094. PMID: 29804073; PMCID: PMC5976072. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976072/>

JIMÉNEZ-ZARAZÚA, O.; Vélez-Ramírez, L. N.; Ramírez-Casillas, C. A.; Mondragón, J. D.; Tromboembolismo pulmonar e hemorragia alveolar como manifestações iniciais do lúpus eritematoso sistêmico. Pulmonary thromboembolism and alveolar hemorrhage as initial manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022 Jan;31(1):116-124. doi: 10.1177/09612033211066481. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35042383; PMCID: PMC8793315. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8793315/>.

JUNYAN, Qian; Mengtao, Li; Xiao, Zhang; Qian, Wang; Jiuliang, Zhao; Zhuang, Tian; Wei, Wei; Xiaoxia, Zuo; Miaoja, Zhang; Ping, Zhu; Shuang, Ye; Wei, Zhang; Yi, Zheng; Wufang, Qi; Yang, Li; Zhuoli, Zhang; Feng, Ding; Jieruo, Gu; Yi, Liu; Yanhong, Wang; Xiaofeng, Zeng; Prognóstico a longo prazo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico: estudo de coorte CSTAR-PAH. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *European Respiratory Journal* fevereiro de 2019, 53 (2) 1800081; DOI:10.1183/13993003.00081-2018. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1800081>.

KAMATH, S. D.; Ahmed, T.; Upadhyay, A.; Agarwal, V.; (Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) como Manifestação Inicial de Lúpus Eritematoso Sistemático (LES): Uma Apresentação Rara) Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) as the Initial Manifestation of Systematic Lupus Erythematosus (SLE): A Rare Presentation. *Cureus.* 2023 May 22;15(5):e39359. doi: 10.7759/cureus.39359. PMID: 37362506; PMCID: PMC10284723. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10284723/>

KAMBHATLA, S.; Vipparthy, S.; Manadan, A. M.; Doenças reumáticas associadas à hemorragia alveolar: análise da amostra nacional de pacientes internados. Rheumatic diseases

associated with alveolar hemorrhage: analysis of the national inpatient sample. *Clin Rheumatol*. 2023 Apr;42(4):1177-1183. doi: 10.1007/s10067-022-06449-9. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36396790; PMID: PMC9672553. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9672553/>

KANAOKA, Koshiro; Horii, Manabu; Nagato, Hisao; Kaneda, Kozo; Um aneurisma gigante da artéria pulmonar, A giant pulmonary artery aneurysm. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 19, edição 2, fevereiro de 2018, página 236, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex233>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjci/article/19/2/236/4265523>.

KAWABE, A.; Nakano, K.; Aiko, Y.; Aramaki, S.; Onoue, T.; Okura, D.; Tanaka, Y.; Successful Manejo bem-sucedido da gravidez em uma paciente com hipertensão arterial pulmonar associada a lúpus eritematoso sistêmico. Management of Pregnancy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Intern Med*. 2018 Jun 1;57(11):1655-1659. doi: 10.2169/internalmedicine.0033-17. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29321410; PMID: PMC6028670. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028670/>.

KEANE, M. P.; Lynch, J. P.; 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000 Feb;55(2):159-66. doi: 10.1136/thorax.55.2.159. PMID: 10639536; PMID: PMC1745678. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639536/>

KIANI, R.; Siddiqui, M. D.; Tantoush, H.; (Hipertensão Pulmonar Grave como Apresentação Inicial do LES: Relato de Caso e Revisão da Literatura) Severe Pulmonary Hypertension as Initial Presentation of SLE: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Rheumatol*. 2020 May 15;2020:6014572. doi: 10.1155/2020/6014572. PMID: 32509370; PMID: PMC7245690. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245690/>

KOBE, H.; Arita, M.; Kadoba, K.; Niwa, T.; Tokioka, F.; Ishida, T.; (Doença pulmonar intersticial lúpus eritematoso sistêmico de início agudo: relato de caso) Acute onset systemic lupus erythematosus interstitial lung disease: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2021 Jan

2;32:101329. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101329. PMID: 33457199; PMCID: PMC7797902.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797902/>

KOLLIMUTTATHUILLAM, S.; Bethel, N.; Shaaban, H.; (Um caso de pneumonia cavitária por *Acinetobacter junii* com bacteremia em paciente com lúpus eritematoso sistêmico) A Case of *Acinetobacter junii* Cavitory Pneumonia With Bacteremia in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2021 Nov 18;13(11):e19711. doi: 10.7759/cureus.19711. PMID: 34976481; PMCID: PMC8681891. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8681891/>

KOMMIREDDY, S.; Bhyravavajhala, S.; Kurimeti, K.; Chennareddy, S.; Kanchinadham, S.; Rajendra, Vara Prasad I.; Rajasekhar, L.; Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1673-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev097. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25929760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929760/>

KOSAI, Cho; Takeya, Minami; Yoshinori, Okuno; Youhei, Kakuda; Takahiko, Tsutsumi; Toshiaki, Kogame; Shigeru, Ohtsuru; Norio, Sato; Kaoru, Koike; Convulsão convulsiva e edema pulmonar durante oxigenoterapia hiperbárica: relato de caso, *The Journal of Medical Investigation*, 2018, Volume 65, Edição 3.4, Páginas 286-288, Lançado no J-STAGE em 04 de outubro de 2018, ISSN online 1349-6867, ISSN impresso 1343-1420, <https://doi.org/10.2152/jmi.65.286>
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/65/3.4/65_286/_article

LAI, C. C.; Sun, Y. S.; Lin, F. C.; Yang, C. Y.; Tsai, C. Y.; Análise do lavado broncoalveolar e risco de mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com pneumonia e insuficiência respiratória. Bronchoalveolar lavage fluid analysis and mortality risk in systemic lupus erythematosus patients with pneumonia and respiratory failure. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 Dec;54(6):1048-1055. doi: 10.1016/j.jmii.2020.07.001. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32675043. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301584?via%3Dihub>

LAI, Chien-Chih; Sol, Yi-Syuan; Chen, Wei-Sheng; Liao, Hsien-Tzung; Chen, Ming-Han; Tsai, Chang-Youh; Huang, De-Feng; Chou, Chung-Tei; Chang, Deh-Ming; Fatores de risco para mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: análise de coortes de adultos e crianças em Taiwan. Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: Analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan. *Jornal da Associação Médica Chinesa* 85(11):p 1044-1050, novembro de 2022. | DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000783. Disponível em: https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2022/11000/Risk_factors_for_mortality_in_systemic_lupus.3.aspx. Acessado em: 20 maio 2023.

LEE, Joyce; Pneumonite intersticial linfoide. University of Colorado School of Medicine. Jun 2021. Disponível em: [https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/doen%C3%A7as-pulmonares-intersticiais/pneumonia-intersticial-linfoc%C3%ADtica#:~:text=A%20pneumonia%20intersticial%20linfoc%C3%ADtica%20\(PI L,de%20imagem%20e%20bi%C3%B3psia%20pulmonar](https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/doen%C3%A7as-pulmonares-intersticiais/pneumonia-intersticial-linfoc%C3%ADtica#:~:text=A%20pneumonia%20intersticial%20linfoc%C3%ADtica%20(PI L,de%20imagem%20e%20bi%C3%B3psia%20pulmonar)

LI, J.; Leng, X.; Li, Z.; Ye, Z.; Li, C.; Li, X.; Zhu, P.; Wang, Z.; Zheng, Y.; Li, X.; Zhang, M.; Tian, X. P.; Li, M.; Zhao, J.; Zhang, F. C.; Zhao, Y.; Zeng, X.; Chinese SLE treatment and research group registry: III. association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res.* 2014;2014:809389. doi: 10.1155/2014/809389. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24864270; PMCID: PMC4017718. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864270/>.

Li, M.; Tian, Z.; Qian, J.; Huang, C.; Zhao, J.; Wang, Q.; Song, Y.; Tian, X.; Li, M.; Liu, J.; Zeng, X.; Impacto da gravidez em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico: série de casos e revisão da literatura. Impact of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: case series and literature review. *Lupus Sci Med.* 2022 Mar;9(1):e000636. doi: 10.1136/lupus-2021-000636. PMID: 35256456; PMCID: PMC8905977. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8905977/>.

LI, R.; Wang, Y.; Wu, X.; Wang, J.; Wei, W.; Li, X.; Lúpus eritematoso neuropsiquiátrico com edema pulmonar neurogênico e encefalite límbica receptora do ácido anti- α -amino-3-hidroxi-

5-metil-4-isoxazolpropiónico: relato de caso. Neuropsychiatric lupus erythematosus with neurogenic pulmonary edema and anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor limbic encephalitis: a case report. *BMC Neurol.* 2022 Jun 17;22(1):222. doi: 10.1186/s12883-022-02747-6. PMID: 35710378; PMCID: PMC9203256. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9203256/>

LI, X.; Zong, L.; Zhu, Y.; Li, Y.; Zhou, Y.; Zhou, H.; (Pneumonia por *Penicillium janthinellum* em paciente com LES: um estudo de caso) *Penicillium janthinellum* Pneumonia in an SLE Patient: A Case Study. *Infect Drug Resist.* 2020 Aug 7;13:2745-2749. doi: 10.2147/IDR.S255968. PMID: 32821135; PMCID: PMC7423344. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7423344/>

LIAN, F.; Chen, D.; Wang, Y.; Ye, Y.; Wang, X.; Zhan, Z.; Xu, H.; Liang, L.; Yang, X.; Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1727-31. doi: 10.1007/s00296-011-1880-4. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21437686. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437686/>

LIU, Y.; Tong, J.; Ling, X.; Cao, W.; Fang, L.; A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Malignant Pleural Mesothelioma in a 42-year Woman. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020 Oct;30(10):1099-1101. doi: 10.29271/jcpsp.2020.10.1099. PMID: 33143837. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33143837/>

MAGEAU, A.; Borie, R.; Crestani, B.; Timsit, J. F.; Papo, T.; Sacre, K.; Epidemiologia da doença pulmonar intersticial no lúpus eritematoso sistêmico na França: um estudo nacional de base populacional ao longo de 10 anos. Epidemiology of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus in France: A nation-wide population-based study over 10 years. *Respirology.* 21 abril 2022; 27(8):630-634. doi: 10.1111/resp.14268. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35446457; PMCID: PMC9540592. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9540592/>. Acesso em: 25 maio 2023

MAHMOUD, Omar; BAE, Hee; HABIB, Alyssar; SAVIOUR, Mariyam; WILLIAMS, Sarah; Uma mulher de 59 anos com falta de ar progressiva, febres intermitentes e doença pulmonar

restritiva. A 59-Year-Old Woman With Progressive Shortness of Breath, Intermittent Fevers, and Restrictive Lung Disease. *Chest Journal, Chest Pearls*, volume 162, Edição 6, e301 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.028>. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(22\)01200-4/fulltext#%20](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(22)01200-4/fulltext#%20). Acessado em: 20 maio 2023.

MARTIN-LOECHES, I.; Rodriguez, A. H.; Torres, A.; Novas diretrizes para pneumonia hospitalar/pneumonia associada à ventilação mecânica: EUA vs. Europa. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:347-52. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063491>

MIZUS, M.; Li, J.; Goldman, D.; Petri, M, A.; (Agrupamento de autoanticorpos na hipertensão pulmonar associada ao lúpus) Autoantibody clustering of lupus-associated pulmonary hypertension. *Lupus Sci Med*. 2019 Dec 2;6(1):e000356. doi: 10.1136/lupus-2019-000356. PMID: 31908817; PMCID: PMC6928462. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928462/>

NARVÁEZ, J.; Borrell, H.; Sánchez, Alonso F.; Rúa, Figueroa I.; López, Longo F. J.; Galindo, Izquierdo M.; Calvo, Alén J.; Fernández, Nebro A.; Olivé, A.; Andreu, J. L.; Martínez, Taboada V.; Nolla, J. M.; Pego, Reigosa J. M.; RELESSER Study Group. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 19;20(1):280. doi: 10.1186/s13075-018-1776-8. PMID: 30567600; PMCID: PMC6299951. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299951/>

NETO, Raimundo Noberto de Lima; AGUIAR, Lindenberg Barbosa; Síndrome do pulmão encolhido: rara manifestação pulmonar do lúpus. *Shrinking lung syndrome: a rare lung manifestation of lúpus*. *Rev. Med. UFC*. 58(4):74-78. 13 fev. 2018. Disponível em: <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/view/31243/95635>. Acessado em: 20 maio 2023.

NG, B. H.; Nik, Abeer N. N.; Abdul, Hamid M. F.; Soo, C. I.; Low, H. J.; Ban, A. Y.; (Cateter pleural de demora e autopleurodese bem-sucedida de derrame inflamatório lúpico refratário) Indwelling pleural catheter and successful autopleurodesis of refractory inflammatory lupus

effusion. *Respirol Case Rep.* 2020 Jul 15;8(7):e00621. doi: 10.1002/rcr2.621. PMID: 32685166; PMCID: PMC7362682. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362682/>

PAN, X.; Yuan, Y.; Tian, Y.; Wang, J.; Li, Y.; Tian, M.; Ressecção cirúrgica de nefrite lúpica com infecção pulmonar *por Aspergillus* : relato de caso e revisão da literatura. Surgical resection of lupus nephritis with pulmonary *Aspergillus* infection: a case report and review of the literature. *J Int Med Res.* 2022 Apr;50(4):3000605221095224. doi: 10.1177/03000605221095224. PMID: 35481443; PMCID: PMC9087245.

PEGO-REIGOSA, J. M.; Medeiros, D. A.; Isenberg, D. A.; Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Aug;23(4):469-80. doi: 10.1016/j.berh.2009.01.002. PMID: 19591778. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591778/>

QIAN, J.; Ding, Y.; Yang, X.; Wang, Q.; Zhao, J.; Liu, Y.; Tian, Z.; Wang, Y.; Li, M.; Zeng, X.; (O valor diagnóstico e prognóstico do fator de diferenciação de crescimento-15 na hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico) The diagnostic and prognostic value of growth differentiation factor-15 in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2023 Feb 10;13(1):e12195. doi: 10.1002/pul2.12195. PMID: 36788942; PMCID: PMC9912020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9912020/>

QU, J.; Li, M.; Zeng, X.; Zhang, X.; Wei, W.; Zuo, X.; Zhu, P.; Ye, S.; Zhang, W.; Zheng, Y.; Qi, W.; Li, Y.; Zhang, Z.; Ding, F.; Gu, J.; Liu, Y.; Zhang, M.; Qian, J.; Huang, C.; Zhao, J.; Wang, Q.; Liu, Y.; Tian, Z.; Wang, Y.; (Validação dos Modelos Prognósticos REVEAL em Hipertensão Arterial Pulmonar Associada a Lúpus Eritematoso Sistêmico) Validation of the REVEAL Prognostic Models in Systemic Lupus Erythematosus-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 4;8:618486. doi: 10.3389/fmed.2021.618486. PMID: 33748158; PMCID: PMC7969505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7969505/>

QUINTANA, Jhon H. MD *; Aragón, Cristian C. MD *; Santos, Víctor-Alfonso MD *; de las Salas, Alejandra MD *,†; Tafur, Raúl-Alejandro MD *,†; Aguirre-Valencia, David MD *; Cañas, Carlos A. MD *; Tobón, Gabriel J. MD, PhD *,‡. Hemorragia Alveolar Difusa: Uma coorte de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. JCR: Journal of Clinical Rheumatology 26(7S):p S153-S157, outubro de 2020. | DOI: 10.1097/RHU.0000000000001228. Disponível em:

https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2020/10002/Diffuse_Alveolar_Hemorrhage__A_Cohort_of_Patients.11.aspx.

ROJAS-SERRANO, J.; Pedroza, J.; Regalado, J.; Robledo, J.; Reyes, E.; Sifuentes-Osornio, J.; Flores-Suárez, L. F.; Alta prevalência de infecções em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e hemorragia pulmonar. Lúpus. 2008 Abr;17(4):295-9. DOI: 10.1177/0961203307086930. PMID: 18413410. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413410/>

ROSZKOWSKA, Magdalena; Nowakowska-Płaza, Anna; Wroński, Jakub; Płaza, Mateusz; Zielińska, Agnieszka; Pneumonia intersticial linfocítica como manifestação extremamente rara de lúpus eritematoso sistêmico. Lymphocytic interstitial pneumonia as an extremely rare manifestation of systemic lupus erythematosus. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 16115. doi:10.20452/pamw.16115. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16115/#article-information>.

SALEEM, M.; Kola. S.; Shah, R.; (Hipertensão arterial pulmonar grave em lúpus silencioso: uma abordagem híbrida única de tratamento usando hidroxicloroquina e sildenafil) Severe Pulmonary Artery Hypertension in Otherwise Silent Lupus: A Unique Hybrid Treatment Approach Using Hydroxychloroquine and Sildenafil. Cureus. 2022 May 27;14(5):e25411. doi: 10.7759/cureus.25411. PMID: 35769687; PMCID: PMC9233934. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9233934/>

SANCHEZ, O.; Sitbon, O.; Jaïs, X.; Simonneau, G.; Humbert, M.; Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2006

Jul;130(1):182-9. doi: 10.1378/chest.130.1.182. PMID: 16840400. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16840400/>

SANGES, S.; Savale, L.; Lamblin, N.; Rémy-Jardin, M.; Humbert, M.; Sobanski, V.; (Eficácia de imunossupressores com terapia vasodilatadora ponte no lúpus eritematoso grave associado à hipertensão arterial pulmonar) Efficacy of immunosuppressants with bridge vasodilator therapy in severe lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. ESC Heart Fail. 2019 Dec;6(6):1322-1325. doi: 10.1002/ehf2.12507. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31536678; PMID: PMC6989275. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6989275/>

SANTOS, F. C. C. dos; Sousa, F. C. L. de; Junior, J. B. C. C.; Costa, S. de S. Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: análise do perfil sociodemográfico. Research, Society and Development, v. 11, n. 13, e281111325968, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.25968>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/25968/29712/393044>.

ŞENKAL, Naci; Kian, Esen; Demir, Ali Aslan; Yalçinkaya, Yasemin; Gül, Ahmet; Inanç, Murat; Öçal, Mahdume Lale; E Esen, Bahar Artim (2022); "Doença pulmonar intersticial em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: um estudo de coorte. Interstitial lung disease in patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. Turkish Journal of Medical Sciences : vol. 52: Nº 1, Artigo 9. 1 jan 2022. <https://doi.org/10.3906/sag-2109-16> Disponível em: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol52/iss1/9>. Acessado em: 21 maio 2023

SETHI, S.; Visão geral da pneumonia. University at Buffalo, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences. set 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/pneumonia/vis%C3%A3o-geral-da-pneumonia>.

SHIN, J. I.; Lee, K. H.; Park, S.; Yang, J. W.; Kim, H. J.; Song, K.; Lee, S.; Na, H.; Jang, Y. J.; Nam, J. Y.; Kim, S.; Lee, C.; Hong, C.; Kim, C.; Kim, M.; Choi, U.; Seo, J.; Jin, H.; Yi, B.; Jeong, S. J.; Sheok, Y. O.; Kim, H.; Lee, S.; Lee, S.; Jeong, Y. S.; Park, S. J.; Kim, J. H.; Kronbichler, A.; Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive

Review. J Clin Med. 2022 Nov 13;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714. PMID: 36431192; PMCID: PMC9698564. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9698564/>

SO, C.; Imai, R.; Tomishima, Y.; Nishimura, N.; Pleurite bilateral como sintoma inicial de lúpus eritematoso sistêmico: série de casos e revisão da literatura. Bilateral Pleuritis as the Initial Symptom of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Series and Literature Review. Intern Med. 2019 Jun 1;58(11):1617-1620. doi: 10.2169/internalmedicine.1886-18. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30713311; PMCID: PMC6599940. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599940/>

SO, C.; Imai, R.; Tomishima, Y.; Nishimura, N.; Pleurite bilateral como sintoma inicial do lúpus eritematoso sistêmico: uma série de casos e revisão da literatura. 2019 Jun 1;58(11):1617-1620. DOI: 10.2169/internalmedicine.1886-18. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30713311; PMCID: PMC6599940. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599940/#B2>

SUN, Y. S.; Huang, D. F.; Lin, F. C.; Hsu, C. K.; Sun, I. T.; Chang, S. C.; Tsai, C. Y.; Lai, C. C.; Cytomegaloviral or *Pneumocystis Jiroveci* Pneumonia Increases Mortality in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Pulmonary Hemorrhage: Evidence from Bronchoalveolar Lavage Fluid. J Rheumatol. 2019 Mar;46(3):251-258. doi: 10.3899/jrheum.180104. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30504509. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504509/>

TAIRA, M.; Matsumura, T.; Sumita, Y.; Moriyama, M.; Kondo, M.; Ishikawa, N.; Wada, Y.; Nagase, M.; Nishikawa, E.; Tsubata, Y.; Kishimoto, K.; Murakawa, Y.; Um caso raro de pneumonia aguda fibrinosa e em organização associada a lúpus eritematoso sistêmico e síndrome hemofagocítica autoimune associada: o envolvimento de macrófagos positivos para CD163. A Rare Case of Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune-associated Hemophagocytic Syndrome: The Involvement of CD163-positive Macrophages. Intern Med. 2022 Feb 15;61(4):559-565. doi: 10.2169/internalmedicine.7184-21. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34433711; PMCID: PMC8907772. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8907772/>.

THOMAS, C. F.; Limper, A. H.; Epidemiologia, manifestações clínicas e diagnóstico da pneumonia por Pneumocystis em pacientes sem HIV. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients without HIV. Uptodate, Aug 02,2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pneumocystis-pneumonia-in-patients-without-hiv?search=pneumonia%20jirovecii&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9#H18

TSUCHIYA, K.; Toyoshima, M.; Fukada, A.; Akahori, D.; Funai, K.; Suda, T.; Pleurite Lúpica com Nódulos Silicóticos na Pleura Parietal. Lupus Pleuritis with Silicotic Nodules in the Parietal Pleura. Intern Med. 2018 May 1;57(9):1277-1280. doi: 10.2169/internalmedicine.9193-17. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29279481; PMCID: PMC5980810. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980810/>.

VASCONCELOS, Henrique Guimarães; Barbosa, Wuerles Bess; Menezes, Iris Luna de; Lima, Júlia Corrêa de; Sampaio, Manuela Xavier Cajado; Malaquias, Lucas Emmels; Costa, Ediane Cristina Carrera Eleres da; Gonçalves, Rafaela Rodrigues de Sousa; Síndrome do Pulmão Encolhido no Lúpus Eritematoso Sistêmico: um relato de caso. Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: a case report. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.5, p.19059-19066 sep./oct. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n5-046. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/35591/pdf>. Acessado em: 20 maio 2023.

VELOSO, Júlia de Castro Vieira; Diagnóstico Diferencial das Manifestações Pulmonares Agudas do Lúpus Eritematoso Sistêmico Com o Auxílio da Tomografia Computadorizada. Faculdade Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu 2019. Disponível em <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/182767> Acessado em 20 maio de 2023

WANG, D. Y.; Diagnosis and management of lupus pleuritis. Curr Opin Pulm Med. 2002 Jul;8(4):312-6. doi: 10.1097/00063198-200207000-00012. PMID: 12055395. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055395/>

WANG, Q.; Qian, J.; Li, M.; Zhang, X.; Wei, W.; Zuo, X.; Zhu, P.; Ye, S.; Zhang, W.; Zheng, Y.; Qi, W.; Li, Y.; Zhang, Z.; Ding, F.; Gu, J.; Liu, Y.; Huang, C.; Zhao, J.; Liu, Y.; Tian, Z.; Wang, Y.; Zhang, M.; Zeng, X.; (Avaliação de risco na hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico: estudo de coorte CSTAR-PAH) Risk assessment in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022 Jul 21;13:20406223221112528. doi: 10.1177/20406223221112528. PMID: 35898921; PMCID: PMC9310292. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9310292/>

WANG, Z. G.; Liu, X. M.; Wang, Q.; Chen, N. F.; Tong, S. Q.; Estudo retrospectivo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico combinado com pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* tratados com caspofungina e trimetoprima/sulfametoxazol. A retrospective study of patients with systemic lupus erythematosus combined with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia treated with caspofungin and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(23):e15997. doi: 10.1097/MD.00000000000015997. PMID: 31169741; PMCID: PMC6571266. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571266/>

WENG, Chia-Tse; Liu, Ming-Fei; Weng, Meng-Yu; Lee, Nan-Yao; Wang, Ming-Chang; Lin, Wei-Chieh; Ou, Chih-Ying; Lai, Wu-Wei; Hsu, Shiang-Chin; Chao, Sheau-Chiou; Chung, Ta-Jung; Lee, Chung-Ta; Shieh, Chi-Chang; Wang, Jiu-Yao; Wang, Chrong-Reen. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia em Lúpus Eritematoso Sistêmico do Sul de Taiwan. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Systemic Lupus Erythematosus From Southern Taiwan. *Journal of Clinical Rheumatology* 19(5):p 252-258, August 2013. | DOI: 10.1097/RHU.0b013e31829d5017. Disponível em: https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2013/08000/Pneumocystis_jirovecii_Pneumonia_in_Systemic_Lupus.5.aspx

XIONG, J.; Yu, S.; Liu, R.; Fang, X.; Wu, R.; (O Papel da Microvasculação Conjuntival Combinada com a Ecocardiografia na Avaliação da Hipertensão Arterial Pulmonar no Lúpus Eritematoso Sistêmico) The Role of Conjunctival Microvasculature Combined with Echocardiography in Evaluating Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *Dis Markers.* 2021 Nov 26;2021:2135942. doi: 10.1155/2021/2135942. PMID:

34868390; PMCID: PMC8642014. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8642014/>

YANG, D. H.; Xu, Y.; Hong, L.; Song, Z. Y.; Ge, W. H.; (Eficácia da caspofungina combinada com clindamicina para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em paciente com lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso e revisão da literatura). Efficacy of caspofungin combined with clindamycin for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a systemic lupus erythematosus patient: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep.* 2018 Dec 8;26:108-111. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.12.003. PMID: 30581728; PMCID: PMC6299158. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299158/>

YAO, M.; Zhang, C.; Gao, C.; Wang, Q.; Dai, M.; Yue, R.; Sun, W.; Liang, W.; Zheng, Z.; (Exploração das assinaturas genéticas compartilhadas e mecanismos moleculares entre lúpus eritematoso sistêmico e hipertensão arterial pulmonar: evidências de dados transcritos) Exploration of the Shared Gene Signatures and Molecular Mechanisms Between Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Arterial Hypertension: Evidence From Transcriptome Data. *Front Immunol.* 2021 Jul 15;12:658341. doi: 10.3389/fimmu.2021.658341. PMID: 34335565; PMCID: PMC8320323. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8320323/>

YEO, K. J.; Chen, H. H.; Chen, Y. M.; Lin, C. H.; Chen, D. Y.; Lai, C. M.; Chao, W. C.; (A hidroxicloroquina pode reduzir o risco de pneumonia por *Pneumocystis* em pacientes com lúpus: um estudo de caso-controle de base populacional em todo o país) Hydroxychloroquine may reduce risk of *Pneumocystis* pneumonia in lupus patients: a Nationwide, population-based case-control study. *BMC Infect Dis.* 2020 Feb 10;20(1):112. doi: 10.1186/s12879-020-4826-1. PMID: 32041539; PMCID: PMC7011312. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011312/>

YU, Y.; Li, J.; Wang, S.; Gao, Y.; Shen, H.; Lu, L.; Effect of *Candida albicans* bronchial colonization on hospital-acquired bacterial pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Transl Med.* 2019 Nov;7(22):673. doi: 10.21037/atm.2019.10.44. PMID: 31930074; PMCID: PMC6944617. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944617/>

YUNYUN, Liu; Jianlin, Tong; Xuefeng, Ling; Wa, Cao; Lei, Fang; Um caso de lúpus eritematoso sistêmico com mesotelioma pleural maligno em uma mulher de 42 anos. A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Malignant Pleural Mesothelioma in a 42-year Woman. Departamento de Pneumologia, Hospital Afiliado da Universidade de Jiujiang, Província de Jiangxi, China. DOI: 10.29271/jcsp.2020.10.1099. Disponível em: <https://jcsp.pk/article-detail/a-case-of-systemic-lupus-erythematosus-with-malignant-pleural-mesothelioma-in-a-42year-woman>.

ZAMORA, M. R.; Warner, M. L.; Tuder, R.; Schwarz, M. I.; Apresentação clínica, histologia, sobrevida e evolução. Medicina (Baltimore); 1997 Maio;76(3):192-202. DOI: 10.1097/00005792-199705000-00005. PMID: 9193454. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193454/>

ZHU, C.; Li, Y.; Yu, Y.; Lu, L.; Duração da antibioticoterapia em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com pneumonia bacteriana adquirida em hospital no leste da China. Duration of antibiotic therapy in systemic lupus erythematosus patients with hospital-acquired bacterial pneumonia in eastern China. Ann Palliat Med. 2021 Mar;10(3):2898-2906. doi: 10.21037/apm-20-584. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33615809. Disponível em: <https://apm.amegroups.org/article/view/62509/html>