MARIA FERNANDA GIACOMIN GOULART

**Influência da poluição do ar sobre a atividade renal nos
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum

São Paulo

2019

MARIA FERNANDA GIACOMIN GOULART

**Influência da poluição do ar sobre a atividade renal nos
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Goulart, Maria Fernanda Giacomini

Influência da poluição do ar sobre a atividade renal nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Maria Fernanda Giacomini Goulart. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Pediatria.

Orientadora: Adriana Maluf Elias Sallum.

Descritores: 1.Poluição do ar 2.Material particulado 3.Dióxido de nitrogênio 4.Exposição individual em tempo real 5.Lúpus eritematoso sistêmico juvenil 6.Atividade da doença 7.Atividade renal 8.Nefrite 9.Complemento C3 10.Anti-dsDNA

USP/FM/DBD-349/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil.....	2
1.2. Poluição do Ar e Inflamação Sistêmica.....	4
1.3. Poluição do Ar e LESJ.....	8
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. HIPÓTESE.....	13
4. OBJETIVOS.....	15
4.1. Geral.....	16
4.2. Específicos.....	16
5. METODOLOGIA.....	17
5.1. Tipo de Estudo e Participante.....	18
5.2. Critérios de Inclusão.....	19
5.3. Critérios de Exclusão.....	19
5.4. Desenho do Estudo.....	19
5.5. Dados de Poluição do Ar e Variáveis Meteorológicas.....	22
5.5.1. Níveis de PM _{2,5}	22
5.5.2. Níveis de NO ₂	23
5.5.3. Temperatura e Umidade.....	24

5.6. Parâmetros de Atividade da Doença.....	25
5.7. Análise Estatística.....	26
6. RESULTADOS.....	28
7. DISCUSSÃO.....	36
8. CONCLUSÕES.....	44
9. ANEXOS.....	46
10. REFERÊNCIAS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
Anti-dsDNA	Anticorpo anti-DNA dupla hélice
C3	Complemento C3
CO	Monóxido de carbono
EEG	Modelos de equação estimada generalizada
FMUSP	Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo
G	Gramas
HEPA	High Efficiency Particulate Arrestance
IMC	Índice de massa corpórea
IQR	Intervalo interquartil
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
LPAE	Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental
NEEA	Núcleo de Estudos Epidemiológicos Ambientais
NL	Nefrite lúpica
NO	Monóxido de nitrogênio
O ₃	Ozônio
Pb	Chumbo
PCR	Proteína C reativa
PM	Material particulado
RMSP	Região metropolitana de São Paulo
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RR	Risco relativo
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SO ₂	Dióxido de enxofre
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da aparência fractal de um material particulado.....	6
Figura 2 - Representação das áreas de depósito do material particulado.....	7
Figura 3 - Bolsa contendo o monitor ativo de material particulado fino, quatro tubos passivos para monitorização de NO ₂ e o data-logger.....	21
Figura 4 - SIDEPAK™ AM510 Personal Aerosol Monitor, TSI Inc., Shoreview, MN (peso: 540 g).....	23
Figura 5 - Tubos passivos para dióxido de nitrogênio (NO ₂).....	24
Figura 6 - Data-logger (DHT-5012-2Way; Perceptec, São Paulo, Brasil).....	25
Figura 7 - Aumento do risco de nefrite, leucocitúria e hematúria relacionado ao PM _{2,5} ao longo de 7 dias, média móvel de 7 dias de PM _{2,5} e ao efeito cumulativo de 7 dias de NO ₂	33
Figura 8 - Aumento do risco de positividade de anti-dsDNA e de SLEDAI-2k ≥ 8 relacionado ao PM _{2,5} ao longo de 7 dias, média móvel de 7 dias de PM _{2,5} e ao efeito cumulativo de 7 dias de NO ₂	34
Figura 9 - Aumento da proteinúria de 24 horas e diminuição do complemento C3 sérico relacionado ao PM _{2,5} ao longo de 7 dias, média móvel de 7 dias de PM _{2,5} e ao efeito cumulativo de 7 dias de NO ₂	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Dados demográficos, dados laboratoriais, manifestações clínicas e atividade da doença de 108 visitas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil.....	30
Tabela 2-	Valores das concentrações dos poluentes estudados e variáveis climáticas de 108 visitas de pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ).....	31

Resumo

Goulart MFG. *Influência da poluição do ar sobre a atividade renal nos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e multifatorial que pode afetar diferentes órgãos e sistemas. A exposição à poluição do ar pode desencadear inflamação sistêmica nos pacientes com LESJ e aumentar o risco de atividade da doença. **Objetivo:** Avaliar o efeito da exposição individual aos poluentes atmosféricos sobre a atividade renal em pacientes com LESJ através do Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). **Metodologia:** Estudo longitudinal observacional de painel de medidas repetidas com 108 medidas de 9 pacientes com LESJ. Durante três semanas consecutivas foram obtidas medidas diárias individuais de NO_2 , material particulado fino ($\text{PM}_{2,5}$), temperatura e umidade. Cada ciclo de três semanas foi repetido a cada dois meses e meio durante um período de um ano e a avaliação clínica e os exames laboratoriais para avaliação do SLEDAI-2K foram realizados semanalmente. Modelos de equações estimadas generalizadas foram utilizados para avaliar o impacto desses poluentes no risco de atividade da doença ($\text{SLEDAI-2K} \geq 8$), nefrite e positividade de anti-dsDNA. Também avaliamos variáveis contínuas: proteinúria de 24 horas e níveis séricos de complemento (C3). Os modelos foram ajustados para os marcadores inflamatórios, índice de massa corpórea, infecções, medicação e variáveis climáticas. **Resultados:** Para um aumento do intervalo interquartil (IQR) de 18,12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração diária de $\text{PM}_{2,5}$, observou-se aumento no risco de: nefrite, Anti-dsDNA positivo e $\text{SLEDAI-2K} \geq 8$. Além disso, observou-se um aumento na proteinúria de 24h e diminuição nos níveis de C3. O aumento do IQR na média móvel de $\text{PM}_{2,5}$ 7 dias após exposição esteve associado ao aumento do risco de: leucocitúria (3,4; 95% IC 2,6: 4,3); positividade de anti-dsDNA (3,1; IC 95% 2,1: 4,0), $\text{SLEDAI-2K} \geq 8$ (1,5; IC 95% 1,1: 1,8), como também aumento de 36,3 mg (95% IC 20,2: 52,3) na proteinúria de 24h e queda de 1,9 mg/ dl (95% IC -0,06: -3,8) nos níveis séricos de C3. O aumento do IQR (63,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) no efeito cumulativo de NO_2 de 7 dias após exposição foi associado ao aumento do risco de $\text{SLEDAI-2K} \geq 8$ (2,6; IC 95%: 1,9: 3,3) e queda de 6,4 mg/ dl (IC95%: -10,9: -1,9) nos níveis séricos de C3. **Conclusão:** Este estudo prospectivo sugere que a exposição a poluição do ar pode desencadear atividade renal nos pacientes com LESJ.

Descritores: poluição do ar, exposição em tempo real, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, atividade da doença, nefrite, complemento C3, anti-dsDNA.

Abstract

Goulart MFG. *Influence of air pollution on renal activity of juvenile systemic lupus erythematosus patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Childhood-systemic lupus erythematosus (cSLE) is an inflammatory chronic, autoimmune and multifactorial disease that can affect different organs and systems. Exposure to air pollution can trigger systemic inflammation in cSLE patients and increase the risk of disease activity. **Objective:** To evaluate the effect of individual exposure to air pollutants on renal activity by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) in cSLE patients. **Methodology:** A longitudinal panel study was carried out in 108 consecutive medical appointments with nine cSLE patients. Over a period of three consecutive weeks, individual levels of nitrogen dioxide (NO₂), fine particulate matter (PM_{2.5}) as well as temperature and humidity were measured daily. Each three-week cycle was repeated every two months and half over a period of one year and clinical evaluation and laboratory tests for SLEDAI-2K evaluation were performed weekly. Specific generalized estimation equation models were used to assess the impact of these pollutants on the risk of disease activity (SLEDAI-2K≥8), nephritis and anti-dsDNA positive levels. We also evaluated continuous variables: 24-hour urine protein and serum complement (C3) levels. Models were adjusted for inflammatory indicators, body mass index, infections, medications and weather variables. **Results:** An interquartile range (IQR) increase of 18.12µg/m³ in PM_{2.5} daily concentration was associated with an increased risk of: nephritis, anti-dsDNA positive levels and SLEDAI-2K≥8. Moreover, an increase in 24-hour urine protein and a decrease in serum C3 levels were observed. An IQR increase in PM_{2.5} 7-day moving average was associated with an increased risk of leukocyturia (3.4 95%IC:2.6-4.3), anti-dsDNA positive levels (3.1; 95%CI:2.1-4.0) and SLEDAI≥8 (1.5; 95%CI:1.1-1.8). In addition, a 36.3 mg increase (95%IC:20.2-52.3) in 24-hour urine protein levels as well as a 1,9 mg/dl (95% IC -0,06: -3,8) decrease in C3 levels. An IQR increase (63.1µg/m³) in 7-day cumulative NO₂ levels was associated with an increased risk of SLEDAI ≥ 8 (2.6; 95%CI: 1.9-3.3) and a 6.4 mg/ dl (IC95%: -10,9: -1,9) decrease in C3 levels. **Conclusion:** This prospective study suggests that exposure to air pollution can trigger renal activity in cSLE patients.

Descriptors: air pollution, real-time exposure, juvenile systemic lupus erythematosus, disease activity, nephritis, complement C3, anti-dsDNA.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) juvenil (LESJ) é uma doença autoimune inflamatória crônica de grande complexidade com um amplo espectro clínico, incluindo manifestações em diferentes órgãos e sistemas como a pele, articulações, rins, sistema nervoso e hematológico¹⁻¹². A etiologia é multifatorial, com influência dos fatores genéticos e ambientais².

Dentre os principais mecanismos fisiopatológicos podemos citar a redução da tolerância imunológica, a produção de auto anticorpos, a deposição de imunocomplexos nos tecidos alvo e ativação do sistema complemento².

Para o diagnóstico de LES utilizam-se os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology (ACR)*, 1982¹³ e revisados em 1997¹⁴. O diagnóstico se fundamenta na presença de, pelo menos, quatro dos 11 critérios clínicos e laboratoriais, os quais não precisam ocorrer simultaneamente.

As crianças apresentam maior atividade da doença, de evolução mais agressiva comparativamente aos adultos¹⁵. O acometimento renal, cutâneo, febre, linfadenopatia, vasculite, altos níveis de anti-dsDNA e baixos níveis de complemento são frequentemente encontrados nos doentes jovens.

A positividade do anti-dsDNA pode estar relacionada a recidiva da doença, especialmente renal^{1,16} e a queda do complemento C3 sérico pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de nefrite lúpica (NL)^{1,17}.

O rim é o principal órgão alvo¹. O acometimento renal ocorre em 50 a 75% dos pacientes pediátricos com LES, sendo que mais de 90% desenvolvem NL durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico¹⁸. A presença de NL

influencia o prognóstico e a expectativa de vida comparada a outro envolvimento¹⁹. Indivíduos entre 10-13 anos são mais acometidos e a incidência de NL é de 0,72/100.000 crianças por ano, sendo mais grave e com maior morbidade e mortalidade que em adultos². Os achados mais frequentes são a proteinúria, observada em até 80% dos casos e hematúria e leucocitúria, presentes em até 50% à data do diagnóstico e em mais de 75% durante a progressão da doença²⁰.

O acometimento renal no LES ocorre pela deposição de imunocomplexos circulantes no tecido renal, ativando neutrófilos, macrófagos e vias clássicas do complemento, promovendo a liberação de espécies reativas de oxigênio, produção de citocinas pró-inflamatórias e amplificação de respostas imunes e inflamatórias em tecidos renais^{21,22}.

A presença da nefrite em pacientes com LES pode reduzir em 88% as chances de sobrevida em 10 anos após o diagnóstico, portanto o diagnóstico precoce é imprescindível²³.

O diagnóstico de nefrite no paciente com LES é definido pela presença de: proteinúria de 24 horas maior ou igual a 500 mg ou relação proteína/ creatinina na urina maior ou igual a 0,5 ou cilindros hemáticos na urina^{1,2}. Hematúria, cilindrúria e leucocitúria, na ausência de bacteriúria ou infecção do trato urinário indicam glomerulonefrite em atividade². Um critério adicional é a biópsia renal evidenciando imunocomplexos e depósito de complemento, em graus variáveis de lesão celular e que deve ser realizada idealmente quando houver suspeita de nefrite²⁴.

A classificação histopatológica da NL é subdividida em seis classes segundo critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Nefrologia e

pela Sociedade de Patologia renal revisados em 2018²⁵, e são propostos esquemas terapêuticos diferentes para cada classe.

É importante ressaltar que a apresentação inicial e o curso clínico da NL nos pacientes pediátricos são variáveis, podendo manifestar desde hematúria assintomática, proteinúria discreta, síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, lesão renal aguda ou crônica^{2,26}.

A atividade da doença está associada com danos irreversíveis e mortalidade e o seu controle é um dos pilares do tratamento e acompanhamento dos pacientes com LESJ²⁷. O principal índice de atividade atualmente utilizado e validado no LES é o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* ou *Índice de Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI)* composto por 24 parâmetros clínicos e laboratoriais e sua pontuação varia de 0 a 105 cada qual com um peso (variando de 1 a 8), de acordo com sua importância ou gravidade²⁷ inicialmente publicado em 1992. Em 2000 foi revisado e recebeu a nomenclatura de *SLEDAI-2K* (anexo 1 página 47)²⁸. O uso do escore de *SLEDAI-2K* mostrou boa aplicabilidade em brasileiros com LESJ²⁹.

1.2. Poluição do Ar e Inflamação Sistêmica

Poluição do ar é a contaminação do ar por qualquer agente físico, químico ou biológico que altera as características da atmosfera. Consiste em uma mistura heterogênea de gases e partículas que incluem monóxido de carbono (CO), ozônio (O₃), óxidos de nitrogênio (NO), dióxido de enxofre (SO₂), chumbo (Pb), produtos tóxicos da fumaça do cigarro, compostos orgânicos voláteis e material particulado (PM)³⁰.

Sob a denominação geral de PM se encontra um conjunto de poluentes constituídos de poeiras, fumaças e todo tipo de material sólido e líquido que se mantém suspenso na atmosfera por causa de seu pequeno tamanho³¹.

Substâncias carbonáceas, elementos químicos, compostos voláteis (hidrocarbonetos, benzeno, tolueno), entre outros podem se encontrar adsorvidos nessas partículas³⁰. O PM pode também se formar na atmosfera a partir de gases como dióxido de enxofre (SO₂), óxidos de nitrogênio (NO_x) e compostos orgânicos voláteis (COVs), que são emitidos principalmente em atividades de combustão, transformando-se em partículas como resultado de reações químicas no ar. Sua composição varia de acordo com a fonte poluidora, sendo a queima de combustíveis a principal fonte de partículas inaláveis nos centros urbanos³¹. As principais fontes de emissão de PM para a atmosfera são: veículos automotores, processos industriais, queima de biomassa e suspensão de poeira do solo³¹.

Figura 1 - Esquema da aparência fractal de um material particulado (Adaptado de Braun et al, 2003)³²

O PM é composto de partículas sólidas e líquidas suspensas no ar. Essas partículas são divididas de acordo com o seu diâmetro aerodinâmico: PM₁₀ (diâmetro menor de 10 µm), PM_{2,5} ou material particulado fino (diâmetro < 2,5 µm) e PM_{0,1} µm ou material particulado ultrafino (diâmetro < 0,1 µm). As partículas finas e ultra finas são consideradas mais deletérias à saúde humana devido sua capacidade de se depositar nos alvéolos e também de atingir a corrente sanguínea através dos capilares alveolares, desencadeando o processo inflamatório^{33,34}.

Figura 2 - Representação das áreas de depósito do material particulado (Guarieiro et al, 2011)³⁵

As partículas finas e ultrafinas podem passar do alvéolo para a circulação sistêmica e desencadear uma resposta de estresse oxidativo com liberação de fatores pró-trombóticos e citocinas inflamatórias gerando inflamação sistêmica^{34,36,37}. Além disso, estudos têm demonstrado a associação entre a inalação de PM_{2,5} e dano cumulativo ao DNA³⁸ e aumento dos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios³⁹⁻⁴³.

Calderón-Garcidueñas et al observou que a exposição à poluição do ar, incluindo PM_{2,5} teve impacto significativo no aumento de mediadores inflamatórios e vasoconstritores (TNF- α , proteína C-reativa (PCR), Interleucina 1 beta (IL-1 β), endotelina-1 e prostaglandina (PG) E2) em crianças na Cidade

do México, sugerindo que a exposição crônica a poluentes do ar causa inflamação sistêmica e lesão endotelial⁴⁴.

Muitos dos efeitos nocivos causados por poluentes troposféricos (poluição *outdoor*) têm sido associados ao PM com partículas menores que 10µm de diâmetro aerodinâmico. Essas partículas são provenientes, principalmente, da queima de combustíveis fósseis de veículos automotores, em grandes áreas urbanas^{31,45}. A poluição *indoor* é representada pelos poluentes formados no ambiente interno e por aqueles trazidos do ambiente externo pela ventilação, principalmente fumaça de cigarro⁴⁶.

Tanto a exposição à poluição *outdoor* como à poluição *indoor* causam danos para a saúde das pessoas. A busca de associações entre doenças cardiorrespiratórias e concentrações de poluentes atmosféricos gerou inúmeras publicações recentes e avanços cada vez mais profundos no conhecimento fisiopatológico da ação dos diversos poluentes sobre organismo humano^{47,48,49}.

Segundo Farhat et al, a inalação de PM_{2.5} e PM_{0.1}, podem ser transferidas para o sangue induzindo resposta inflamatória e autoimunidade⁴⁸. A exposição a poluentes em tempo real pode ser medida usando monitores portáteis que medem a concentração de partículas em ambientes *indoor* e *outdoor*⁴⁵.

1.3. Poluição do Ar e LESJ

Na última década, o Núcleo de Estudos Epidemiológicos Ambientais (NEEA) do laboratório de poluição atmosférica experimental (LPAE) da

faculdade de medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) tem avaliado os efeitos deletérios da poluição do ar em crianças e adolescentes com LESJ^{50,51,52,53} e demonstrado que a exposição a poluição atmosférica pode desencadear inflamação sistêmica e autoimunidade, agravando a doença nesse grupo de pacientes. Vidotto et al, observou uma associação entre SO₂ e o aumento no número de internações hospitalares devido à exacerbação das doenças reumatológicas estudadas, incluindo o LESJ, após 14 dias da exposição⁵⁰. Em outro estudo retrospectivo encontrou-se uma associação entre a exposição à poluição da região metropolitana de São Paulo (PM₁₀, NO₂ e CO) e risco aumentado de atividade moderada/grave após 13 dias da exposição⁵¹. Além disso, Conde et al. encontraram risco aumentado de desenvolvimento de LESJ em filhos de mulheres que tiveram exposição ocupacional a partículas inaláveis e compostos voláteis durante a gestação⁵³.

Ao se avaliar a exposição ao PM e associação com o envolvimento renal, autores sugerem que a poluição pode atuar diretamente como desencadeante da atividade renal através de mecanismos inflamatórios locais em pacientes com doença renal prévia^{54,55,56}. Na literatura um estudo sugeriu que a exposição ao PM_{2,5} poderia estar associada a atividade renal em adultos⁵⁷, no entanto, para ao nosso conhecimento não há dados de avaliação de risco de atividade renal em crianças e adolescentes com LES.

Conforme relatado anteriormente, muitas evidências sugerem que a poluição atmosférica pode causar inflamação sistêmica^{58,59,60} e que os efeitos adversos dos poluentes não são mais restritos ao sistema cardiovascular e respiratório e sim estende-se ao sistema imune e a toda cascata

inflamatória^{42,44,45} podendo desencadear atividade e agravar as doenças sistêmicas inflamatórias crônicas, como o LESJ^{27,28,29,57}.

2. JUSTIFICATIVA

Cerca de 21 milhões de habitantes se concentram na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), formada por 39 municípios, inclusive a capital do Estado, com 11,6 milhões de habitantes⁶¹. A fonte veicular é a principal responsável pela emissão de poluentes nessa região⁶². Dados demográficos estimam cerca de 8,96 milhões de veículos só na capital em abril de 2019⁶³. Esse número de veículos vem aumentando na última década e como agravante, tem sido observado uma redução na velocidade do tráfego nas áreas urbanas com elevação da emissão de poluentes pelos veículos parados em congestionamentos por maior tempo. Dessa forma os moradores dos grandes centros urbanos sofrem os efeitos deletérios da exposição à queima de combustíveis fósseis (diesel, gasolina) e biocombustíveis (álcool, biodiesel). Nesse contexto, a cidade de São Paulo, devido à sua imensa frota veicular proporciona um ambiente único para avaliação dos efeitos dessa mistura singular de poluentes.

A interface dos efeitos ambientais sobre doenças inflamatórias sistêmicas é relevante e tem crescido nas últimas décadas, entretanto não existe na literatura estudos que avaliem a correlação entre exposição individual real à poluição do ar e o envolvimento renal nos pacientes com LESJ, o que motivou a realização desse estudo. Este projeto é inovador, pois inclui uma metodologia de medidas repetidas, monitorização individual real da exposição ao PM_{2,5} e sua associação com a atividade renal através do *SLEDAI-2K*.

3. HIPÓTESE

A exposição a poluentes atmosféricos nos pacientes com LESJ eleva o estresse oxidativo desencadeia uma inflamação sistêmica, ativa a doença e aumenta o risco de atividade renal.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

1. Avaliar o efeito da exposição individual aos poluentes atmosféricos sobre a atividade renal através do *SLEDAI-2K* em crianças e adolescentes com LESJ moradores da RMSP.

4.2. Específicos

1. Avaliar a associação entre a exposição individual a poluentes atmosféricos e risco de nefrite em crianças e adolescentes com LESJ;
2. Avaliar a associação entre a exposição individual a poluentes atmosféricos e os biomarcadores séricos de atividade renal (anti-dsDNA e complemento C3) em crianças e adolescentes com LESJ;
3. Avaliar a associação entre a exposição individual a poluentes atmosféricos e atividade moderada a grave através do *SLEDAI-2K* em crianças e adolescentes com LESJ.

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de Estudo e Participante

Estudo longitudinal observacional de painel de medidas repetidas com 108 medidas de nove pacientes com LESJ, realizado no período de setembro de 2013 a junho de 2015, acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP e residentes da RMSP.

Todos os pacientes preenchiem os critérios de classificação para o diagnóstico de LES de acordo ao *American College of Rheumatology* (anexo 2, página 49)¹⁴ e tiveram o início da doença antes dos 18 anos⁶⁴.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética para análises de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (06739412.3.0000.0068). Antes de iniciar o estudo foi realizada uma palestra com todos os pacientes e seus familiares com o objetivo de apresentar o estudo, explicar os procedimentos que iriam acontecer durante a pesquisa e solucionar possíveis dúvidas a respeito da utilização do monitor portátil. Ao final da palestra foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Informado (anexo 3, página 51) apropriado para a idade em todos os pacientes e seus pais/representantes legais.

Após essa etapa foi entregue um material de apoio para cada um dos participantes com as instruções de maneira ilustrativa para auxiliar na utilização do monitor (anexo 4 página 56) e os pacientes foram avaliados quanto aos dados antropométricos, medicações utilizadas, informações sobre exposição à fumaça de cigarro (ativa ou passiva).

5.2. Critérios de Inclusão

- Paciente com LESJ, segundo critérios de classificação para o diagnóstico de LES de acordo com o American College of Rheumatology¹⁴ e início da doença antes dos 18 anos;
- Moradores da RMSP;
- Pacientes que apresentavam adesão ao tratamento, vínculo com o serviço e disponibilidade para ir às consultas programadas.

5.3. Critérios de Exclusão

- Doença pulmonar crônica;
- Comprometimento do sistema respiratório pelo LES;
- Moradores de fora da RMSP.

5.4. Desenho do Estudo

Inicialmente os pacientes foram divididos em três grupos compostos por 3 pacientes cada grupo, totalizando 9 pacientes. Cada grupo participou de 4 ciclos de avaliação com intervalo de dois meses e meio entre eles. Cada ciclo de avaliação era composto por 4 consultas.

Na consulta inicial de cada ciclo era realizada a avaliação clínica e entregue uma pequena bolsa (figura 3) contendo um monitor ativo de PM_{2,5} (figura 4), quatro tubos passivos (três abertos e um fechado-controle) de monitorização para NO₂ para dosagem acumulada de uma semana (figura 5) e um *data-logger* para aferição da temperatura do ambiente e umidade relativa

do ar (figura 6). Dessa forma tivemos a informação diária individual da exposição ao PM_{2,5}, temperatura e umidade e a dosagem cumulativa semanal de NO₂ do ambiente aos quais os pacientes foram expostos. Por três semanas consecutivas os pacientes carregaram a bolsa com os monitores para todos os locais (escola, meio de transporte, hospital, atividades de lazer).

Os participantes receberam a orientação de que sempre que tirassem a bolsa, a mesma deveria ser colocada sobre mesas e nunca no chão e deveria ficar a uma distância de pelo menos um metro de impressoras e computadores para evitar interferências, como especificado pelo fabricante do monitor ativo de PM usado no estudo. Após cada semana de exposição, os pacientes retornaram para avaliação clínica/laboratorial, e para trocar os tubos passivos de monitorização de NO₂, transferência das informações da semana do monitor de PM e de umidade e temperatura para um computador, limpeza e calibração do aparelho. Após cada semana de exposição, era realizada a avaliação clínica e colhidos os exames laboratoriais para avaliação do *SLEDAI-2K*³².

Cada grupo de três pacientes avaliados voltaram a participar do estudo após dois meses e meio e assim em um período de 12 meses completaram quatro participações. No final do estudo cada paciente realizou 12 coletas para avaliação do *SLEDAI-2K*. Dessa forma totalizaram 108 medidas de todos os pacientes.

Figura 3 - Bolsa contendo o monitor ativo de material particulado fino, quatro tubos passivos para monitorização de NO_2 e o *data-logger*

Esquema do Ciclo por grupo de 3 pacientes:

- **1ª consulta**
 - Avaliação clínica e entrega da bolsa

- **2ª consulta (1ª semana de monitorização)**
 - Avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais (*SLEDAI - 2K*)
 - Troca dos tubos passivos e transmissão dos dados para o computador
 - Limpeza do monitor ativo
 - Entrega da bolsa

- **3ª consulta (2ª semana de monitorização)**
 - Avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais (*SLEDAI - 2K*)
 - Troca dos tubos passivos e transmissão dos dados para o computador
 - Limpeza do monitor ativo
 - Entrega da bolsa

- **4ª consulta (3ª semana de monitorização)**
 - Avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais (*SLEDAI - 2K*)
 - Transmissão dos dados para o computador
 - Limpeza do monitor ativo
 - Devolução da bolsa

5.5. Dados de Poluição do Ar e Variáveis Meteorológicas

Todos os pacientes receberam uma bolsa contendo amostras passivas para monitoramento de NO₂, um monitor ativo de PM_{2,5} e um registrador de dados para temperatura ambiente e umidade relativa a ser levado ao longo de suas atividades diárias indoor e outdoor. Esta bolsa foi utilizada durante quatro três semanas consecutivas e este ciclo foi repetido a cada dois meses e meio ao longo de um ano.

5.5.1. Níveis de PM_{2,5}

A monitorização individual, em tempo real, da concentração média diária do PM_{2,5} foi medida por um fotômetro laser SIDEPAK™ AM510 Personal Aerosol Monitor, TSI Inc., Shoreview, MN. Este é um monitor portátil, silencioso, que mede em tempo real concentrações das partículas finas (menor do que 2,5 micrometros de diâmetro). O aparelho possui uma bomba de influxo que coleta as amostras de ar através de um cateter de silicone posicionado no ombro do participante. A medição é feita por meio de um feixe de luz que se espalha em direção à coluna de ar que é aspirada e analisada em relação à concentração de PM nessa amostra. A fonte de luz é um laser que opera em ondas de 670nm.

As medidas da concentração de $PM_{2,5}$ foram obtidas a cada 30 segundos (120 medidas/hora), no mínimo de seis a oito horas por dia (durante as atividades dos participantes), por sete dias consecutivos. Os dados foram transferidos para uma planilha em Excel após cada semana completa de monitorização. Os dados de $PM_{2,5}$ foram reportados em $\mu g/m^3$, sendo avaliadas as concentrações médias diárias.

Antes da monitorização de cada semana, o SIDEPAK™ AM510 Personal Aerosol Monitor era limpo e calibrado a zero, utilizando o filtro HEPA e feito o procedimento de calibração padrão de acordo com as especificações do fabricante.

Figura 4 - SIDEPAK™ AM510 Personal Aerosol Monitor, TSI Inc., Shoreview, MN (peso: 540 g)

5.5.2. Níveis de NO_2

Para a monitorização do dióxido de nitrogênio foram utilizados dosímetros passivos constituídos de papel de filtro de celulose de 37 mm de diâmetro (Energética, Rio de Janeiro, Brasil) embebidos em uma solução absorvente de trietanolamina 2% (seca a 37° C por 24 horas). Estes foram instalados em três tubos plásticos vazados para que houvesse passagem

natural do ar pelo filtro e em um tubo fechado (controle). Sendo assim, cada paciente recebeu quatro tubos, um branco (controle) e três abertos por ciclo. As concentrações de NO_2 foram determinadas por análise colorimétrica, usando um espectrofotômetro (Ultrospec 4000 UV/Visible, Pharmacia Biotech, Allerod, Denmark). Os dados de NO_2 foram reportados em $\mu\text{g}/\text{m}^3$, sendo avaliada a concentração cumulativa de sete dias.

Figura 5- Tubos passivos para dióxido de nitrogênio (NO_2)

5.5.3. Temperatura e Umidade

As medidas de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) e umidade relativa do ar (%) foram medidas e registradas individualmente com o *data-logger* (DHT-5012-2Way; Perceptec, São Paulo, Brazil).

Estes são registradores portáteis, leves, que foram programados para registrar medidas com intervalos de 30 segundos, concomitantes com as medidas de $\text{PM}_{2,5}$, durante sete dias consecutivos. O controle das variáveis climáticas foi importante devido à influência destas na concentração final dos poluentes.

Figura 6- *Data-logger* (DHT-5012-2Way; Perceptec, São Paulo, Brasil)

5.6. Parâmetros de Atividade da Doença

A atividade da doença foi avaliada por meio do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI- 2K)*²⁸. *SLEDAI- 2K* ≥ 8 foi estipulado arbitrariamente para medir o risco de atividade da doença moderada/grave. Para avaliação da atividade renal usou-se o *SLEDAI-2K*, através da presença dos parâmetros urinários estabelecidos no escore²⁸.

Pontuações dicotomizadas de *SLEDAI-2K* ≥ 8 para estimar o risco de atividade de doença moderada/grave foram utilizadas, assim como as variáveis a) categóricas: parâmetros urinários (nefrite: caracterizada pela presença de leucocitúria e/ou hematúria e/ou proteinúria, leucocitúria: acima de 5 leucócitos/campo, hematúria: acima de 5 eritrócitos/campo), anti-dsDNA positivo (acima de 20 UI/ mL) e b) contínuas: proteinúria de 24 horas e nível sérico de complemento (C3). Foram excluídas causas infecciosas nos casos de presença de leucocitúria, hematúria e cilindrúria.

5.7. Análise Estatística

Estudo prospectivo de medidas repetidas (108 amostras) de nove pacientes com LESJ.

Os efeitos da exposição a $PM_{2,5}$ e NO_2 nos parâmetros do *SLEDAI-2K* ao longo do tempo, em múltiplas ocasiões, foram avaliados nas 108 avaliações dos pacientes com LESJ.

A análise descritiva das variáveis foi realizada de acordo com suas características de distribuição específicas (teste de Kolmogorov-Smirnov). As variáveis contínuas foram expressas como média ($\pm$ desvio padrão) ou mediana (intervalo) e variáveis categóricas por frequência (%). As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

Foram utilizados modelos de equações estimadas generalizadas (GEE)⁶⁵ para avaliar o impacto das concentrações diárias de $PM_{2,5}$ nos resultados estudados (variáveis contínuas: proteinúria de 24h e níveis séricos de C3; e variáveis categóricas: risco de *SLEDAI-2K* ≥ 8 , nefrite, leucocitúria, hematúria e aumento dos níveis de anti-dsDNA) considerando os efeitos fixos para medições repetidas e ajustados para as seguintes variáveis independentes: taxa de velocidade de hemossedimentação (VHS), uso de antimaláricos e/ou imunossupressores (dose atual e cumulativa), presença de infecção 21 dias antes da coleta de dados, índice de massa corporal (IMC), temperatura média do ar e umidade relativa do ar.

O software S-Plus 2000 Professional Release 3 (Math Soft Inc., Seattle, WA, EUA) foi aplicado na análise. Usamos modelos únicos para testar todas as

variáveis independentes utilizadas neste estudo. Foram incluídas todas as variáveis independentes com significância estatística nos modelos finais. Avaliamos a estrutura de defasagem entre a exposição às $PM_{2,5}$ e os resultados estudados, utilizando defasagens de sete dias (do lag0 a lag6) antes das medidas de desfecho e médias móveis. Por exemplo, uma média móvel de dois dias é a média dos níveis no dia atual e no dia anterior. Para NO_2 , utilizamos o efeito da média móvel de sete dias nos resultados.

Os efeitos foram relatados como aumento /diminuição em variáveis contínuas e o risco relativo de variáveis categóricas.

6. RESULTADOS

Os dados demográficos, dados laboratoriais, *SLEDAI-2K*, tratamento medicamentoso e as manifestações clínicas nas 108 avaliações médicas dos nove pacientes com LESJ estão descritas na Tabela 1.

As concentrações de poluentes e as variáveis climáticas as quais foram expostos os pacientes e a média de horas diárias monitoradas estão descritas na Tabela 2. A média de horas diárias monitoradas de cada paciente foi de $8,9 \pm 2,8$. As concentrações diárias de $PM_{2,5}$ ultrapassaram a concentração média diária máxima estipulada pela Organização Mundial da Saúde³⁰ ($25\mu g/m^3$) em 502 dos 756 dias estudados (66%). Todos os pacientes negaram exposição ativa ou passiva a fumaça de cigarro.

Tabela 1- Dados demográficos, dados laboratoriais, manifestações clínicas e atividade da doença de 108 visitas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Características	Pacientes com LESJ
Dados demográficos	N=9
Idade atual, anos	14,0 (5,3- 18,8)
Sexo feminino	5 (56)
Dados laboratoriais	108 visitas
VHS, mm/1° hora	18 (2- 48)
PCR, mg/dL	0,76 (0- 33)
C3, mg/Dl	100,1 ± 20
C4, mg/Dl	14,1 ± 7,5
Anticorpo anti-dsDNA IU/ml	99,5 (0 - 745)
Atividade da doença	
SLEDAI-2K	4 (0- 13)
Tratamento	
Antimaláricos	108 (100)
Prednisona	67 (62)
Azatioprina	39 (36)
Micofenolato mofetil	36 (33)
Manifestações clínicas	
Nefrite	46 (43)
Envolvimento hematológico	22 (20)
Envolvimento cutâneo	12 (11)
Artrite	1 (1)
Serosite	0 (0)
Envolvimento neuropsiquiátrico	0 (0)

Resultados apresentados em: **n (%)**, **média ± desvio padrão**, **mediana (variação)** VHS; velocidade de hemossedimentação, PCR; Proteína C reativa, SLEDAI-2K; *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* 2000

Tabela 2- Valores das concentrações dos poluentes estudados e variáveis climáticas de 108 visitas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)

Variáveis	Pacientes com LESJ 108 visitas
Poluentes	
PM_{2.5} (µg/m ³)	
Concentração diária média	40,9 ± 17,2
NO₂ (µg/m ³)	
Concentração cumulativa 7 dias	108,7 ± 58,8
Variáveis climáticas	
Temperatura média (°C)	23,8 ± 2,9
Humidade relativa média (%)	81,2 ± 15,4
Média diária de horas monitorizadas	9,0 ± 0,3
Resultados apresentados em: média ± desvio padrão, mediana (variação)	

No início do estudo, dos nove pacientes, três deles apresentavam atividade renal. Durante o ano de acompanhamento, um deles agravou o quadro renal. Dos seis pacientes que não apresentavam atividade renal no início, dois deles passaram a apresentar hematúria e acréscimo no *SLEDAI-2K* decorrente do envolvimento renal.

O envolvimento renal e hematológico foi o mais presente nas amostras dos pacientes. O nível médio de proteína urinária de 24 horas foi de 72,6 g/dl (variação: mínimo e máximo).

Para um aumento do intervalo interquartil (IQR) de 18,12µg/m³ na concentração diária de PM_{2.5}, observou-se um aumento no risco de: a) nefrite

nos dias três e quatro após exposição; b) alteração de sedimento urinário: hematúria no quarto dia e leucocitúria do terceiro ao sétimo dia após a exposição (figura 7) c) positividade de anti-dsDNA no quarto dia após a exposição e $SLEDAI-2K \geq 8$ no quarto dia após a exposição (figura 8). Além disso, para um aumento do IQR na concentração diária de $PM_{2,5}$, observou-se um aumento na proteinúria de 24 horas no mesmo dia de exposição e no sexto e sétimo dias, bem como uma diminuição nos níveis séricos de C3 no mesmo dia de exposição e nos terceiro, quarto e sexto dias após a exposição (figura 9). Todos os resultados de cilindros urinários dos pacientes foram negativos.

Um aumento do IQR na média móvel de sete dias de $PM_{2,5}$ (de lag0 a lag6) foi associado a riscos aumentados de: leucocitúria (3,4; IC 95% 2,6: 4,3); positividade de anti-dsDNA (3,1; IC 95% 2,1: 4,0) e $SLEDAI-2K \geq 8$ (1,5 IC 95% 1,1: 1,8) (figuras 7 e 8). Observou-se também um aumento de 36,3 mg (IC 95% 20,2: 52,3) na proteinúria de 24 horas e uma diminuição de 1,9 mg/dl (IC 95% -0,06: -3,8) nos valores de C3 associado a um aumento do IQR na média móvel de sete dias de $PM_{2,5}$ (de lag0 a lag6) (figura 9).

Um aumento de IQR (63,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) no efeito cumulativo de sete dias de NO_2 esteve associado a um risco aumentado de $SLEDAI-2K \geq 8$ (2,6; IC 95% 1,9: 3,3) (figura 8) e de 6,4 mg/dl (95% IC: -10,9: -1,9) nos níveis séricos de C3 (figura 9).

Figura 7 - Aumento do risco de nefrite, leucocitúria e hematúria relacionado ao PM_{2.5} ao longo de sete dias, média móvel de sete dias de PM_{2.5} e ao efeito cumulativo de sete dias de NO₂

Figura 8 - Aumento do risco de positividade de anti-dsDNA e de SLEDAI-2k ≥ 8 relacionado ao PM_{2,5} ao longo de sete dias, média móvel de sete dias de PM_{2,5} e ao efeito cumulativo de sete dias de NO₂

Figura 9 - Aumento da proteinúria de 24 horas e diminuição do complemento C3 sérico relacionado ao PM_{2,5} ao longo de sete dias, média móvel de sete dias de PM_{2,5} e ao efeito cumulativo de sete dias de NO₂

7. DISCUSSÃO

Esse é um estudo que associa a exposição em tempo real aos poluentes do ar e os parâmetros de atividade da doença baseados no *SLEDAI-2K*, relacionados principalmente ao risco de nefrite e alterações nos biomarcadores de envolvimento renal em pacientes com LESJ residentes na RMSP.

A monitorização individual e em tempo real possibilitou avaliar a verdadeira exposição aos poluentes, o que agregou maior valor aos dados e resultados, uma vez que os indivíduos tendem a passar maior parte do tempo em ambientes fechados⁵¹. Adicionalmente, o método de aferição minimiza vieses como o tempo no tráfego e local de moradia, visto que os poluentes foram dosados em tempo real, independentemente da localização do indivíduo ou da fonte poluidora. A adesão dos participantes deste estudo à monitorização ativa do PM_{2,5} através do monitor SIDEPAK™ AM510 foi adequada e duração média diária de uso foi de nove horas semelhante ao dado encontrado na literatura^{52,66}.

Nas grandes cidades, partículas finas são consideradas os elementos mais prejudiciais à saúde humana e um dos principais responsáveis pela emissão desses poluentes são os veículos automotivos⁶². A combustão de diferentes combustíveis automotivos, como a gasolina contendo 20-25% de etanol, gás natural comprimido, etanol hidratado e diesel cria uma mistura única de substâncias perigosas e vários produtos químicos⁶⁷. Estudos estimam que até 90% das partículas atmosféricas inaladas em áreas urbanas são relacionadas ao tráfego. As partículas finas têm uma grande área superficial na qual esses produtos químicos orgânicos e inorgânicos e substâncias perigosas podem ser adsorvidos^{68,69}.

Partículas finas inaladas podem induzir mutações, inflamação pulmonar e estresse oxidativo; estes, por sua vez, podem liberar citocinas e mediadores pró-inflamatórios^{42,44,45}, acometendo o sistema respiratório atingindo a circulação. Além disso, estudos anteriores mostraram que a exposição a altas concentrações de poluentes pode estar associada ao aumento dos níveis de marcadores inflamatórios séricos em crianças saudáveis^{55,57,70}.

Na verdade, existem poucos estudos avaliando a exposição à poluição do ar e doenças renais. A associação entre exposição à poluição do ar e desfechos renais, como aumento do risco de doença renal crônica, doença renal em estágio terminal, câncer renal e diminuição da taxa de filtração glomerular, foi estudada em adultos^{30,71,72,73,74}. Estudos experimentais também mostraram que a exposição pulmonar prolongada a partículas liberadas pela combustão de diesel pode agravar a inflamação renal e o estresse oxidativo em modelos animais (ratos) com insuficiência renal crônica, fornecendo alguma plausibilidade biológica à hipótese de que pacientes com insuficiência renal crônica são mais suscetíveis aos efeitos de partículas inaláveis que pessoas saudáveis⁷⁵. Oliveira et al.⁶⁸ realizaram um estudo experimental em que camundongos foram expostos diariamente a uma concentração de PM_{2,5} semelhante com a concentração média de 24h registrada no ar ambiente da cidade de São Paulo, durante três meses consecutivos. Os autores encontraram níveis aumentados de lesões de DNA ligadas ao estresse oxidativo no rim.

Xu et al.⁵⁴ avaliaram dados de biópsia renal de 71.151 pacientes, de todas as idades, entre 2004 e 2014 na China e foi observado um aumento de 13% ao ano na incidência de nefropatia membranosa e significativamente

maior nas regiões onde os níveis de $PM_{2.5}$ eram altos. Omoloja et al.⁵⁵ encontraram uma associação entre exposição ao fumo passivo e proteinúria em crianças com doença renal crônica. Os autores sugeriram que a indução de hipóxia, a estimulação de citocinas pró-inflamatórias, a disfunção endotelial e a vasoconstrição intrarrenal podem levar a um aumento da proteinúria e à progressão da doença renal crônica.

Outro estudo interessante avaliou 183 respondentes consecutivos do Programa WTC-CHEST. A relação albumina / creatinina urinária foi avaliada na análise de regressão multivariada, ajustando-se para sexo, raça, tabagismo, IMC, HbA1c e hipertensão. Os autores mostraram que os participantes com alta exposição ao PM tinham uma relação albumina/creatinina significativamente maior do que os participantes com baixa exposição de acordo com o modelo ajustado⁷⁶.

Shih-Yi et. al.⁵⁶, em um recente estudo retrospectivo de âmbito nacional em Taiwan, investigaram a associação entre o $PM_{2.5}$ e a síndrome nefrótica em populações adultas. Eles demonstraram que a exposição a concentrações crescentes de $PM_{2.5}$, SO_2 , NO_2 e NO foi associada a um risco aumentado de síndrome nefrótica.

Bernatsky et al. encontraram associação entre a exposição ao $PM_{2.5}$ 24 - 48 horas antes das visitas médicas com a presença de cilindros renais e presença de anti-dsDNA, sugerindo que a poluição do ar podem influenciar a atividade renal em pacientes adultos com LES⁵⁷.

É bem conhecido que a toxicidade das partículas ultrafinas está altamente associada à geração de estresse oxidativo e aumento de espécies reativas de oxigênio em diferentes tipos celulares como: do trato respiratório

inferior, da veia umbilical humana, de macrófagos endoteliais da aorta humana e dendríticas⁷⁷⁻⁸⁴. Conforme relatado, na etiopatogênese do envolvimento renal no LES, ocorre deposição de imunocomplexos circulantes no tecido renal ou formação de um complexo imune (CI), com liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), produção de citocinas pró-inflamatórias e amplificação de respostas imunes e inflamatórias locais^{21,22}, o que poderia justificar a exposição a poluição ser um fator agravante para esse grupo de pacientes.

Tais fatos podem justificar a associação observada entre NL e exposição a partículas finas inaláveis. No entanto, não há nenhum estudo até o momento que avalie a associação entre a exposição a poluentes atmosféricos e nefrite em pacientes com LESJ.

O presente estudo encontrou um aumento agudo no risco de hematúria e leucocitúria três a quatro dias após a exposição aos poluentes do ar; em relação à leucocitúria, o efeito foi mantido até sete dias após a exposição. Um aumento na proteinúria de 24 horas apresentou um padrão semelhante ao longo de sete dias de exposição. O mesmo padrão de aumento dos níveis no quarto dia após exposição ao PM_{2,5} foi observado para anti-dsDNA > 20 UI / mL, risco de SLEDAI-2K > 8, nefrite. Nossos resultados se assemelham aos de Bernatsky et al.⁵⁷ em relação à exposição a curto prazo, no entanto, descobrimos que a exposição de médio prazo a PM_{2,5} (de lag0 a lag6) diferiu dos seus resultados observados.

Curiosamente, a diminuição nos níveis séricos de C3 associada à exposição média móvel de sete dias ao PM_{2,5} mostrou, de certa forma, um padrão espelhado com proteinúria, risco de níveis de anti-dsDNA > 20 UI / mL e leucocitúria. Esses resultados estão de acordo com a hipótese de que a

exposição à poluição do ar provavelmente desencadeia atividade renal nos pacientes com LESJ.

É importante ressaltar que o anti-dsDNA se mostrou um auxiliar considerável na diferenciação da NL de outras formas de glomerulonefrite com moderada sensibilidade e boa especificidade, de alta avidéz⁸⁵ para correlacionar com as recidivas da doença, especialmente nefrite, e seu monitoramento¹⁶.

Em relação ao níveis séricos de complemento C3, um estudo longitudinal em adultos com LES mostrou que a diminuição dos níveis séricos de C3 em pacientes com NL silenciosa associada a níveis elevados de anti-autoanticorpos precedeu a progressão da NL por cerca de 24 meses⁸⁶. Em pacientes pediátricos, os componentes do complemento sorológico, como o C3, mostraram estar associados à atividade global da doença e ser um possível fator de risco para o desenvolvimento de NL⁸⁶.

Neste contexto, um estudo de coorte prospectivo mostrou que uma diminuição nos níveis de complemento C3 foi associada com doença renal, desempenhando um importante papel como biomarcador para a doença renal ativa¹⁷.

Reconhecer a relação entre os fatores de risco ambientais e o risco de LES é muito importante para uma melhor compreensão da patogênese dessa doença complexa e para a possibilidade de diminuir esse risco modificando a exposição ambiental.

O NEEA - LPAE da FMUSP vem demonstrando desde 2012 a influência da poluição atmosférica no resultado das doenças reumáticas pediátricas, como o LESJ^{50,51,52,53}. Alves et al. mostraram que a exposição individual em

tempo real aos poluentes do ar ($PM_{2.5}$) aumentou inicialmente a inflamação das vias aéreas e posteriormente a inflamação sistêmica nos pacientes com LESJ, avaliada pelo escore de atividade da doença (SLEDAI-2K $\geq$ 8), sugerindo que a inflamação pulmonar precede a sistêmica nesse grupo de pacientes.⁵² Em um estudo longitudinal retrospectivo, Fernandes et al⁵¹ mostraram um aumento do risco de exacerbação do LESJ avaliado pelo escore SLEDAI-2K $\geq$ 8, 13 dias após exposição *outdoor* a NO_2 e material particulado (PM_{10}), divergindo com o atual estudo que observou um risco de atividade associado a um curto período após exposição ao $PM_{2.5}$ (4º dia). Essa divergência pode ser devido ao fato de que no estudo retrospectivo, a coleta de exames foi em média realizada 10 dias antes da consulta médica enquanto que no presente estudo a coleta se deu no mesmo dia da avaliação. Se levarmos em consideração esse aspecto, o resultado de Fernandes et al. poderia ter sido semelhante.

O presente estudo é relevante porque avaliou a exposição individual em tempo real, tanto *indoor* quanto *outdoor*, dos pacientes com LESJ aos poluentes do ar ao longo de um período de 12 meses, garantindo assim as medidas coletadas durante todas as estações do ano. Embora reconheçamos que o número de participantes foi pequeno, escolhemos um modo de avaliar que minimiza essa desvantagem, usando medidas repetidas, totalizando 108 registros de parâmetros consecutivos, o que nos permitiu ter uma boa amostragem e avaliar as associações pretendidas. Outro ponto, é que o desenho de medidas repetidas (12 amostras/paciente) permitiu comparar os seus próprios dados, sendo assim, desnecessária a incorporação de controles saudáveis na pesquisa.

Os pacientes com LESJ estão sujeitos aos riscos da exposição a poluição, portanto estudos que objetivam verificar essa associação devem servir de base para a conscientização e implementação de políticas públicas adequadas, a fim de melhorar a qualidade do ar nos centros urbanos e minimizar os danos para a saúde desses pacientes.

8. CONCLUSÕES

1. A exposição à poluição do ar pode aumentar o risco de atividade renal em crianças e adolescentes com LESJ moradores da RMSP;
2. A exposição à poluição atmosférica pode aumentar o risco de nefrite e alterar os biomarcadores de atividade renal nas crianças e adolescentes com LESJ, demonstrada pelo aumento no risco de positividade do anti-dsDNA e queda do complemento C3 sérico;
3. O nosso estudo sugere que a exposição a poluição do ar pode agravar a saúde das crianças e adolescentes com LESJ observada pelo aumento do risco de atividade da doença.

Anexo 1: SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

PESO	SLEDAI SCORE	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8		Convulsão	Instalação recente excluir causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas
8		Psicose	Alteração da função mental normal devido a alterações graves da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, associações livres, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento marcadamente ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e causas farmacológicas/drogas
8		Síndrome orgânico-cerebral	Função mental alterada com alteração da orientação, memória ou outra função intelectual com rápida instalação e flutuação dos achados clínicos incluindo obnubilação da consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de manter a atenção ao ambiente envolvente, mais pelo menos duas das seguintes: distúrbios da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou decréscimo da atividade psicomotora. Excluir causa metabólica, infecciosa ou causada por drogas
8		Distúrbios visuais	Alterações da retina ligados ao LES, incluindo corpos coróides, hemorragias retinianas, exsudado seroso ou hemorragia no coróide ou nevríte óptica. Excluir HTA ou causa infecciosa ou causada por drogas
8		Distúrbios nos pares cranianos	Instalação recente de neuropatia sensitiva ou motora atingindo os pares cranianos
8		Cefaleia lúpica	Cefaleia severa, persistente; pode ser tipo migranoso, mas deve ser resistente à terapêutica narcótica
8		AVC	Instalação recente de AVC. Excluir arteriosclerose
8		Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infarto periungueal, hemorragias sub-ungueais, ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite
4		Artrite	Mais de duas articulações com dor e sinais inflamatórios
4		Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal, associado com elevação da CK/aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite

4		Cilindros urinários	Cilindros de Eritrócitos ou granulares
4		Hematúria	> 5 células por campo. Excluir litíase e infecção
4		Proteinúria	> 0.5 g/ 24h ou > 500 mg/24h
4		Piúria	> 5 leucócitos por campo. Excluir infecção
2		Novo rash	Instalação recente ou recorrência de rash tipo inflamatório
2		Alopécia	Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo
2		Ulcerações nasais	Instalação recente ou recorrência de ulcerações nasais
2		Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito pleural derrame ou espessamento pleural
2		Pericardite	Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma
2		Hipocomplementemia	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência do laboratório
2		Aumento do DNA	>25 % no ligando pelo ensaio de Farr ou acima dos valores de referência do laboratório
1		Trombocitopénia	<100.000 plaquetas/mm ³
1		Leucopénia	<3.000 leucócitos/mm ³ Excluir causas farmacológicas
1		Febre	>38° C excluir causa infecciosa
		SCORE SLEDAI TOTAL (1-105)	

Anexo 2: Critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology*, revistos em 1997

- 1) **Eritema malar:** lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
- 2) **Lesão discóide:** lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
- 3) **Fotossensibilidade:** exantema cutâneo como reação não usual a exposição à luz solar de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
- 4) **Úlceras orais/ nasais:** úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores e observadas pelo médico.
- 5) **Artrite:** não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
- 6) **Serosite:** pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentada pelo eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
- 7) **Comprometimento renal:** proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
- 8) **Alterações neurológicas:** convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
- 9) **Alterações hematológicas:** anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000 /\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500 /\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000 /\text{mm}^3$ na ausência de outra causa).
- 10) **Alterações imunológicas:** anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:

- a) Níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
 - b) Teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) Teste falso-positivo para sífilis por no mínimo seis meses
- 11) **Anticorpos antinucleares:** título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1.NOME: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO: _____
BAIRRO _____ CIDADE _____
CEP: _____ TELEFONE:DDD (____)

2.RESPONSÁVEL _____ **LEGAL:** _____
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador) _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO: _____
BAIRRO _____ CIDADE _____
CEP: _____ TELEFONE:DDD (____)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Influência da poluição do ar, medida individualmente, sobre atividade do lúpus eritematoso sistêmico juvenil

PESQUISADOR: 1- Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva/ 2- Profa. Dra. Sylvia Costa Lima Farhat

1.CARGO/FUNÇÃO: 1- Chefe da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP

2- Médica assistente do Pronto Socorro ICr-HCFMUSP e NEEA-LPAE
departamento de Patologia FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 1- 64724 / 2- 57765

2. UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 20 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo (s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo:

O nosso grupo verificou em um estudo anterior que a poluição do ar da cidade de São Paulo aumenta a taxa de internação de crianças e adolescentes com doenças reumatológicas devido a atividade da doença. Mas ainda não se sabe ao certo até que ponto a poluição piora a inflamação dos pacientes com lúpus. Esse estudo tem o objetivo de avaliar o efeito da exposição real a poluentes do ar da cidade de São Paulo sobre os doentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil; através da avaliação da atividade da doença, das provas inflamatórias e das substâncias que o organismo produz nas situações de inflamação (chamadas de interleucinas), usando monitoramento individual de poluição de 21 dias. Serão necessários 9 pacientes com lúpus que a cada dois meses e meio retornarão semanalmente, por três semanas consecutivas. Cada voluntário terá 16 participações no estudo. Em cada participação de 21 dias o paciente será avaliado clinicamente. Na primeira consulta será entregue uma bolsa com um aparelho para monitoramento da poluição de partículas que serão inaladas e de gases tóxicos do ar (contendo filtros que serão trocados em cada semana) e 1 aparelho pequeno para medir a temperatura e umidade. A criança ou o adolescente deverá levar a bolsa a todo lugar que frequentar para conhecermos a real exposição que está sendo exposto (a). Na segunda e terceira consulta será coletado exames e mais 5 mL para serem centrifugados e estocados a -70°C para quantificação de interleucinas e serão trocados os filtros, transferidos os dados do aparelho para o computador para medir as

partículas inaladas e os dados de temperatura e umidade que o voluntário foi exposto até essa consulta. Na quarta consulta será feito todo o procedimento novamente, coletado a mais 5 mL de sangue, e como será a última visita da primeira participação, o participante devolve a bolsa. Após dois meses e meio o paciente voltará a participar do projeto da mesma forma da primeira participação.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: a maioria dos procedimentos são os de rotina no atendimento do paciente com lúpus. Apenas será coletada por 3 vezes durante os 21 dias, além dos exames, 5 mL de sangue para dosagem das interleucinas. Cada paciente voluntário receberá um folheto com instruções de como cuidar e carregar o aparelho nos 21 dias que precisarão, como um celular, ter a bateria carregadas por algumas horas no dia.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: Pacientes terão desconforto da picada da coleta de sangue.

5 – Benefícios para o participante: **Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo para verificar o quanto a poluição faz mal para os pacientes com lúpus e isso pode ajudar a chamar a atenção das autoridades que não são apenas as crianças com problemas respiratórios que sofrem os efeitos da exposição à poluição do ar, mas também as que são portadoras de doenças autoimunes crônicas, como o lúpus.**

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; não há procedimentos envolvidos.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva/Profa. Dra. Sylvia Costa Lima Farhat que pode ser encontrado no endereço **rua Enéas de Carvalho Aguiar 645** Telefone (s) 2661-8703 ou 2661-8565. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar tel:2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado para esta e futuras pesquisas: caso sobre sangue desta pesquisa, este será armazenado para futuras pesquisas envolvendo outros exames que avaliem atividade do lúpus.

No caso de realização de outras pesquisas usando este material doado, há necessidade de contatá-lo para obter novas autorizações:

() Não, eu dispendo estas novas autorizações, pois estou ciente e de acordo que cada nova pesquisa será analisada pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP que autorizará ou não a utilização do material biológico que foi por mim doado.

() Sim, no caso de novas pesquisas, eu quero ser contratado para autorizar ou não a utilização do material biológico que foi por mim doado.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” **Influência da poluição do ar, medida individualmente, sobre atividade do lúpus eritematoso sistêmico juvenil ”**

Eu discuti com o Dr. Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva /Dra. Sylvia Costa Lima Farhat sobre a minha decisão em participar do estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento durante o estudo sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido e no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo 4: Instruções para o uso do monitor de poluição:**INSTRUÇÕES PARA O USO DO MONITOR DE POLUIÇÃO:****PARA LIGAR:**

Apertar o botão de ligar roxo à esquerda
(na metade de baixo da bolinha)

Vai aparecer a informação na tela de:

MODEL
AW510

Depois outra informação na tela de:

MEMORY
VERSION

E a seguir outra informação de:

WARMUP
MODE

Só a partir dessa informação é que o motor do aparelho vai começar a puxar o ar. (Vai ouvir um barulhinho)

PARA PROGRAMAR A GRAVAÇÃO DOS DADOS:

Esperar aparecer na tela a informação:

SURVEY
MODE

Então aperte o botão roxo a esquerda
(na metade de cima da bolinha)

Vai aparecer na tela a informação de:

MAIN MENU
Data Log

E então apertar o botão roxo a direita
Vai aparecer na tela:

DATA LOG
Run Manual

Apertar de novo o botão roxo da direita:

QUANDO APARECER A INFORMAÇÃO:

LOGGING DATA
0,0.....mg/m³

O aparelho estará gravando as medidas!

PARA BLOQUEAR O TECLADO: (utilizado para as crianças que não tinham condições de mexer sozinhas)]

Aperte a SETA mantenha apertado e aperte junto (ao mesmo tempo) o

botão roxo à direita

Para DESBLOQUEAR repetir a mesma instrução

Esse aparelho precisa ser carregado como um celular, mas exige alguns cuidados.

- 1) ASSIM QUE CHEGUE EM CASA, DEIXE O APARELHO NA TOMADA PARA POUPAR A BATERIA. SE FOR SAIR TIRE DA TOMADA E QUANDO VOLTAR LIGUE-O NOVAMENTE.
- 2) ÀS 21HORAS DEIXE O APARELHO FUNCIONANDO FORA DA TOMADA, ASSIM A BATERIA VAI DESCARREGAR E O APARELHO VAI DESLIGAR SOZINHO.
- 3) NESSE MOMENTO VC DEVE LIGÁ-LO À TOMADA PARA CARREGAR A BATERIA

Assim que você ligar na tomada vai aparecer na tela:

DETECTING BATTERY
TYPE

E após a informação:

CHARGING
BATTERY

Só depois dessa informação é que a bateria está sendo carregada. Quando completar a carga, aparece a informação de:

CHARGING
COMPLETE

Aí seu aparelho está pronto para acompanhar nas atividades do dia a dia!

10. REFERÊNCIAS

1. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds.). Epidemiology and management of lupus nephritis. 9th Edition. Elsevier. 2019, p.727-744.
2. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo SA, Silva ACS. Nefrite lúpica em pediatria. *J. Bras. Nefrol.* 2018;41(2):252-265.
3. Almeida RT, Campos LM, Aikawa NE, Kozue KT, Paz JA, Marques-Dias MJ, Silva CA. Polineuropatia periférica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:362-374.
4. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015;55:1–21.
5. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus.* 2010;19:1654-1658.
6. Silva CA, Bonfa E, Ostensen M. Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1682-1690.
7. Cavalcante EG, Guissa VR, Jesus AA, Campos LM, Sallum AM, Aikawa NE, et al. Stevens-Johnson syndrome in a juvenile systemic lupus erythematosus patient. *Lupus.* 2011a;20:1439-1441.
8. Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2011b;20:960-964.

-
9. Spadoni M, Jacob C, Aikawa N, Jesus A, Fomin A, Silva CA. Chronic autoimmune urticaria as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:763-766.
 10. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, et al. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:872-877.
 11. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1787-1793.
 12. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:301-313.
 13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-1277.
 14. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
 15. Brunner, H. I., Gladman, D. D., Ibañez, D., Urowitz, M. D., & Silverman, E. D. (2008). Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatis*. 2008;58(2):556-562.
 16. Ghirardello A, Villalta D, Morozzi G et al. Diagnostic accuracy of currently available anti-double-stranded DNA antibody assays. An Italian

- multicentre study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011;29:50-56.
- 17.Smith EM, Yin P, Jorgensen AL, Beresford MW. Clinical predictors of active LN development in children: evidence from the UK JSLE Cohort Study. *Lupus*. 2018;27(13):2020-2028.
- 18.Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:345-364.
- 19.Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, Phuti A, Kalla AA, Okpechi I, et al. Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus*. 2017;26:186-194.
- 20.Rocha, M. F. B. (2010). Lúpus eritematoso sistémico juvenil: aspectos clínicos e de prognóstico (Mestrado integrado)
- 21.Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:250.
- 22.Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S, Crispín JC, Rosetti F. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis. *Trends Mol Med*. 2018;24:364-378.
- 23.Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550-2557
- 24.Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797-808.

-
25. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93:789-796.
26. Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and updates on pediatrics lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:833-853.
27. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-640.
28. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-291.
29. Machado C, Ruperto N. Consenso em Reumatologia Pediátrica Parte II – definição de melhora clínica para o lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(1):14-9.
30. World Health Organization. Occupational and Environmental Health Team. (2006). WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide : global update 2005 : summary of risk assessment. World Health Organization.
31. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
<https://cetesb.sp.gov.br/ar/poluentes>
32. Braun S, Appel LG, Schmal M. A Poluição Gerada por Máquinas de Combustão Interna Movidas à Diesel - A Questão dos Particulados.

- Estratégias Atuais para a Redução e Controle das Emissões e Tendências Futuras. *Quim. Nova*. 2003;27:472-482.
33. Yue W, Schneider A, Stolzel M, Rückerl R, Cyrus J, Pan X, et al. Ambient source-specific particles are associated with prolonged repolarization and increased levels of inflammation in male coronary artery disease patients. *Mutat Res*. 2007;621:50-60.
34. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-2378.
35. Guarieiro LLN, Vasconcellos PC, Solci MC.Rev. *Virtual Quim*. 2011;3 (5):434-445.
36. Routledge HC, Ayres JG, Townend JN. Why cardiologists should be interested in air pollution. *Heart*. 2003;89:1383-1388.
37. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*. 2002;105:411–414.
38. Fiodelise A, Piscitelli P, Trimarco B, Coscioni E, Iaccarino G, Sorriento D. The mechanism of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev*. 2017; 22:337-347.
39. Tan C, Lu S, Wang Y, Zhu Y, Shi T, Lin M, et al. Long-term exposure to high air pollution induces cumulative DNA damages in traffic policemen. *Sci Total Environ*. 2017;593–594:330–336.
40. Braun S, Appel LG, Schmal M. A Poluição Gerada por Máquinas de Combustão Interna Movidas à Diesel - A Questão dos Particulados.

- Estratégias Atuais para a Redução e Controle das Emissões e Tendências Futuras. *Quim. Nova*. 2003;27:472-482.
41. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol*. 2003;131:415-421.
42. Pfau JC, Brown JM, Holian A. Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells. *Toxicology*. 2004; 195: 167–176.
43. Pfau JC, Sentissi JJ, Li S, Calderon-Garciduenas L, Brown JM, Blake DJ. Asbestos-induced autoimmunity in C57BL/6 mice. *J Immunotoxicol*. 2008;2:129-137.
44. Calderón-Garcidueñas L, Villareal-Calderon R, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Gutiérrez-Castrellón P, Torres-Jardón R, et al. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhal Toxicol*. 2008;20:499-506.
45. Jiang RT, Acevedo-Bolton V, Cheng KC, Klepeis NE, Ott WR, Hildermann LM. Determination of response of real-time SidePak AM510 monitor to secondhand smoke, other common indoor aerosols, and outdoor aerosol. *J Environ Monit*. 2011;13:1695-1702.
46. Utell MJ, Samet JM, Bates DV, et al. Air pollution and health. *Am Ver Respir Dis*. 1988;138(4):1065-1068.
47. Farhat SC, Paulo RL, Shimoda TM, Conceição GM, Lin CA, Braga AL, et al. Effect of air pollution on pediatric respiratory emergency room visits and hospital admissions. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(2):227-235.

-
48. Farhat SC, Silva CA, Orione MA, Campos LM, Sallum AM, Braga AL. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun Rev.* 2011;11:14-21.
49. Orione MA, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Omori CH, Braga AL, et al. Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1571-1575.
50. Vidotto JP, Pereira LA, Braga AL, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Atmospheric pollution: influence on hospital admissions in paediatric rheumatic diseases. *Lupus.* 2012;21:526-533.
51. Fernandes EC, Silva CA, Braga AL, Sallum AM, Campos LM, Farhat SC. Exposure to air pollutants increased disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:1609-1614.
52. Alves AG, Giacomini MF, Braga AL et al. Influence of air pollution on airway inflammation and disease activity in childhood-systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):683-690.
53. Conde PG, Farhat LC, Braga ALF, Sallum AEM, Farhat SCL, Silva CA. Are prematurity and environmental factors determinants for developing childhood-onset systemic lupus erythematosus? *Mod Rheumatol.* 2018;28:156-160.
54. Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, Xu G, Zhang P, Luo Y, Wang Y, Wang X, Schwartz J, Geng J, Hou FF.: Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3739–3746.

-
- 55.Omoloja A, Tyc VL. Tobacco and the pediatric chronic kidney disease population. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(2):235-243.
- 56.Shih-Yi Lin, Wu-Huei Hsu, Cheng-Li Lin, Cheng-Chieh Lin, Chih-Hsueh Lin, I-Kuan Wang, Chung-Y. Hsu, Chia-Hung Kao. Association of exposure to fine-particulate air pollution and acidic gases with incidence of nephrotic syndrome. *Int J Environ Res. Public Health*. 2018;15(12):2860.
- 57.Bernatsky S, Fournier M, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Smargiassi A. Associations between ambient fine particulate levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Environ Health Perspect*. 2011;119:45-49.
- 58.Calderón-Garcidueñas L, Macías-Parra M, Hoffmann HJ, Valencia-Salazar G, Henríquez-Roldán C, Osnaya N, et al. Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children. *Toxicol Pathol*. 2009;37:161-169.
- 59.Ritz SA. Air pollution as a potential contributor to the 'epidemic' of autoimmune disease. *Med Hypotheses*. 2010;74:110-117.
- 60.Parks CG, Santos ASE, Barbhaya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:306-320.
- 61.Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
<https://cetesb.sp.gov.br/veicular/wp-content/uploads/sites/6/2018/01/PCPV-2017-2019.pdf> (acessado em agosto de 2019).

-
62. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
<https://cetesb.sp.gov.br/ar/wp-content/uploads/sites/28/2019/05/Relat%C3%B3rio-de-Qualidade-do-Ar-2017.pdf> (acessado em agosto de 2019)
63. Departamento Estadual de Trânsito de São Paulo
<https://www.detran.sp.gov.br> (acessado em agosto de 2019).
64. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1787–1793.
65. Venezuela MK. Modelos lineares generalizados para análise de dados com medidas repetidas (dissertação) São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Matemática e Estatística, 2003. Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/45/45133/tde-07072006-122612/>.
66. Popov TA. Human exhaled breath analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 201;106:451-456.
67. Carvalho VS, Freitas ED, Martins LD, et al. Air quality status and trends over the metropolitan area of São Paulo, Brazil as a result of emission control policies. *Environ Sci Pol*. 2015;47:68-79.
68. de Oliveira AF, de Oliveira TF, Dias MF et al. Genotoxic and epigenotoxic effects in mice exposed to concentrated ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) from Sao Paulo, Brazil. *Particle and Fibre Toxicology*. 2018;15(1):40.

-
69. Reis MM, Guimarães MT, Braga AL, Martins LC, Pereira LA. Air pollution and low birth weight in an industrialized city in Southeastern Brazil, 2003-2006. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2017;20(2):189-199.
70. Calderón-Garcidueñas L, Villareal-Calderon R, Valencia-Salazar G, et al. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhal Toxicol.* 2008;20(5):499-506.
71. Bowe B, Xie Y, Li T, et al. Particulate Matter Air Pollution and the Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):218-230.
72. Liu D, Huang T, Chen N, et al. The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients: a retrospective descriptive study. *Peer J.* 2018;6:e4522.
73. Gandini M, Scarinzi C, Bande S, et al. LIFE MEDHISS: Long term effect of air pollution on incident hospital admissions: Results from the Italian Longitudinal Study within LIFE MED HISS project. *Environ Int.* 2018;121(2):1087-1097.
74. Yang YR, Chen YM, Chen SY, Chan CC. Associations between long-term particulate matter exposure and adult renal function in the Taipei Metropolis. *Environ Health Perspect.* 2016;125(4):602–607.
75. Nemmar A, Karaca T, Beegam S, et al. Prolonged pulmonary exposure to diesel exhaust particles exacerbates renal oxidative stress, inflammation and DNA damage in mice with Adenine-Induced Chronic Renal Failure. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(5):1703-1713.

-
76. Medicalxpress.com [Internet]. [place unknown]: Medical Xpress; [cited 2019 May 8]. McLaughlin MA. WTC first responders are at higher risk for obstructive sleep apnea and PTSD. Medical Press; 2014. Available from: <<https://medicalxpress.com/news/2014-03-wtc-higher-obstructive-apnea-ptsd.html>>
77. Angelini F, Pagano F, Bordin A et al. The Impact of environmental factors in influencing epigenetics related to oxidative states in the cardiovascular system. *Oxi Med Cell Longev*. 2017;1(1):1-18.
78. Yang D, Elner SG, Bian ZM et al. Pro-inflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells. *Exp Eye Res*. 2007;85(4):462-472.
79. Eom HJ, Choi J. Oxidative stress of silica nanoparticles in human bronchial epithelial cell, Beas-2B. *Toxicol In Vitro*. 2009;23(7):1326-1332.
80. Ávalos A, Haza AI, Morales P. Manufactured silver nanoparticles of different sizes induced DNA strand breaks and oxidative DNA damage in hepatoma and leukemia cells and in dermal and pulmonary fibroblasts. *Folia Biol*. 2015;61(1):33-42.
81. Wang P, Thevenot P, Saraiva J et al. Radical-containing particles activate dendritic cells and enhance Th17 inflammation in a mouse model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(5):977-983.
82. Zhu J, Zhu LW, Yang JH et al. Proteomic analysis of human umbilical vein endothelial cells exposed to PM2.5. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018;19(6):458-470.

-
83. Nishanth RP, Jyotsna RG, Schlager JJ, et al. Inflammatory responses of RAW 264.7 macrophages upon exposure to nanoparticles: role of ROS-NF κ B signaling pathway. *Nanotoxicology*. 2011;5(4):502-516.
84. Petrick L, Rosenblat M, Paland N, Aviram M. Silicon dioxide nanoparticles increase macrophage atherogenicity: stimulation of cellular cytotoxicity, oxidative stress, and triglycerides accumulation. *Environ Toxicol*. 2014;31(6):713-723.
85. Heidenreich U, Mayer G, Herold M, Klotz W, Stempffl Al-Jazrawi K, Lhotta K. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(14):1276–1280.
86. Wakiguchi H, Takei S, Kubota T et al. Treatable renal disease in children with silent lupus nephritis detected by baseline biopsy: association with serum C3 levels. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):433-437.