

RICARDO ALKMIM TEIXEIRA

**Eventos arrítmicos em pacientes com
Lúpus Eritematoso Sistêmico:
correlações eletrocardiográficas e laboratoriais**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2009

Dedico,

À minha querida esposa Ana Lúcia, amor da minha vida, meu coração, minha inspiração e meu norte.

Aos meus pais, José Teixeira e Júlia, que me deram vida, caráter, chão e direção, com muito amor.

Aos meus irmãos Leandro e Andrei, meu porto seguro incondicional, pernas do tripé do qual me orgulho em fazer parte.

À minha sobrinha Isabella, um brilho intenso na minha melhor parte.

Reconheço,

Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, mais do que orientador, modelo;
mais do que médico, humano; mais do que chefe, amigo.

Respeito,

Prof. Dr. Sérgio Reynaldo Stella, um ídolo que enxergou algo em mim muito antes dos meus próprios olhos e apontou o sentido do meu caminho.

Agradeço,

À Dra. Silvana Nishióka e ao Dr. Anísio Pedrosa, meus pares que tanto me ensinam e apoiam.

Ao Prof. Dr. Roberto Costa, que plantou em minhas mãos um pouco de sua arte.

Ao Dr. Wagner Tamaki e à Dra. Elizabeth Crevelari que lapidaram a minha técnica.

Ao Prof. Dr. Eduardo Borba, pedra fundamental na construção desse trabalho e também no enriquecimento dos meus conhecimentos.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfá, pela confiança nesse projeto, pela preciosa orientação e pelos caminhos abertos.

Ao Prof. Dr. Américo Friedman, pelo valioso apoio para a realização dos exames de ECG-12d.

Ao Dr. Dalmo Moreira, pela importante ajuda na rotina de interpretação dos exames de *Holter-24h*.

À grande e fiel amiga Janete Jenel, exemplo de comprometimento, competência e lucidez, sempre em busca da excelência com paixão.

À enfermeira Thacila Mozzaquatro, por estar sempre presente, ajudando, apoiando e torcendo por mim.

Ao grande amigo Dr. Júlio César de Oliveira, pelo exemplo de lealdade, sinceridade e ética que tão bem me influenciam.

Ao engenheiro Sérgio Siqueira, pelo apoio, incentivo, ensinamentos e, acima de tudo, pela amizade sincera.

À amiga Edna Pereira de Souza, pela dedicação e espírito de paz com que me ajuda a vencer as rotinas diárias.

À caríssima Júlia Fukushima pela grande ajuda na realização das análises estatísticas desse trabalho.

Ao senhor Vicente Saladino pela confiança e incentivo.

À empresa DMS Brasil[®], pelo precioso apoio que tornou possível a realização dos exames de *Holter-24h*.

Aos grandes companheiros e fiéis amigos Dr. Carlos Eduardo Lima, Dr. Rodrigo Tavares, Dra. Glaucilara Giovanini e Dra. Sávia Bueno pela troca de conhecimentos, de experiências e pela partilha de cada dia.

Às companheiras da Unidade de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração – HC FMUSP, Cristina, Jeane, Mônica e Paula pela grande dedicação e pela enorme ajuda.

Ao amigo Thomas Detomi, pelo grande apoio na execução desse trabalho, pela amizade e confiança.

Aos meus tios Beatriz e Antônio Augusto e à minha avó Maria José, pelos valores que me ensinaram.

À minha segunda família, testemunhas de todo o esforço, Reginaldo, Ivone, Cristina, Júnior, Olívia e Valmir, pelo carinho sempre especial.

Aos amigos Dr. Alexsandro Alves Fagundes, Dr. Idevaldo Floriano e Luiz Álvaro Perroud Graciano, um grande privilégio durante meu crescimento.

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. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviatura	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1	INTRODUÇÃO 01
1.1	Lúpus Eritematoso Sistêmico: etiopatogenia e acometimento cardíaco ... 02
1.2	Acometimento cardíaco 04
1.3	Arritmias cardíacas e distúrbios do sistema excito-condutor 06
1.4	Alterações cardíacas secundárias à Cloroquina 11
2	OBJETIVOS 14
3	MATERIAL E MÉTODOS 15
3.1	Protocolo Reumatológico 16
3.2	Protocolo Cardiológico 18
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA 21
5	RESULTADOS 22
5.1	Avaliação clínica 22
5.2	Avaliação de autoanticorpos e complementos 23
5.3	Avaliação do Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações 24

5.4	Avaliação do <i>Holter</i> de 24 horas	25
5.5	Identificação de fatores preditores da ocorrência de eventos arrítmicos ..	28
5.6	Mortalidade	29
6	DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÕES	39
8	ANEXO A – Tabelas	40
9	ANEXO B – Figuras	50
10	ANEXO C – Ficha Clínica	56
11	ANEXO D – Gráficos	59
12	ANEXO E – Consentimento livre e esclarecido	65
13	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
14	APÊNDICES	

LISTA DE ABREVIATURAS

BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total ou do 3º grau
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
DCIV	Distúrbio de condução intraventricular
DNS	Doença do nó sinusal
EA	Eventos arrítmicos
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECG	Eletrocardiograma
ECG-AR	Eletrocardiograma de alta resolução
ECG-12d	Eletrocardiograma de superfície, 12 derivações, em repouso
ESV	Extrassístoles supraventriculares
EV	Extrassístole ventricular
FA	Fibrilação atrial
FAN	Anticorpos antinucleares
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
<i>Holter-24h</i>	<i>Holter de 24 horas</i>
IC	Insuficiência cardíaca
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
PCR	Proteína C reativa
PRi	Intervalo PR
QTc	Intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca
QTd	Dispersão do intervalo QT
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
TA	Taquicardia atrial
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TVNS	Taquicardia ventricular não-sustentada
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≥	maior igual
=	igual
®	marca registrada
°C	graus <i>Celsius</i>
/h	por hora
bpm	batimentos por minuto
g/dia	gramas por dia
IC	intervalo de confiança
max	máximo
mg/dl	miligramas por decilitro
mg/L	miligramas por litro
mg%	miligramas por cento
mm ³	milímetros cúbicos
mm	milímetros
Mo	moda
ms	milisegundos
n	tamanho amostral
OR	<i>odds ratio</i>
vs	<i>versus</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Autoanticorpos comumente presentes no LES	41
Tabela 2	Genes que influenciam a etiopatogenia do LES	42
Tabela 3	Critérios de Boston	43
Tabela 4	Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo	44
Tabela 5	Eventos arrítmicos registrados ao ECG-12d	45
Tabela 6	Valores de P como resultados do estudo de correlações entre as alterações registradas ao ECG-12d e as variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais	46
Tabela 7	Eventos arrítmicos registrados ao <i>Holter</i> de 24 horas	47
Tabela 8	Valores de P como resultados do estudo de correlações entre os eventos arrítmicos registrados ao <i>Holter</i> -24h e as variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais	48
Tabela 9	Valores de P como resultados do estudo de correlações entre os eventos arrítmicos registrados ao ECG-12d em relação aos eventos registrados ao <i>Holter</i> -24h	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Delineamento do estudo	51
Figura 2	Exemplo de documentação de BRE obtido por aquisição automática de <i>ECG-12d</i>	52
Figura 3	Exemplo de documentação de episódio de FA obtido ao <i>Holter-24h</i>	53
Figura 4	Exemplo de documentação de episódio de EV pareadas obtida ao <i>Holter-24h</i>	54
Figura 5	Exemplo de documentação de episódio de pausa > 2,0s obtida ao <i>Holter-24h</i>	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de eventos arrítmicos sobre a idade	60
Gráfico 2	Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de DCIV em relação à presença de anticorpo anti-cardiolipina, na presença ou ausência de anticorpo anti-DNA nativo	61
Gráfico 3	Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de FC mínima < 50bpm sobre o título de C3 ...	62
Gráfico 4	Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de EV em relação à idade e à duração do QRS	63
Gráfico 5	Modelo de regressão logísitica de probabilidade de ocorrência de TA/FA em relação à idade e ao tempo de uso de cloroquina	64

RESUMO

Alkmim Teixeira R. *Eventos arrítmicos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: correlações eletrocardiográficas e laboratoriais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 74p

INTRODUÇÃO: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que pode acometer qualquer órgão ou sistema. O acometimento do coração pode ocorrer em até 50% dos casos e não existem estudos de prevalência de eventos arrítmicos (EA) em pacientes com LES, nem de correlações laboratoriais preditoras de sua ocorrência. **OBJETIVOS:** Estabelecer a taxa de ocorrência de EA e identificar variáveis laboratoriais preditoras de sua ocorrência em pacientes com LES em seguimento em ambulatório de hospital terciário; estabelecer a associação entre o uso de cloroquina com a ocorrência de EA e óbitos (tipo, número e tempo de seguimento). **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo clínico descritivo, observacional e aberto com pacientes em seguimento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que foram submetidos a avaliação clínica, exames laboratoriais, ECG de repouso e *Holter* de 24h. A associação entre as variáveis e os EA foi avaliada por meio dos testes qui-quadrado, razão de verossimilhança, teste exato de Fisher, teste t-Student, teste não-paramétrico de Mann-Whitney, regressão logística múltipla e curva ROC. **RESULTADOS:** Entre agosto/2005 e agosto/2006 foram estudados 325 pacientes consecutivos, sendo 8 excluídos. A idade média foi de 40,25 anos, 91% mulheres. O tempo médio do diagnóstico de LES foi de 11,36 anos e apenas 6 pacientes apresentaram critérios para atividade do LES (escore SLEDAI). Duzentos e vinte e um pacientes estavam em uso de cloroquina. Alterações ao ECG ocorreram em 66 pacientes (20,82%): 5 bloqueios atrioventriculares de 1º grau; 4 bradicardias sinusais; 4 taquicardias sinusais e 1 supraventricular; 6 bloqueios do ramo direito (BRD); 2 bloqueios do ramo esquerdo (BRE); 45 QT prolongados. Ao *Holter* foram identificados 4 pacientes com pausas > 2,0 segundos; 45 com FC mínima < 50bpm; 90 com extrassístoles supraventriculares (ESV); 26 com taquiarritmias supraventriculares (FA/TA); 65 com extrassístoles ventriculares (EV). Foram registrados 7 óbitos (2,47%). Idade acima de 40 anos foi preditora da ocorrência de EA (p=0,002; OR=2,523; IC 95%= 1,389-5,583). A presença do anticorpo anticardiolipina foi preditora da ocorrência de BRD/BRE (p = 0,005; OR 3,989; IC 95% = 1,615-9,852). Títulos de C3 abaixo de 105mg% foram preditores de menor probabilidade de ocorrência de FC mínima < 50bpm (p=0,016; OR=1,018; IC 95%=1,003-1,033). Os preditores para a ocorrência de EV foram a idade (p=0,002; OR=1,051; IC95%=1,018-1,085) e a duração do QRS (p=0,005; OR=1,061; IC95%=1,018-1,106); quanto mais avançada a idade e quanto mais largo o QRS, maior a probabilidade de ocorrência de EV. Para a ocorrência de TA/FA, os preditores foram a idade (p<0,001; OR=1,100; IC95%=1,050-1,154) e o tempo de uso cloroquina

($p=0,035$; $OR=0,921$; $IC95\%=0,853-0,994$); quanto mais avançada a idade e quanto menor o tempo de uso de cloroquina, maior a probabilidade de ocorrência de TA/FA. Pacientes com mais de 50 anos e tempo de uso de cloroquina inferior a 8 anos tiveram mais TA/FA. **CONCLUSÕES:** Neste estudo, que avaliou pacientes com LES em seguimento ambulatorial em hospital terciário, a taxa de ocorrência de EA foi elevada; a sua correlação com variáveis laboratoriais identificou como preditores de maior ocorrência: idade acima de 40 anos, título de C3 abaixo de 105mg% e presença de anticorpo anticardiolipina. A cloroquina demonstrou efeito protetor cardíaco sobre a evolução da doença.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Arritmias cardíacas 3.Seguimentos 4.Preditores laboratoriais 5.Cloroquina 6.Ensaio clínico.

SUMMARY

Alkmim Teixeira R. *Arrhythmic events in patients with Systemic Lupus Erythematosus: electrocardiographic and laboratory correlations* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 74p

INTRODUCTION: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory illness that can affect any organ and system. Up to 50% of patients have their heart affected and there are no prevalence studies of arrhythmic events (AE) in SLE patients and laboratory predictors are also unknown. **OBJECTIVES:** To establish the rate of occurrence of AE and to identify laboratory predictors in outpatients with SLE; to establish the association between chloroquine use and the occurrence of AE and death (type, number and time of follow-up). **METHODS:** A descriptive, observational and opened clinical study was carried out with SLE outpatients selected from the Rheumatology clinic of São Paulo University Medical School, Brazil. They were submitted to clinical evaluation, laboratory exams, resting-ECG and 24-hour *Holter* monitoring. **Statistics:** The association between the variables and the occurrence of AE was assessed by chi-square, likelihood ratio, Fisher's test, t-Student, Mann-Whitney, ROC curve and logistic regressions. **RESULTS:** Between august/05-august/06, 325 consecutive patients were studied. Resting-ECG abnormalities were found in 66 patients, rate of 20.82%. The average age was 40.25yo, 91% female. The average time of SLE diagnosis was of 11.36y and only 6 presented criteria for disease's activity (SLEDAI score). There were 221 patients using chloroquine. ECG disturbances found: 5 1st degree AV-block; 4 sinus bradycardia; 4 sinus tachycardia and 1 supraventricular tachycardia; 6 RBBB; 2 LBBB; 45 long QT. At *Holter* monitoring: 4 pauses>2.0s; 45 HR<50bpm; 90 atrial ectopies; 26 atrial tachyarrhythmia; 65 ventricular ectopies. Seven death were registered (2.47%). Age above 40yo was predictor of AE (p=0.002; OR=2.5; 95%IC=1.4-5.6). Presence of anticardiolipine antibody was predictor of QRS>120ms occurrence (p = 0.005; OR 3.989; IC 95% = 1.615-9.852). C3 level below 105mg% was predictor of non-occurrence of HR<50bpm (p=0.02; OR=1.02;95% IC=1.003-1.03). The predictor for ventricular ectopies (VE) occurrence were age (p=0,002; OR=1,051; IC95%=1,018-1,085) and QRS duration (p=0,005; OR=1,061; IC95%=1,018-1,106); advanced age and longer QRS predicted greater probability of VE. For supraventricular tachyarrhythmia (AT/AF) the predictors were age (p<0,001; OR=1,100; IC95%=1,050-1,154) and time of Chloroquine use (p=0,035; OR=0,921; IC95%=0,853-0,994); advanced age and short time of Chloroquine use are related to greater probability of AT/AF. Patients older than 50y and using chloroquine for less than 8y had more AT/AF. **CONCLUSIONS:** The rate of AE occurrence was high (20%) and the correlation with laboratory variables identified predictors of occurrence of AE:

age above 40 years, C3 level below 105mg% and anticardiolipin antibody. Chloroquine demonstrated cardiac protection effect.

Descriptors: 1.Systemic lupus erythematosus 2.Cardiac arrhythmia 3.Follow-up 4.Laboratory predictor 5.Chloroquine 6.Clinical trial.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por alterações da resposta imunológica em que anticorpos são dirigidos contra proteínas do próprio organismo (autoanticorpos). O LES pode acometer múltiplos órgãos e sistemas e apresenta períodos de atividade e remissão, de gravidade variável.¹

A prevalência da doença varia de 40 a 200 casos por 100 000 habitantes, dependendo de fatores demográficos e de suscetibilidade genética, sendo mais comum em áreas urbanas, em populações de afro-descendentes americanos e caribenhos, asiáticos e hispanoamericanos e menos prevalente em negros na África.²

A expectativa de vida do paciente com LES atualmente chega a 80% em 15 anos e cerca de 90% dos pacientes são do gênero feminino.³ A maior prevalência da doença em mulheres pode estar relacionada aos hormônios sexuais e também ao cromossomo X, mas os mecanismos exatos desta peculiaridade são incertos.⁴

A curva de mortalidade dos pacientes com LES tem comportamento bimodal e as causas estão relacionadas com a atividade da doença e às complicações do tratamento, principalmente as infecções associadas à imunossupressão (1º pico) e com as doenças cardiovasculares (2º pico).⁵ O acometimento do coração pode chegar a 50% dos casos.⁶

1.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico: etiopatogenia e acometimento cardíaco

A presença de autoanticorpos em determinado tecido não significa, necessariamente, que um processo patológico encontra-se em andamento. Tal fenômeno ocorre também em indivíduos saudáveis sem causar danos orgânicos uma vez que estes anticorpos, interagindo com um grande número de constituintes naturais do organismo, estabelecem uma extensa rede de eventos que contribui de forma significativa com a homeostase do corpo humano, como na eliminação de fragmentos celulares ou elementos anormais.⁷ No entanto, nos pacientes com LES, estes mecanismos apresentam propriedades particulares que os tornam aptos a causar doença.

Durante o processo de apoptose formam-se bolhas (*blebs*) de material degenerado na superfície das células. A remoção destes fragmentos apoptóticos por fagócitos é anormal no paciente com LES; assim, tais antígenos que normalmente encontravam-se íntegros no interior celular, ficam expostos em sua superfície facilitando o início de uma reação imunológica.⁸

Os órgãos afetados no curso da doença apresentam sinais inflamatórios e deposição de complementos e de autoanticorpos que tanto podem afetar diretamente o tecido como podem deflagrar mecanismos que resultam em doenças.

Os autoanticorpos que se ligam ao DNA de cadeia-dupla (DNA nativo) são altamente específicos para o diagnóstico de LES, estando presentes em

mais de 70% dos pacientes em comparação a apenas 0,5% dos indivíduos normais ou com outras doenças reumatológicas.^{9,10} Outros autoanticorpos patológicos também têm papel importante no curso clínico do LES (Anexo A, Tabela 1).¹¹

O envolvimento de citocinas no mecanismo fisiopatológico do LES tem sido cada vez mais reconhecido. O papel do *fator de necrose tumoral α* (*TNF- α*) ainda é controverso, uma vez que há indícios experimentais tanto de seu efeito protetor, atrasando o desenvolvimento do LES,¹² quanto de seu efeito pró-inflamatório.¹³ Por outro lado, os níveis séricos de *interleucina-10* estão comprovadamente elevados, relacionando-se com a atividade da doença.¹⁴ O bloqueio desta citocina pode reduzir a produção de autoanticorpos.¹⁵ Os níveis séricos de *interferon- α* também estão elevados em pacientes com LES em atividade,¹⁶ mas medicamentos capazes de bloqueá-los ainda não estão disponíveis. O *estimulador de linfócitos-B*, outra citocina que se encontra elevada em pacientes com LES ativo, promove a proliferação e o aumento da longevidade dos linfócitos, e o seu bloqueio pode ser útil como opção terapêutica.¹⁷

A participação de infecção viral na etiopatogenia do LES, em especial do vírus Epstein-Barr (EBV), é provável uma vez que já se demonstrou, em doentes, a presença de anticorpos anti-EBV e do DNA viral em proporção muito superior a controles normais.¹⁸

A análise genética de pacientes com LES tem evoluído muito como consequência do desenvolvimento do projeto do genoma humano. Embora a ocorrência da doença em membros de uma mesma família seja esporádica e

a concordância seja incompleta mesmo em gêmeos idênticos, sugerindo que a predisposição genética possa não ser suficiente para o desenvolvimento da doença,¹⁹ uma série de genes já identificados são capazes tanto de determinar a suscetibilidade para a doença quanto a sua severidade (Anexo A, Tabela 2).²⁰ Por isso, os esforços para o desenvolvimento de novos medicamentos têm sido amplamente direcionados para o entendimento da influência genética na etiopatogenia do LES.

Alguns medicamentos podem induzir a uma variante de LES, destacadamente a procainamida, a hidralazina e a quinidina²¹ e é sabido que a luz ultravioleta pode ativar ou agravar a doença em decorrência de seus efeitos na precipitação da apoptose celular e no início de diversos mecanismos de resposta imunológica.²²

1.2 Acometimento cardíaco

Embora muitas vezes não seja clinicamente evidente, a pericardite, aguda ou crônica, é a manifestação cardiovascular mais frequente no LES. A identificação de derrame pericárdico assintomático é comum, podendo estar presente em até 40% dos pacientes.²³

Quando o processo inflamatório atinge o endocárdio, as valvas cardíacas podem ser acometidas tornando-se mais espessas, muitas vezes

exibindo formações verrucosas em sua superfície, denominadas lesões ou vegetações de *Libman-Sacks*.²⁴

Menos frequente, a miocardite está clinicamente presente em 3 a 15% dos casos,²⁵ e alguns estudos demonstraram a associação com anticorpos anti-SSA/Ro (anticorpos contra o antígeno Ro, proteína citoplasmática ligada ao RNA).²⁶ A miocardite pode evoluir com disfunção ventricular progressiva, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca; por isso, mesmo com manifestação clínica discreta, deve ser tratada logo que diagnosticada com altas doses de corticosteróides e/ou imunossupressores.²⁷ Logar et al. encontraram associação entre anti-SSA/Ro e achados de miocardite ou distúrbios de condução em uma série de 67 pacientes com LES.²⁸

O envolvimento miocárdico pode estar presente mesmo em pacientes assintomáticos. Estudos de perfusão miocárdica por método de cintilografia com a injeção venosa de *tecnécio-99m sestamibi* já documentaram anormalidades perfusionais importantes em pacientes com LES mesmo na ausência de obstruções coronárias.²⁹

A aterosclerose prematura é reconhecida causa de morbi-mortalidade em pacientes com LES, sendo que mulheres jovens podem ter mais de 50 vezes a chance de desenvolver doença cardiovascular em comparação com controles da mesma idade.³⁰ Este dado está relacionado à coexistência de diversos fatores comuns aos pacientes com LES como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes melito, obesidade, hiper-homocisteinemia, além do uso crônico de corticosteróides, presença de anticorpos

antifosfolípides e da própria injúria endotelial envolvida no processo inflamatório crônico da doença.

1.3 Arritmias cardíacas e distúrbios do sistema excito-condutor

Não há consenso a respeito das taxas de ocorrência de eventos arrítmicos (EA) em pacientes com LES e não são conhecidas correlações laboratoriais preditoras da ocorrência de tais eventos.^{31, 32, 33}

O mecanismo do desenvolvimento dos EA também não está esclarecido; pode estar relacionado ao processo inflamatório da pericardite e miocardite, à isquemia coronária aterosclerótica ou como consequência de vasculite de pequenos vasos com deposição de colágeno e fibrose que atingem o sistema excito-condutor.^{3,34,35,36} A participação direta de autoanticorpos específicos, como o anti-SSA/Ro e o anti-RNP é controversa. Estudos que encontraram participação significativa de autoanticorpos em pacientes com bradi e taquiarritmias não foram específicos para a população com LES.^{37,38}

As arritmias ventriculares parecem ser extremamente raras; no entanto, Abu-Shakra et al.,³ em um estudo com 665 pacientes com LES, identificaram a morte súbita como a 4ª causa mais frequente de óbito ao longo de 20 anos de seguimento. As extrassístoles atriais, a taquicardia sinusal e a fibrilação atrial (FA) são as arritmias mais descritas.^{32,33}

Em relação às bradiarritmias, todos os bloqueios atrioventriculares (BAV), os distúrbios da condução intraventricular (DCIV) e a doença do nó sinusal (DNS) já foram descritos.^{39,40,41}

Os BAV, isoladamente, têm uma prevalência estimada de 5%, sendo que o bloqueio do 3º grau ou total (BAVT) parece ser ainda mais raro.³¹ Estudos de autópsias de pacientes com LES identificaram a fibrose do nó atrioventricular e do tecido de condução, a periarterite das artérias nodais e o envolvimento do nó sinusal durante pericardite ativa como causas de bradiarritmias.³¹ O BAVT associado à miocardite com a presença do anticorpo anti-U1-RNP já foi descrito em um caso.⁴²

O prolongamento do intervalo QT está associado ao aumento da mortalidade cardiovascular em diferentes cardiopatias. Cardoso et al.⁴³ avaliaram o intervalo QT, corrigido para a frequência cardíaca pela fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) e também a dispersão do QT (QTd), em 140 pacientes consecutivos com LES em comparação com 37 controles e encontraram valores significativamente maiores nos pacientes com LES ($QT_{cmax} 427,91 \pm 31,53ms$ vs $410,05 \pm 15,45ms$, $p < 0,001$ e $QTd 52,38 \pm 22,21ms$ vs $37,12 \pm 12,88ms$, $p < 0,001$). Neste estudo, os pacientes com alteração do QT também apresentaram outras anormalidades eletrocardiográficas em maior proporção do que o grupo controle, além de maior taxa de ocorrência de diabetes melito e sinais de atividade inflamatória. A hipertrofia ventricular esquerda e as alterações do segmento ST e da onda T estiveram associadas tanto ao prolongamento do QTc quanto à QTd.

Os déficits perfusionais miocárdicos, mesmo sem manifestação clínica, como já descrito, podem surgir como resultado de agressão imunológica direta. Em consequência, múltiplas e pequenas áreas de fibrose podem afetar a repolarização ventricular cuja expressão eletrocardiográfica pode ser o primeiro sinal de acometimento cardíaco. A presença de potenciais tardios relacionados àquelas alterações histopatológicas em associação às anormalidades no tônus autonômico pode aumentar o risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas. O aumento da atividade simpática já foi documentado em pacientes com LES por meio do registro da redução da variabilidade da frequência cardíaca.³⁸

As alterações do tônus autonômico, em graus variados, podem estar relacionadas com a interação de anticorpos anti-SSA/Ro e receptores muscarínicos.⁴⁴ Neste contexto, anormalidades da repolarização ventricular (QTc e QTd) podem predispor os pacientes a arritmias malignas.

Lazzerini et al.³⁸ encontraram, em pacientes adultos com LES, síndrome de Sjögren e Esclerose Sistêmica com anticorpos anti-SSA/Ro (n = 31), em comparação com pacientes negativos para aquele anticorpo (n = 26), QTc significativamente maior (> 440ms), embora houvesse diferença entre os grupos em relação à distribuição das doenças.

O mecanismo pelo qual os anticorpos se relacionam com as alterações da repolarização ventricular não foi esclarecido. Naquele estudo, Lazzerini et al. não encontraram diferenças entre os grupos na análise da variabilidade R-R, nem na detecção de potenciais ventriculares tardios que estavam alterados em ambos os grupos. Como a presença do anti-SSA/Ro

se relacionou a QTc prolongado, a sua presença no contexto global de aumento da atividade simpática e maior ocorrência de potenciais tardios pode ser determinante para a ocorrência de morte súbita arritmica. A presença de potenciais tardios ao eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR) também foi documentado em outro estudo por Paradiso et al.⁴⁵ que encontraram esta alteração em 20% dos pacientes estudados em comparação com 5,5% do grupo de controles normais.

Os mesmos autores avaliaram, em outro estudo, pacientes com diferentes doenças do tecido conjuntivo (26 anti-SSA/Ro positivos – grupo I e 20 negativos – grupo II) e que realizaram *Holter* de 24 horas (*Holter-24h*). Neste, encontraram QTc longo persistente durante a gravação (> 60% do tempo) e maior ocorrência de arritmias ventriculares no grupo I.³⁷ No entanto, outras publicações cujas casuísticas foram compostas predominantemente por pacientes com LES, o anti-SSA/Ro não identificou a presença de QTc prolongado.^{46, 47}

Yavuz et al.⁴⁸ avaliaram a QTd em 83 pacientes com LES em comparação com 77 indivíduos normais. Os autores encontraram valores de QTd significativamente maiores entre os pacientes com LES ($55,22 \pm 24,7\text{ms}$ vs $20,7 \pm 5,3\text{ms}$, $p < 0,001$). O tempo de evolução da doença, a velocidade de hemossedimentação (VHS), o uso de cloroquina e a presença de atividade inflamatória não se correlacionaram com os valores da QTd.

Em um estudo que correlacionou dados clínicos com os achados de autópsia de 30 pacientes falecidos com LES, Kong et al. identificaram quatro pacientes com arritmias cardíacas, sendo dois com extrassístoles

ventriculares (EV), um com FA e um com flúter atrial, sem correlação com a presença de insuficiência cardíaca (IC).⁴⁹ Por outro lado, neste mesmo estudo, os autores identificaram que quatro dos cinco pacientes que apresentaram, ao eletrocardiograma (ECG), alterações da repolarização ventricular tinham anormalidades cardíacas ao estudo histopatológico (um com pericardite, dois com miocardite e dois com hipertrofia ventricular esquerda).

Guzman et al.⁵⁰ encontraram a taquicardia sinusal em 50% dos casos de uma série de 39 pacientes com LES em atividade. Mesmo na ausência de sinais clínicos como febre, hipovolemia e IC, a taquicardia sinusal já foi detectada em maior frequência nestes pacientes do que na população geral (13%).³³

O lúpus neonatal, síndrome rara relacionada com a passagem transplacentária de anticorpos maternos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La para o feto, pode resultar em miocardite, BAV, hidropsia fetal e até óbito intra-uterino.⁵¹ Cerca de 3% das crianças cujas mães são positivas para aqueles autoanticorpos, mesmo sem nenhum distúrbio elétrico cardíaco associado, desenvolvem BAVT.⁵² O distúrbio de condução habitualmente é permanente e pode estar associado a doenças cardíacas estruturais.⁵³ A bradicardia sinusal e o prolongamento do QTc também já foram descritos nestes pacientes.^{38, 54} Não há evidências, contudo, de que o desenvolvimento de EA em adultos com LES ocorra de maneira semelhante às alterações encontradas na síndrome do lúpus neonatal.

1.4 Alterações cardíacas secundárias ao uso de Cloroquina

A cloroquina, agente anti-malárico e imunomodulador, tem sido amplamente utilizada para o tratamento de doenças reumatológicas, inclusive o LES.⁵⁵ Contudo, possíveis efeitos colaterais como retinopatia, neuropatia, miopatia e alterações cardíacas, miocárdicas e do sistema excito-condutor, podem ocorrer.⁵⁶

À semelhança de medicamentos como amiodarona e clorpromazina, a cloroquina acumula-se nos lisossomos, inibindo diretamente suas enzimas e elevando o pH lisossomal, resultando na formação de corpúsculos de inclusões citoplasmática.⁵⁷ Com isso, pode promover redução significativa na velocidade do potencial de ação das células do sistema excito-condutor do coração, prolongando sua duração e aumentando o período refratário das fibras de *Purkinje*. Por este motivo, a cloroquina tanto pode ter efeito antiarrítmico quanto provocar o surgimento de arritmias graves.⁵⁸

Não são conhecidas relações com a dose, o tempo de exposição e predisposições individuais ou genéticas necessárias para a ocorrência das alterações clínicas e histopatológicas secundárias à toxicidade pela cloroquina, mas a melhora da disfunção cardíaca após a suspensão do medicamento já foi descrita em pacientes que desenvolveram miocardiopatia.⁵⁹

A alteração eletrocardiográfica mais usual, causada pela cloroquina, é o bloqueio fascicular que pode evoluir para BAVT e síncope. Numa avaliação eletrocardiográfica de 279 pacientes em tratamento de artrite

reumatóide (189 mulheres e 90 homens), Jurik e Møller não encontraram muitos intervalos PR (PRi) patologicamente aumentados (três mulheres e um homem), porém a duração do PRi foi significativamente maior entre os pacientes em comparação com controles normais.⁶⁰

O diagnóstico da toxicidade pela cloroquina é confirmado pela biópsia endomiocárdica com estudo ultraestrutural por microscopia eletrônica de transmissão. Os achados clássicos consistem em células vacuolizadas, apresentando numerosos e grandes lisossomos secundários, contendo um material denso de estrutura lamelar, corpos mielínicos e curvilíneos, com desorganização da estrutura miofibrilar.⁵⁷ Necrose de células musculares cardíacas também pode ocorrer. Estas alterações, sendo preferencialmente encontradas no septo cardíaco, podem acometer o sistema excito-condutor.

Recentemente, exames de ressonância magnética têm se mostrado bastante úteis na detecção de cardiomiopatia induzida por cloroquina, sendo excelente opção não-invasiva para o diagnóstico desta complicação.⁶¹

Considerando-se que a morbi-mortalidade dos pacientes com LES secundária à doença arterial coronária prematura seja bem reconhecida e que a principal causa de morte súbita no contexto da insuficiência coronária seja a arritmia cardíaca, a estratificação de risco desta população deve ser rotineira, embora os algoritmos já publicados para o manejo de fatores de risco desta população habitualmente não incluam a avaliação cuidadosa dos distúrbios do sistema excito-condutor do coração.⁶² Além disso, a própria agressão tecidual consequente à reação imunológica ou até mesmo como

efeito do tratamento da doença (uso de cloroquina) podem resultar em EA que necessitem de tratamento específico, seja com a utilização de fármacos, ablação por cateter, uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (marca-passos e cardio-desfibriladores) ou mesmo a modificação da terapia medicamentosa para prevenir disfunção miocárdica progressiva.

Por tudo isso, o aprofundamento dos conhecimentos sobre a ocorrência de EA em pacientes com LES, a identificação de variáveis relacionadas ao aparecimento destes distúrbios elétricos e a definição do papel da cloroquina são medidas imperiosas a serem estabelecidas; esse foi o intuito do presente estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário

Estabelecer a taxa de ocorrência de EA e identificar variáveis laboratoriais preditoras de sua ocorrência em pacientes com LES, em seguimento em ambulatório de hospital terciário.

2.2 Secundários

Estabelecer a associação entre o uso de cloroquina com a ocorrência de EA e óbitos (tipo, número e tempo de seguimento).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico descritivo, observacional e aberto, com pacientes com diagnóstico de LES, conforme os critérios revisados da *American Rheumatism Association*⁶³ em seguimento no Ambulatório de Reumatologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de qualquer gênero e com idade acima de 18 anos que aceitaram participar do estudo após a leitura e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Para definir o tamanho amostral, calculado em 840 pacientes, foi utilizada a prevalência estimada de eventos arrítmicos de 10%, com poder estatístico de 80% (erro- β) e erro- α de 0,05.

Foram estabelecidos critérios para a interrupção da inclusão de pacientes: a prevalência inferior a 1% após a inclusão do centésimo paciente ou caso a prevalência atingisse a dobro da esperada (20%), desde que tenham sido incluídos pelo menos 266 pacientes, para manter o poder estatístico. (Anexo B, Figura 1 – Delineamento do Estudo)

Não foram incluídos os pacientes portadores de prótese de estimulação cardíaca artificial (marca-passo, cardio-desfibrilador implantável e ressincronizador), submetidos à cirurgia cardíaca previamente ou com diagnóstico de cardiopatia primária, insuficiência coronária ou com doença de Chagas, além daqueles com baixa expectativa de vida em 2 anos.

3.1 Protocolo Reumatológico

Os pacientes foram submetidos a um protocolo clínico padronizado que consistiu de entrevista, exame clínico, revisão de prontuários e preenchimento de uma *Ficha Clínica* (Anexo C). Dentre as diversas manifestações usualmente relacionadas ao LES, foram consideradas:

- a) Geral: febre (acima de 38°C, excluída infecção);
- b) Pele: fotossensibilidade, alopecia, eritema malar, úlceras de mucosas, lesão discóide e lesões vasculíticas;
- c) Músculo-esquelético: artralguas (mais de duas articulações), artrites (mais de duas articulações) e miosite;
- d) Serosas: pleurite e/ou pericardite;
- e) Rins: proteinúria acima de 0,5g/dia, presença de cilindros celulares, hematúria, leucocitúria, hipertensão arterial sistêmica e creatinina acima de 1,5mg/dl;
- f) Neurológico: ocorrência de convulsões, psicose, cefaléia lúpica, acidentes vasculares encefálicos, retinopatia, síndrome orgânica cerebral, neuropatia de par craniano, vasculites;
- g) Hematológico: ocorrência de anemia hemolítica (com reticulocitose) e/ou leucopenia com menos de 4 000 leucócitos/mm³ em duas ou mais determinações e/ou linfopenia com menos que 1 500 linfócitos/mm³ em duas ou mais ocasiões e/ou trombocitopenia com menos de 100 000 plaquetas/mm³ em duas ou mais determinações, na ausência de medicações citopênicas.

A avaliação da atividade da doença, definida como as manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente que envolve a presença de novos sinais ou sintomas de acometimento de um órgão ou sistema ou piora de um envolvimento já existente, foi realizada no momento da inclusão no estudo por meio da utilização do escore SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*,⁶⁴ constante da *Ficha Clínica*.

Este critério é composto de 24 variáveis analisadas nos 10 dias que precedem a avaliação e inclui a ocorrência de convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica, distúrbios visuais, alterações dos nervos cranianos, cefaléia lúpica, acidente cerebrovascular, vasculite, artrite, miosite, cilindros urinários, hematúria, proteinúria, piúria, novo “rash” cutâneo, alopecia, úlceras de mucosa, pleurite, pericardite, consumo de complementos, positividade para anticorpos anti-DNA ou aumento de título, febre, trombocitopenia e leucopenia. Foram considerados “em atividade” os pacientes que apresentaram pontuação maior ou igual a oito.

As amostras de sangue, coletadas no momento da inclusão, foram armazenadas a -20°C após centrifugação até o uso, exceto para a dosagem de complemento hemolítico total cuja dosagem foi realizada sem congelamento prévio.

Os anticorpos antinucleares (FAN) e os anticorpos anti-DNA foram detectados pela técnica de imunofluorescência indireta, utilizando como substrato a célula HEp-2 e *Chrihidia luciliae*, respectivamente. Os anticorpos anti-SSA/Ro e SSB/La foram detectados pela técnica de contraímunoeletroforese, utilizando extrato de baço de cão como fração

antigênica.⁶⁵ A presença de anticorpos anti-Sm e anti-RNP no soro destes pacientes foi testada pelo método de hemaglutinação passiva.⁶⁶ Os anticorpos anticardiolipina foram detectados pela técnica de ELISA.⁶⁷ O complemento hemolítico total foi quantificado pelo método de imunohemólise e a dosagem das frações C3 e C4 foi realizada pela técnica de imunodifusão radial simples, empregando placas *Behring* (Alemanha). Também foram realizados o hemograma completo, a análise do sedimento urinário e a função renal.

A verificação da terapêutica reumatológica foi realizada por meio de entrevistas e revisão dos registros médicos, observando-se o uso atual ou prévio de cloroquina, a dose e o tempo de uso, além do uso de medicamentos com potencial ação no sistema excito-condutor, tempo de uso e dose.

A mortalidade foi considerada em relação ao número, tipo e tempo de seguimento, com a finalidade apenas de estabelecer correlações com o uso de cloroquina e a ocorrência de EA.

3.2 Protocolo Cardiológico

Concomitantemente ao protocolo reumatológico, realizou-se a avaliação não-invasiva do ritmo cardíaco e do sistema excito-condutor do coração, sendo que os pacientes com história de pré-síncope ou síncope e suspeita clínica de miocardite (definido como a presença de febre, mialgias,

palpitações e dispnéia de início recente⁶⁸) ou de IC (presença de mais de quatro pontos de acordo com os critérios de Boston⁶⁹ – Anexo A, Tabela 3) seriam os primeiros a serem submetidos aos exames cardiológicos.

O ECG de superfície de 12 derivações e em repouso (ECG-12d), foi realizado em todos os pacientes incluídos (Eletrocardiógrafo GE/Marquette[®], MAC 1200[®], GE Healthcare, Estados Unidos da América). As medidas da frequência cardíaca (FC), da duração e amplitude da onda P, do QRS e da onda T, além dos intervalos PR, QTc e QTd foram realizadas por aquisição eletrônica automática e confirmadas pela técnica manual (Anexo B, Figura 2).

Dentre todos os pacientes que realizaram o ECG-12d, a metade foi selecionada, em ordem de sorteio (estabelecido o mínimo de 100 pacientes), para realizar a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (*Holter-24h*) em equipamento digital de 12 canais (DMS Brasil[®], Cardioscan-12, gravador 300-7, São Paulo, Brasil).

A identificação do uso de medicamentos com potencial efeito sobre o sistema excito-condutor cardíaco implicou em sua suspensão por intervalo mínimo de 14 dias antes da inclusão no protocolo.

As manifestações eletrocardiográficas consideradas na análise do ECG-12d foram:

- a) FC menor que 50bpm ou maior que 100bpm;
- b) Duração da onda P;
- c) BAV de 1^o grau, 2^o grau tipo I, tipo II, 2:1, avançado ou de 3^o grau;
- d) Duração do QRS;

- e) QTc maior que 500ms ou QTd > 65ms, quando o QTc estivesse entre 440 e 500ms.

As manifestações eletrocardiográficas consideradas na análise do *Holter-24h* foram:

- a) FC mínima e máxima;
- b) Extrassístoles supraventriculares (ESV): baixa taxa de ocorrência (< 30/h) ou elevada taxa de ocorrência (> 30/h);
- c) Taxa de ocorrência de taquicardias supraventriculares;
- d) EV: baixa taxa de ocorrência (< 30/h) ou elevada taxa de ocorrência (> 30/h);
- e) Taxa de ocorrência de taquicardias ventriculares;
- f) Taxa de ocorrência de pausas com duração superior a 2,0 segundos.

A ocorrência de ESV e EV isoladas não foi considerada na análise do ECG-12d.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre estas variáveis e a presença de EA foi avaliada por meio dos testes qui-quadrado, razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas em tabelas contendo a média e o desvio padrão, sendo que as médias foram comparadas com o teste t-Student. As distribuições foram comparadas por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

As variáveis que apresentaram nível descritivo de probabilidade estatística significativa foram utilizadas para o ajuste do modelo de regressão logística múltipla.

Utilizou-se a curva ROC (*receiver operator characteristic curve*) para identificar os valores de corte para as variáveis quantitativas preditoras da ocorrência de EA.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

No período de agosto de 2005 a agosto de 2006 foram estudados 325 pacientes consecutivos, sendo que oito foram excluídos: sete por não terem o diagnóstico de LES confirmado pelos critérios do protocolo reumatológico e um devido à falta de informações no prontuário médico.

Foram identificadas alterações ao ECG-12d em 66 pacientes, entre arritmias e distúrbios do sistema excito-condutor (EV e ESV isoladas não foram consideradas), correspondendo a uma prevalência de 20,82%, o que motivou a interrupção da inclusão de novos pacientes conforme definido no delineamento do estudo.

A idade média foi de 40,25 anos (19 a 73, Mo = 40 anos), sendo 91% do sexo feminino (290 pacientes). As características clínicas e demográficas estão sumarizadas no Anexo A, Tabela 4.

5.1 Avaliação clínica

O tempo médio do diagnóstico de LES dentre os pacientes estudados foi de 11,36 anos (6 meses a 47 anos). A principal comorbidade encontrada foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), em 59 pacientes (18,61%), cujo tempo médio de diagnóstico foi de 7,93 anos (6 meses a 21 anos).

Oitenta e três pacientes já haviam apresentado alguma manifestação de acometimento renal (26,18%). Dois pacientes apresentaram suspeita clínica de miocardite e outros dois tinham sintomas de IC embora não tivessem o diagnóstico de cardiopatia quando da inclusão no estudo. Nenhum paciente referiu sintomas de tonturas, pré-síncope ou síncope.

Em relação aos testes sanguíneos de resposta inflamatória, 129 pacientes (40,69%) apresentaram taxas de PCR (proteína C reativa) acima de 3,0mg/L e 163 (51,42%) apresentaram VHS acima de 12mm na 1ª hora. Contudo, quanto aos critérios de atividade da doença, apenas seis (1,89%) apresentaram escore SLEDAI maior ou igual a oito (média de $1,04 \pm 2,14$).

Duzentos e vinte e um pacientes estavam em uso de cloroquina durante a inclusão no estudo (69,72%) e o tempo médio de exposição à droga foi de $8,47 \pm 6,74$ anos (6 meses a 35 anos).

5.2 Avaliação de autoanticorpos e complementos

Todos os pacientes estudados apresentaram anticorpo antinúcleo positivo (FAN-HEp2). Cento e dezoito pacientes eram positivos também para o anti-RNP (37,22%), 111 para o anti-SSA/Ro (35,02%), 108 para o anti-DNA nativo (34,07%), 50 para o anti-P (15,78%), 49 para o anti-SM (15,46%), 24 para o anticardiolipina (7,58%) e 13 para o anti-SSB/La (4,10%).

Cinquenta e três pacientes (16,72%) apresentaram títulos de C3 abaixo do normal (80mg%) e 182 (57,41%) apresentaram baixos títulos de C4 (abaixo de 20mg%).

5.3 Avaliação do Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações

As alterações identificadas ao ECG-12d foram: cinco BAV de 1º grau (1,58%); quatro bradicardias sinusais (1,26%); cinco taquicardias, sendo quatro sinusais e uma atrial (1,58%); oito DCIV (2,52%), sendo seis bloqueios do ramo direito (BRD) e dois bloqueios do ramo esquerdo (BRE) e 45 QTc e/ou QTd prolongados (14,20%). (Anexo A, Tabela 5)

Considerando-se as alterações identificadas ao ECG-12d em relação às variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais (Anexo A, Tabela 6), identificou-se que os pacientes com ECG-12d alterado tinham idade significativamente mais avançada ($41,59 \pm 12,97$ anos vs $49,93 \pm 15,57$ anos, $p = 0,001$) e apresentavam valores de VHS mais elevados ($16,46 \pm 14,2$ mm vs $24,8 \pm 11,00$ mm, $p = 0,011$).

A análise da FC não evidenciou associação com as variáveis analisadas, embora a FC acima de 100bpm tenha apresentado uma associação limítrofe com o diagnóstico clínico de miocardite ($p = 0,056$).

Em relação à condução atrioventricular, os pacientes que apresentaram BAV tinham idade significativamente mais avançada ($42,26 \pm 13,25$ anos vs $54,17 \pm 7,33$ anos, $p = 0,029$), usavam cloroquina há menos

tempo ($1,00 \pm 2,45$ anos vs $6,10 \pm 6,88$ anos, $p = 0,018$) ou não usavam este medicamento ($p = 0,01$).

A análise da condução IV identificou que a duração do QRS acima de 120ms (BRD ou BRE) se associou ao gênero masculino ($p = 0,034$); além disso, estes pacientes tinham idade mais avançada ($41,85 \pm 13,16$ anos vs $60,22 \pm 10,52$ anos, $p < 0,001$). A duração do complexo QRS também foi significativamente maior entre os pacientes que apresentaram anticorpo anticardiolipina ($93,16 \pm 11,985$ ms vs $100,08 \pm 14,339$ ms, $p = 0,011$).

Em relação à análise da repolarização ventricular, baseada na duração do QTc e na QTd, identificou-se que os pacientes com QT patológico tinham idade mais avançada ($42,09 \pm 13,42$ anos vs $51,00 \pm 10,67$ anos, $p = 0,039$). Nenhuma outra variável clínica ou laboratorial foi significativa.

5.4 Avaliação do *Holter* de 24 horas

Cento e cinquenta e nove pacientes foram selecionados para realizar o *Holter-24h*. Dezesete pacientes não compareceram ao laboratório, resultando na aquisição de 142 exames (89,3% dos pacientes selecionados). (Anexo A, Tabela 7)

Quarenta e cinco pacientes apresentaram FC mínima abaixo de 50bpm (31,69%), três apresentaram FC média acima de 100bpm (2,11%) e oito pacientes não atingiram FC máxima acima de 100bpm (5,63%).

Noventa pacientes (63,38%) apresentaram ESV durante a gravação, sendo que, embora apenas dois pacientes apresentassem alta taxa de ocorrência destas arritmias (>30/h), 26 apresentaram episódios de taquiarritmias supraventriculares (FA e taquicardia atrial – TA), representando uma taxa de ocorrência de 18,3%. (Anexo B, Figura 3) Vinte e três destes pacientes apresentaram episódios não-sustentados (TA = 21, FA = 2) e três apresentaram episódios sustentados (TA = 1 e FA = 2).

Sessenta e cinco pacientes (45,77%) apresentaram EV, dos quais seis (4,23%) tiveram alta taxa de ocorrência desta arritmia (>30/h) e quatro (2,82%) cursaram com episódios de taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS). Dentre os pacientes que tiveram TVNS, apenas um apresentou EV >30/h, com uma taxa de ocorrência de arritmia ventricular complexa de 6,34%. (Anexo B, Figura 4)

Pausas com duração acima de 2,0 segundos foram registradas em quatro pacientes (2,82%), sendo duas pausas sinusais, uma pausa associada a episódio de FA (Anexo B, Figura 5) e uma pausa durante episódio de BAV de 2º grau, tipo I. Um paciente apresentou BRD intermitente.

A análise dos eventos arrítmicos identificados ao *Holter-24h* em relação às variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais (Anexo A, Tabela 8) mostrou que, embora os sintomas de IC tenham sido presentes em apenas dois pacientes, quando se agruparam todos aqueles que apresentaram FC acima de 100bpm (134 pacientes), a ocorrência de IC se associou com a presença de taquicardia ($p = 0,003$).

A ocorrência de FC mínima abaixo de 50bpm foi significativamente menor entre os pacientes com anticorpos anti-DNA nativo e anti-P ($p = 0,035$ e $0,024$ respectivamente), e também entre aqueles que apresentaram títulos mais baixos de C3 ($100,81 \pm 26,39$ mg% vs $113,5 \pm 28,34$ mg%, $p = 0,013$).

Os pacientes que apresentaram ESV tinham idade mais avançada ($36,98 \pm 12,07$ anos vs $45,22 \pm 11,64$ anos, $p < 0,001$), tinham mais tempo de diagnóstico de LES ($10,99 \pm 8,41$ anos vs $13,59 \pm 7,95$ anos, $p = 0,042$) e maior presença de anticorpo anticardiolipina ($p = 0,009$).

Aqueles que apresentaram taquiarritmias supraventriculares (TA/FA), tinham idade significativamente mais avançada ($40,19 \pm 11,54$ anos vs $52,50 \pm 12,02$ anos, $p < 0,001$), maior presença de anti-SSA/Ro ($p = 0,042$) e tinham menos tempo de uso de cloroquina ($7,05 \pm 7,99$ anos vs $3,63 \pm 5,02$ anos, $p = 0,043$). Além disso, o não-uso daquele medicamento teve associação limítrofe com a maior ocorrência de TA/FA ($p = 0,054$).

Os pacientes que apresentaram EV isoladas tinham idade mais avançada ($38,69 \pm 11,48$ anos vs $46,17 \pm 12,34$ anos, $p < 0,001$) e as EV de alta taxa de ocorrência ($>30/h$) foram mais frequentes entre os pacientes que não estavam em uso de cloroquina ($p = 0,038$). A ocorrência de TVNS foi maior entre os homens ($p = 0,031$).

Quando se compararam as alterações identificadas ao ECG-12d em relação aos eventos arrítmicos encontrados ao *Holter-24h* (Anexo A, Tabela 9), detectou-se associação entre a bradicardia sinusal e a ocorrência de FC mínima $< 50bpm$ ($p = 0,021$) e a ocorrência de QTc prolongado ($p = 0,009$).

Os pacientes com DCIV tiveram mais ESV ($p = 0,021$) e os pacientes com ondas P mais prolongadas tiveram maior ocorrência de TA/FA ($106,74 \pm 15,319\text{ms}$ vs $111,91 \pm 9,651\text{ms}$, $p = 0,045$).

Em relação às arritmias ventriculares, os pacientes com DCIV e também aqueles com QT prolongado tiveram mais EV ($p = 0,015$ e $p = 0,002$, respectivamente), sendo que os pacientes com QT prolongado também tiveram mais EV de alta taxa de ocorrência ($p = 0,009$).

5.5 Identificação de fatores preditores da ocorrência de eventos arrítmicos

Idade se associou à presença de BAV, DCIV, QTc/QTd prolongados, ESV, EV e TA/FA; além disso, a **idade acima de 40 anos** e foi preditora independente da ocorrência de EA ($p = 0,002$; OR = 2,523; IC 95% = 1,389-5,583 – Anexo D, Gráfico 1).

Anticorpo anticardiolipina presente se associou à presença de DCIV e de ESV e identificou maior ocorrência de DCIV (preditor independente), mesmo na ausência de anticorpo anti-DNA ($p = 0,005$; OR 3,989; IC 95% = 1,615-9,852 – Anexo D, Gráfico 2).

Títulos baixos de C3 se associaram a valores mais elevados da FC mínima obtida ao *Holter* 24h; títulos **inferiores a 105mg%** foram preditores de não-ocorrência de FC mínima abaixo de 50bpm ($p = 0,016$; OR = 1,018; IC 95% = 1,003-1,033 – Anexo D, Gráficos 3).

Com relação à **ocorrência de EV**, os preditores foram idade ($p = 0,002$; OR = 1,051; IC95% = 1,018-1,085) e duração do complexo QRS ($p = 0,005$; OR = 1,061; IC95% = 1,018-1,106). Quanto mais avançada a idade e quanto mais largo o QRS, maior a probabilidade de ocorrência de EV. (Anexo D, Gráficos 4).

As **taquiarritmias supraventriculares (TA/FA)**, tiveram como preditores independentes a idade ($p < 0,001$; OR = 1,100; IC95% = 1,050-1,154) e o tempo de uso de cloroquina ($p = 0,035$; OR = 0,921; IC95% = 0,853-0,994); quanto mais avançada a idade e quanto menor o tempo de uso de cloroquina, maior a probabilidade de ocorrência de TA/FA. Especificamente, uso de cloroquina há menos de 8 anos em pacientes com idade acima de 50 anos definiu maior ocorrência de TA/FA (Anexo D, Gráficos 5).

5.6 Mortalidade

Dentre os 317 pacientes incluídos, 34 não foram localizados após dois anos da inclusão no estudo. Dentre os 283 restantes (89,27%), foram registrados sete óbitos (2,47%), sendo três referidos como secundários a complicações relacionadas ao LES, um por infarto agudo do miocárdio, um relacionado a tromboembolismo pulmonar e um a pancreatite aguda. Foi registrado apenas um caso de morte súbita.

Houve associação entre a ocorrência de óbito e o registro de algum tipo de alteração ao ECG-12d ($p = 0,021$).

6. DISCUSSÃO

Arritmias e distúrbios do sistema excito-condutor fazem parte do espectro de distúrbios cardiovasculares provocados pelo LES. Processo autoimune patológico, complicações ateroscleróticas ou até mesmo efeito adverso do tratamento (cardiotoxicidade pela cloroquina) parecem ser os mecanismos mais envolvidos na fisiopatologia desses distúrbios.

De um modo geral, a literatura não tem valorizado a importância clínica de EA nesses pacientes; até o momento as evidências são restritas a estudos de casuística pobre.^{41, 57}

Com base nos conhecimentos atuais sobre eletrogênese das arritmias e suas implicações clínicas, pode-se afirmar que o clássico segundo pico de mortalidade da doença lúpica esteja francamente relacionado à ocorrência de EA, sobretudo pela comprovada natureza súbita dos óbitos relatados. Nesse sentido, a literatura descreve correlação com alguns autoanticorpos (anti-SSA/Ro e anti-RNP).

O presente estudo, que relata a maior casuística de LES submetida a avaliação eletrocardiográfica, registrou taxa de ocorrência de eventos arrítmicos duas vezes superior à relatada na literatura (20,82%), sem considerar a ocorrência de extrassístolia isolada, atrial ou ventricular.

Rhodus et al.⁷⁰ avaliaram 13 pacientes com LES submetidos a tratamento dentário e documentaram alterações eletrocardiográficas em 61,5%. Entretanto, nesta pequena amostra 76,9% já referiam o diagnóstico

de algum tipo de cardiopatia. Naquele estudo, os pacientes sem diagnóstico prévio de doença cardíaca não apresentaram alterações eletrocardiográficas. Dentre nossos pacientes, todos com coração aparentemente normal, documentamos cerca de 20% de alterações do sistema excito-condutor cardíaco.

Por outro lado, Godeau et al.⁷¹ avaliaram a correlação entre presença de distúrbios de condução e mortalidade. Foram estudados 103 pacientes com diagnóstico de LES em atividade e 9 com a forma discóide; após 10 anos de seguimento foram documentados distúrbios de condução em 17,5% da casuística, cuja taxa de mortalidade foi maior do que nos pacientes com ECG normal.

Ao nosso ver, as associações analíticas de maior relevância para o tipo de estudo que projetamos são as clinico-epidemiológicas relacionadas às variáveis-alvo (EA). Nesse sentido, a **idade** foi considerada não apenas preditora de risco independente para ocorrência de alterações eletrocardiográficas em geral (> 40 anos de idade), como também de ocorrência de TA/FA de acordo com o tempo de uso de cloroquina (> 50 anos em pacientes com < 8 anos de uso de cloroquina) e de EV de acordo com a duração do QRS (< 40 anos em pacientes com QRS > 100ms). A **idade** ainda se associou com a ocorrência de BAV, DCIV, alterações de QTc/QTd, ESV, EV e TA/FA.

Com relação ao **gênero**, o predomínio absoluto do feminino (91%) observado em nossa casuística não diferiu das clássicas informações de que LES é uma doença quase que exclusiva de mulheres.³ Por outro lado,

observamos que o **gênero masculino** se associa à maior ocorrência de DCIV e TVNS. Aliás, o mesmo foi observado numa coorte de 566 chineses com LES atendidos ao longo de mais de 30 anos, onde tanto o **gênero masculino** como as alterações eletrocardiográficas foram considerados fatores de risco independentes para a mortalidade,⁷² corroborando a importância dessa associação no LES, já anunciada anteriormente.

Quanto ao acometimento miocárdico, expressão de atividade da doença (miocardite lúpica), em nosso estudo apenas dois pacientes apresentaram suspeita clínica, dentre seis (1,89%) que atingiram escore SLEDAI \geq 8. A alteração dos testes inespecíficos de inflamação (VHS e PCR), presentes em cerca de 50% dos pacientes, é pouco valorizada como critério de avaliação de atividade da doença. Assim, quase todos os pacientes incluídos em nosso estudo foram considerados fora de atividade inflamatória lúpica (311 do total de 317).

Ademais, mesmo na ausência de atividade da doença, a alteração do VHS se correlacionou com a ocorrência de alterações ao ECG-12d. Sendo o VHS um exame inespecífico de resposta inflamatória, a ocorrência de pericardite, fenômeno comum em pacientes com LES, pode justificar este achado, já que frequentemente cursa com alterações eletrocardiográficas. Os pacientes com mais tempo de diagnóstico do LES (média de 13 anos) apresentaram maior ocorrência de ESV, o que pode estar relacionado tanto à evolução da doença quanto à pericardite.

No presente estudo, houve correlação limítrofe entre o diagnóstico de miocardite e o registro de taquicardia sinusal ao ECG-12d, embora o número

de ocorrências seja reduzido (2 eventos). Da mesma forma, embora tenha ocorrido em apenas dois pacientes, os sintomas de IC associados à FC mais elevadas (*Holter-24h*), podem ser justificados pelo mecanismo de adaptação hemodinâmica e neuro-humoral habitualmente presente nestes casos.

A associação entre a presença de autoanticorpos e a ocorrência de EA em pacientes com LES não está estabelecida. Na síndrome de Sjögren a presença do anticorpo anticardiolipina foi associada à ocorrência de BAV,⁷³ mas em pacientes com LES nenhuma associação deste anticorpo com distúrbios do sistema excito-condutor cardíaco foi previamente descrita, assim com não há relatos à respeito de associações com acometimento do miocárdio.⁷⁴ Em nosso estudo, o achado de anticorpo anticardiolipina como preditor da ocorrência de DCIV (QRS>120ms), mesmo na ausência anticorpos anti-DNA, pode significar importante avanço nos rumos da avaliação prognóstica da doença lúpica. Os mecanismos possivelmente envolvidos nessa associação precisam ser melhor entendidos, certamente como objeto de um estudo específico.

Por outro lado, a presença de anticorpos anti-DNA nativo e anti-P definiu um aspecto favorável evolutivo do LES, em nosso estudo; significou menor probabilidade de ocorrência de bradicardia ao *Holter-24h* (FC mínima < 50bpm), permitindo inferir que FC mais elevada acompanhe pacientes com anticorpos anti-DNA nativo e anti-P circulantes; anti-SSA/Ro, que é considerado por alguns especialistas um anticorpo de valor prognóstico para várias doenças reumáticas^{28, 36, 37, 38} se associou à ocorrência de

taquiarritmias atriais, mas não foi preditor de ocorrência de qualquer evento arritmico.

Consumo de complementos e a conseqüente redução de seus níveis circulantes, que é tido como importante critério de atividade lúpica, apresentou interessante comportamento em nosso estudo. A taxa de pacientes que apresentaram baixos títulos de C4 foi maior do que os que apresentaram baixos títulos de C3 (57,41% vs 16,72%), possivelmente devido à deficiência genética de C4. Este fato não está relacionado à atividade inflamatória da doença e pode estar presente em cerca de 20% dos pacientes com LES.⁷⁵ Já os títulos baixos de C3 foram preditores de menor probabilidade de ocorrência de bradicardia ao *Holter*-24h (FC mínima < 50bpm), informação prognóstica também valiosa.

No que se refere aos achados eletrocardiográficos do presente estudo, **prolongamento do intervalo QT** foi o mais relevante em termos prognósticos. Isto porque está classicamente implicado na gênese de taquiarritmias ventriculares malignas e morte súbita. Essa associação, entretanto, não foi possível documentar em nosso estudo, porque o tempo de seguimento foi curto para uma doença crônica de evolução lenta. De fato, ocorreu apenas uma morte súbita dentre os sete óbitos registrados. Por outro lado, a análise das características dos pacientes vivos, em relação aos falecidos, identificou correlação entre a presença de alterações ao ECG-12d e a ocorrência de óbito.

Embora um estudo recente que incluiu 28 pacientes com LES desenhado para avaliar a segurança do uso de cloroquina em relação à

ocorrência de arritmias, distúrbios de condução e disfunção autonômica (variabilidade da FC), não tenha demonstrado alterações significativas,⁷⁶ seu papel patológico na ocorrência de miocardiopatia e de diversos distúrbios elétricos é muito especulado.⁵⁷ Ademais, seu uso terapêutico em algumas doenças reumatológicas como anti-inflamatório e imunomodulador é reconhecido em razão de seu efeito lisossomotrópico que pode diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Outros efeitos não-lisossomotrópicos também já foram comprovados como a inibição da liberação de TNF- α nos macrófagos.⁷⁷

Nesse sentido, os achados referentes ao papel da cloroquina no comportamento arritmogênico de nossos pacientes foram muito consistentes. Inúmeras foram as evidências sugestivas de interferências do fármaco, mas os fatos mais relevantes foram a associação entre menor tempo de uso da cloroquina com maior probabilidade de ocorrência de EA. O destaque foi uso do fármaco há menos de oito anos nos pacientes com idade superior a 50 anos, nos quais a ocorrência de TA/FA foi muito maior. A cloroquina, independente do tempo de uso, também se associou a menor ocorrência de BAV, TA/FA e EV. Dentre os pacientes que estavam usando o medicamento, aqueles que apresentaram BAV e TA/FA tinham menos tempo de uso do que os pacientes que não apresentaram estes EA.

Tais achados sugerem fortemente que os efeitos benéficos da cloroquina sobre a história natural do LES provavelmente são preponderantes em relação aos seus potenciais efeitos adversos de toxicidade cardíaca. Ademais este dado, até então desconhecido, exceto

pelo seu possível efeito antiarrítmico, ratifica o perfil de segurança da cloroquina e sua importância no tratamento de manutenção da doença.

Implicação clínica

A identificação de preditores de EA por meio de parâmetros clínicos e laboratoriais nos pacientes com LES estudados é uma informação inédita. Sua aplicação é rápida e de baixo custo (exames convencionais e rotineiros).

Os achados referentes aos efeitos da cloroquina, em especial, podem ser interpretados como uma mudança de paradigma, uma vez que a possível toxicidade do medicamento vem sendo objeto de controvérsia há muito tempo. Este estudo demonstrou o contrário, justificando a exposição ao risco infrequente de efeitos adversos.

A avaliação cardiológica detalhada, especialmente do sistema excito-condutor, deve ser realizada rotineiramente em todos os pacientes com LES que apresentarem aqueles preditores em qualquer momento da evolução da doença.

Limitações do estudo

A avaliação funcional do coração, por meio de exames de imagens como a ecocardiografia, a cintilografia ou a ressonância magnética, não foi utilizada neste estudo.

A importância da avaliação da mortalidade foi minimizada em função do curto tempo de seguimento e do próprio desenho do estudo.

CONCLUSÕES

Neste estudo, que avaliou pacientes com LES em seguimento ambulatorial em hospital terciário, a taxa de ocorrência de EA foi elevada; a sua correlação com variáveis laboratoriais identificou como preditores de maior ocorrência: idade acima de 40 anos, título de C3 abaixo de 105mg% e presença de anticorpo anticardiolipina.

A cloroquina demonstrou efeito protetor cardíaco sobre a evolução da doença.

ANEXO A – TABELAS

Tabela 1 – Autoanticorpos patológicos comumente presentes no LES

Antígeno	Prevalência
Anti-DNA nativo	70-80%
Anti-Nucleossomos	60-90%
Anti-Ro	30-40%
Anti-La	15-20%
Anti-Sm	10-30%
Anti-receptor N-metil-D-aspartato	33-50%
Anti-fosfolípidos	20-30%
Anti- α -actinina	20%
Anti-C1q	40-50%

FONTE: Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2008;358:929-39.

Tabela 2 – Genes identificados que influenciam a etiopatogenia do LES

Gene	Cromossomo	Função
PTPN22	1p13	Ativação dos linfócitos T
FCGR-2A, 2B, 3A, 3B	1q23-25	Receptores Fc; clearance de imunocomplexos
TNFSF-4	1p36	Expressão do TNF α
STAT-4 T	2q32	Produção de citocinas celulares e resposta dos macrófagos ao IFN- α
CTLA-4	2q33	Ativação dos linfócitos T
PDCD-1	2q37	Diferenciação dos linfócitos
PXK	3p14	Desconhecido
HLA-DR2, HLA-DR3	6p11-p21	Apresentação do antígeno
IRF-5	7q32	Expressão do IFN- α
BLK-C8orf13	8p23	Desenvolvimento e função dos linfócitos B
MBL-2	10q11	Apresentação do antígeno e clearance de imunocomplexos
KIAA1542	11p15	Expressão do Interferon- α ?
ITGAM	16p11	Aderência dos neutrófilos e monócitos ao endotélio

FONTE: Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. Rheum Dis Clin North Am 2000;26:229-56.

Tabela 3 – Critérios de Boston para o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca

Categoria	Critério	Pontuação
I – História clínica	Dispnéia em repouso	4
	Ortopnéia	4
	Dispnéia paroxística noturna	3
	Dispnéia para andar no plano	2
	Dispnéia aos aclives	1
II – Exame físico	Frequência cardíaca alterada 91-110 bpm = 1 ponto > 110 bpm = 2 pontos	1 – 2
	Elevação da pressão venosa jugular > 6 cm H ₂ O = 2 pontos > 6 cm H ₂ O + hepatomegalia ou edema = 3 pontos	2 – 3
	Estertores pulmonares bases = 1 ponto acima das bases = 2 pontos	1 – 2
	Sibilos	3
	Presença de terceira bulha	3
	Edema alveolar pulmonar	4
	Derrame pleural bilateral	3
III – Radiografia de tórax	Edema intersticial pulmonar	3
	Índice cardiotorácico > 0,5	3
	Redistribuição do fluxo pulmonar para cima	2

FONTE: Marantz PR, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation. 1988;77(3):607-12.

NOTA: O diagnóstico de insuficiência cardíaca é definido com pontuação entre de 8 e 12. Entre 5 e 7 pontos o diagnóstico é possível e com menos de 5 pontos é improvável.

Tabela 4 - Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo

CARACTERÍSTICAS	N = 317	%
Idade média (anos)	40,25 ± 12,15 (19 a 73 anos)	
Gênero		
Masculino	27	8,5%
Feminino	290	91,5%
Acometimento renal	83	26,18%
Hipertensão arterial sistêmica	60	18,93%
Miocardite	2	0,63%
Insuficiência cardíaca	2	0,63%
PCR > 3,0mg/L	129	40,69%
VHS > 12mm (1ª hora)	163	51,42%
SLEDAI	6	1,89%
Em uso de Cloroquina	221	69,72%
Tempo de uso de Cloroquina	8,47 ± 6,74 anos (6 meses a 35 anos)	
FAN-HEp2	317	100%
Anti-RNP	118	37,22%
Anti-SSA/Ro	111	35,02%
Anti-DNA nativo	108	34,07%
Anti-P	50	15,78%
Anti-SM	49	15,46%
Anticardiolipina	24	7,58%
Anti-SSA/La	13	4,10%
C3 < 80mg%	53	16,72%
C4 < 20mg%	182	57,41%

Tabela 5 – Eventos arrítmicos encontrados ao ECG-12d

EVENTOS	N = 317	%
Bradicardia Sinusal	4	1,26%
Taquicardia	5	1,58%
<i>Sinusal</i>	4	
<i>Atrial</i>	1	
Bloqueio atrioventricular de 1º grau	5	1,58%
Distúrbio da condução intraventricular	8	2,52%
<i>Bloqueio de ramo direito</i>	6	
<i>Bloqueio de ramo esquerdo</i>	2	
Distúrbio da repolarização ventricular (<i>QTc/QTd prolongado</i>)	45	14,20%

Tabela 6 – Valores de P como resultados do estudo de correlações entre as alterações registradas ao ECG-12d e as variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais

ECG	Idade	Sexo	IMC	Tempo de LES	HAS	Tempo de HAS	HAS	Tempo de HAS	Uso de cloroquina	Tempo de uso de cloroquina	SLEDAI	IRC	IC	Miocardite
Qualquer alteração	0,001	0,733	0,589	0,187	0,550	0,796	0,093	0,413	0,184	0,403	0,259	0,181		
FC	0,300	1,000	0,240	0,578	1,000	0,188	1,000	0,891	0,453	0,519	1,000	0,056		
PRI	0,029	0,422	0,609	0,755	0,327	0,239	0,010	0,018	0,659	0,898	1,000	1,000		
QRS	<0,001	0,034	0,762	0,507	0,382	0,450	0,460	0,486	0,453	0,519	0,083	1,000		
QTc/QTd	0,039	1,000	0,429	0,120	0,412	0,204	0,729	0,075	1,000	0,876	1,000	1,000		

ECG	PCR	VHS	C3	C4	Anti-DNA nativo	Anti-SSA/Ro	Anti-SSB/La	Anti-SM	Anti-RNP	Anti-P	Anti-cardiolipina
Qualquer alteração	0,089	0,011	0,522	0,950	0,331	0,356	0,377	0,441	0,351	0,193	0,289
FC	0,097	0,188	0,676	0,313	0,170	0,726	1,000	1,000	0,734	0,364	0,614
PRI	0,121	0,128	0,535	0,429	1,000	1,000	1,000	0,594	0,415	0,594	0,133
QRS	0,824	0,593	0,977	0,464	0,724	0,289	1,000	1,000	0,491	0,645	0,011
QTc/QTd	0,274	0,326	0,989	0,141	1,000	0,748	1,000	0,666	0,748	1,000	0,673

NOTA: FC: frequência cardíaca; PRI: intervalo PR; QRS: complexo QRS; QTc/QTd: intervalo QT corrigido e dispersão do QT; IMC: índice de massa corpórea; IRC: insuficiência renal crônica; IC: insuficiência cardíaca; PCR: proteína-C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Em vermelho estão destacadas as correlações significativas ($p < 0,05$).

Tabela 7 – Eventos arrítmicos registrados ao *Holter* de 24 horas.

EVENTOS	N = 142	%
Pausas > 2,0 segundos	4	2,82%
<i>Pausa Sinusal</i>	2	
<i>BAV de 2º grau, tipo I</i>	1	
<i>Pausa durante FA</i>	1	
FC Mínima < 50bpm	45	31,69%
FC Máxima < 100bpm	8	5,63%
ESV	90	63,38%
<i>ESV > 30/hora</i>	2	0,63%
TSV	26	18,3%
<i>TSVNS</i>	23	16,20%
<i>Taquicardia Atrial</i>	21	14,79%
<i>Fibrilação Atrial</i>	2	1,41%
<i>TSVS</i>	3	2,11%
<i>Taquicardia Atrial</i>	1	0,70%
<i>Fibrilação Atrial</i>	2	1,41%
EV	65	45,77%
<i>EV > 30/hora</i>	6	4,23%
<i>TVNS</i>	4	2,82%

NOTA: BAV: bloqueio atrioventricular; FC: frequência cardíaca; ESV: extrassístoles supraventriculares; TSV: taquiarritmias supraventriculares; TSVNS: taquiarritmias supraventriculares não-sustentadas; TSVS: taquiarritmias supraventriculares sustentadas; EV: extrassístoles ventriculares; TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada.

Tabela 8 – Valores de P como resultados do estudo de correlações entre os eventos arritmicos registrados ao Holter-24h e as variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais

Holter	Idade	Sexo	IMC	Critérios LES	Tempo de LES	HAS	Tempo de HAS	Uso de cloroquina	Tempo de uso de cloroquina	SLEDAI	IRC	IC	Miocardite
Pausas	0,107	0,284	0,564	0,974	0,259	1,000	0,362	0,100	0,224	0,712	0,572	1,000	1,000
FCmínima	0,124	0,324	0,661	0,180	0,354	0,503	0,571	0,283	0,561	0,238	0,134	0,099	1,000
FCmáxima	0,932	0,492	0,115	0,213	0,342	0,185	0,168	0,714	0,905	0,326	1,000	0,003	1,000
ESV<30/h	<0,001	1,000	0,901	0,456	0,042	0,626	0,868	0,151	0,896	-	0,557	0,528	1,000
ESV>30/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TSV	<0,001	0,686	0,414	0,299	0,751	1,000	0,325	0,054	0,043	0,975	0,873	1,000	1,000
EV<30/h	<0,001	0,064	0,612	0,548	0,269	0,125	0,184	0,407	0,827	0,358	0,317	1,000	1,000
EV>30/h	0,252	0,342	0,389	0,377	0,483	1,000	0,722	0,038	0,090	0,219	1,000	1,000	1,000
TVNS	0,230	0,031	0,349	0,526	0,427	0,583	0,432	0,100	0,133	0,273	0,572	1,000	1,000

ECG	PCR	VHS	C3	C4	Anti-DNA nativo	Anti-SSA/Ro	Anti-SSB/La	Anti-SM	Anti-RNP	Anti-P	Anti-cardiolipina
Pausas	0,520	0,398	0,564	0,998	0,584	1,000	1,000	1,000	1,000	0,099	1,000
FCmínima	0,202	0,957	0,013	0,104	0,035	0,582	0,307	0,388	0,924	0,024	0,339
FCmáxima	0,267	0,960	0,654	0,684	1,000	0,150	1,000	0,599	1,000	1,000	0,143
ESV<30/h	0,277	0,352	0,670	0,929	0,623	0,374	1,000	0,730	0,417	0,448	0,009
ESV>30/h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TSV	0,084	0,096	0,818	0,397	0,743	0,042	1,000	0,063	0,952	0,316	0,213
EV<30/h	0,228	0,441	0,565	0,162	0,620	0,154	0,334	0,619	0,086	0,558	0,372
EV>30/h	0,922	0,859	0,810	0,390	0,638	0,650	1,000	0,440	1,000	0,546	0,368
TVNS	0,191	0,636	0,653	0,584	0,584	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,306

NOTA: FC: frequência cardíaca; PRI: intervalo PR; QRS: complexo QRS; QTc/QTd: intervalo QT corrigido e dispersão do QT; IMC: índice de massa corpórea; IRC: insuficiência renal crônica; IC: insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PCR: proteína-C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; ESV: extrasístoles supraventriculares; EV: extrasístoles ventriculares; TSV: taquiarritmias supraventriculares; TVNS: taquiarritmias supraventriculares; TVNS: taquiarritmias supraventriculares; TVNS: taquiarritmias supraventriculares (p<0,05).
Em vermelho estão destacadas as correlações significativas (p<0,05).

Tabela 9 – Valores de P como resultados do estudo de correlações entre as eventos arrítmicos registrados ao ECG-12d em relação aos eventos registrados ao *Holter*-24h

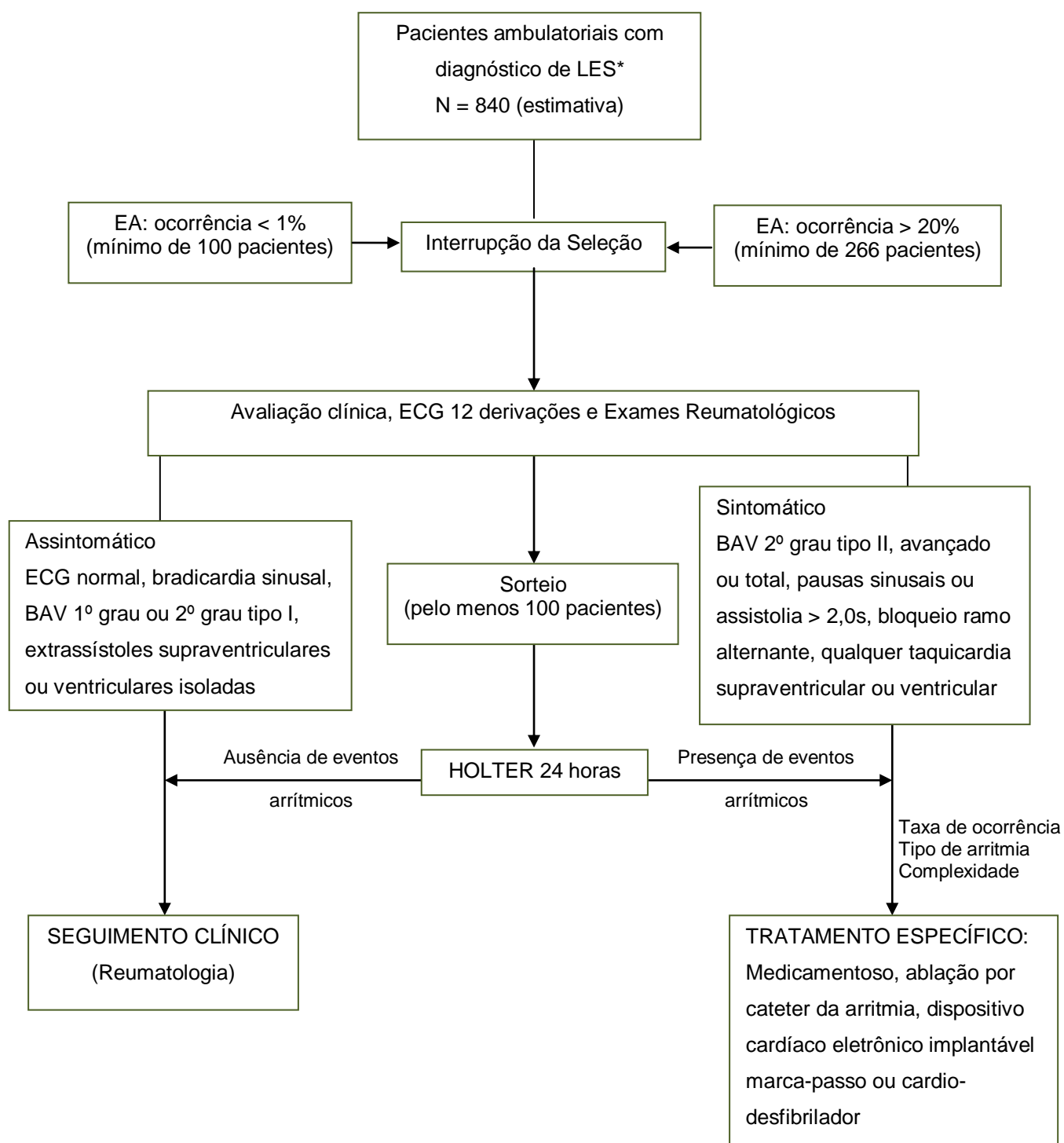
Holter	FC	P	PRi	QRS	QTc	QTd
Pausas	0,721	0,347	0,175	0,076	0,344	0,613
FC mínima	0,021	0,431	0,591	0,216	0,009	0,198
FC máxima	0,352	0,219	0,418	0,663	0,284	0,006
ESV<30/h	0,60	0,363	0,970	0,021	0,902	0,092
ESV>30/h	-	-	-	-	-	-
TSV	0,372	0,045	0,296	0,915	0,808	0,434
EV<30/h	0,310	0,237	0,275	0,002	0,015	0,275
EV>30/h	0,654	0,582	0,149	0,696	0,009	0,297
TVNS	0,317	0,476	0,068	0,161	0,943	0,930

NOTA: FC: frequência cardíaca; ESV: extrassístoles supraventriculares; TSV:taquiarritmias supraventriculares; EV: extrassístoles ventriculares; TVNS: taquicardia ventricular não-sustentadas

Em vermelho estão destacadas as correlações significativas ($p < 0,05$).

ANEXO B – FIGURAS

Figura 1 – Delineamento do estudo



* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (11): 1271-7.

FIGURA 2 – Exemplo de documentação de BRE obtido por aquisição automática de ECG-12d

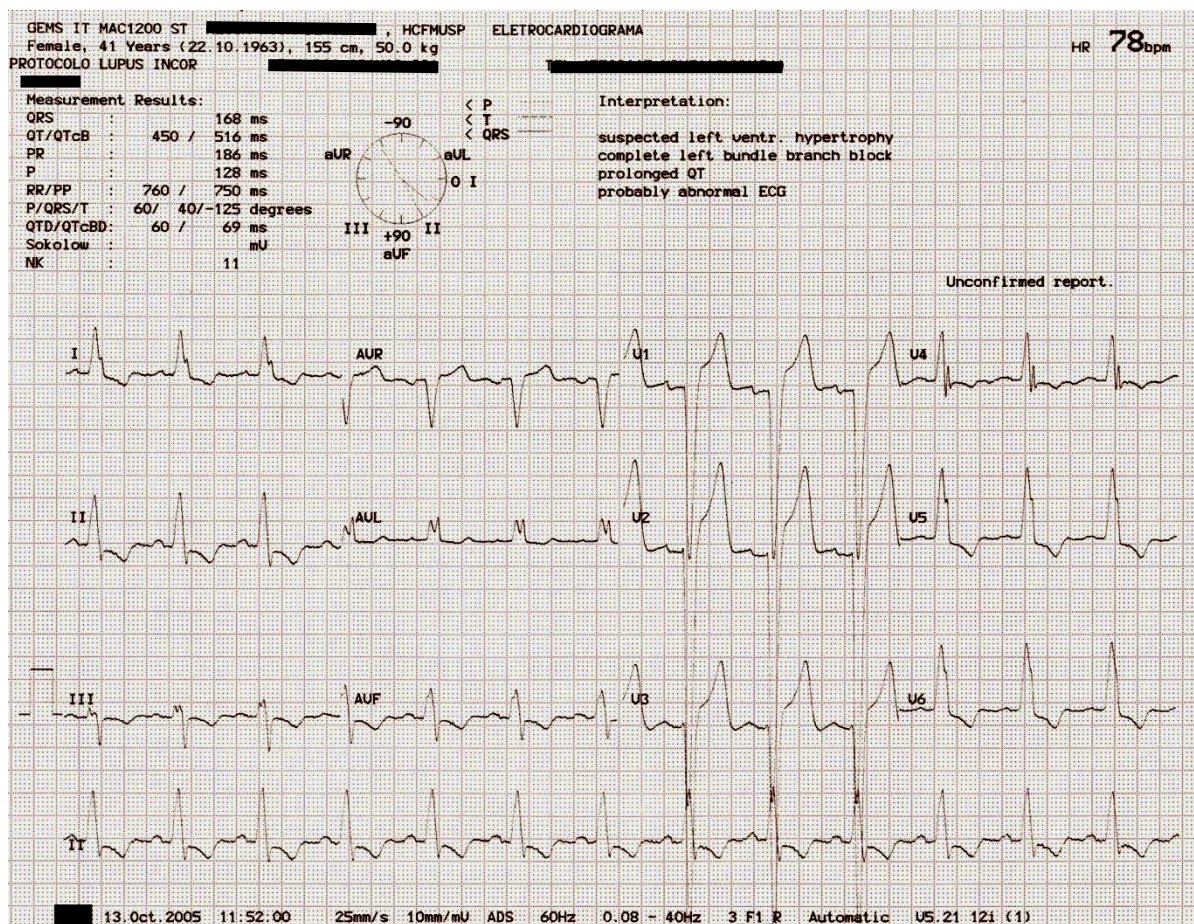


FIGURA 3 – Exemplo de documentação de episódio de FA obtido ao *Holter*-24h

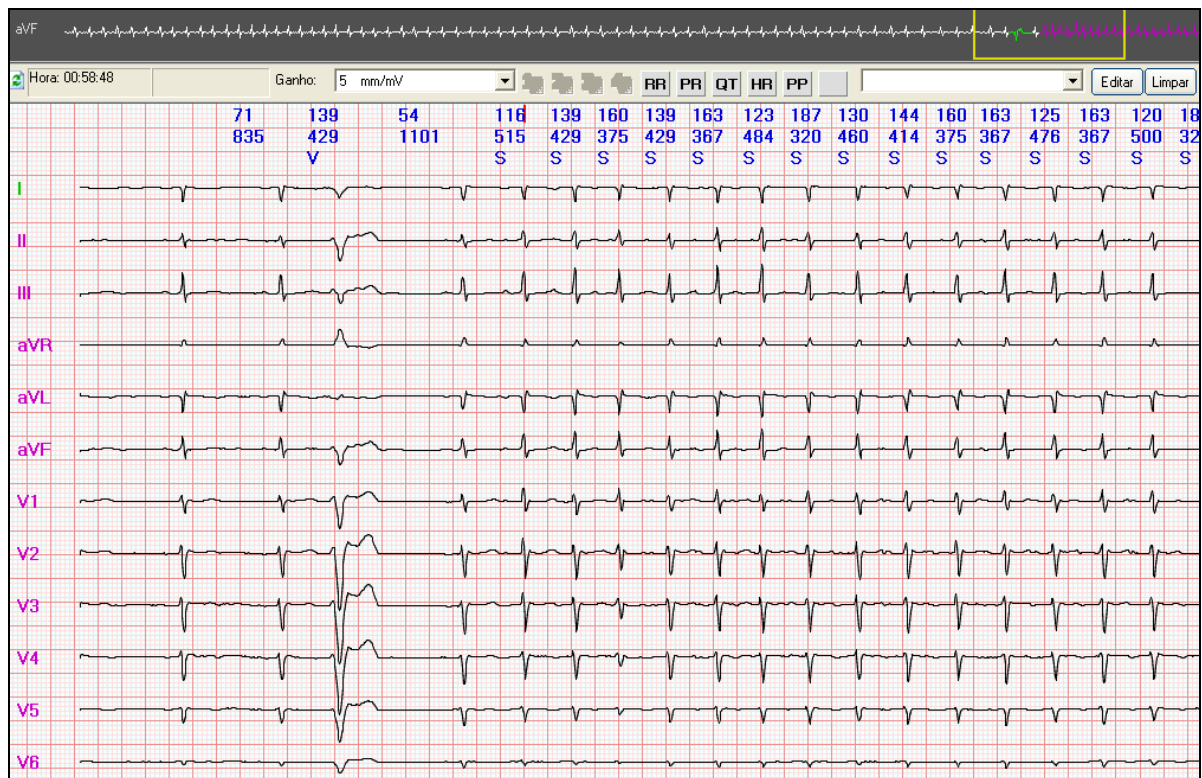


FIGURA 4 – Exemplo de documentação de episódio de EV pareadas obtida ao *Holter-24h*

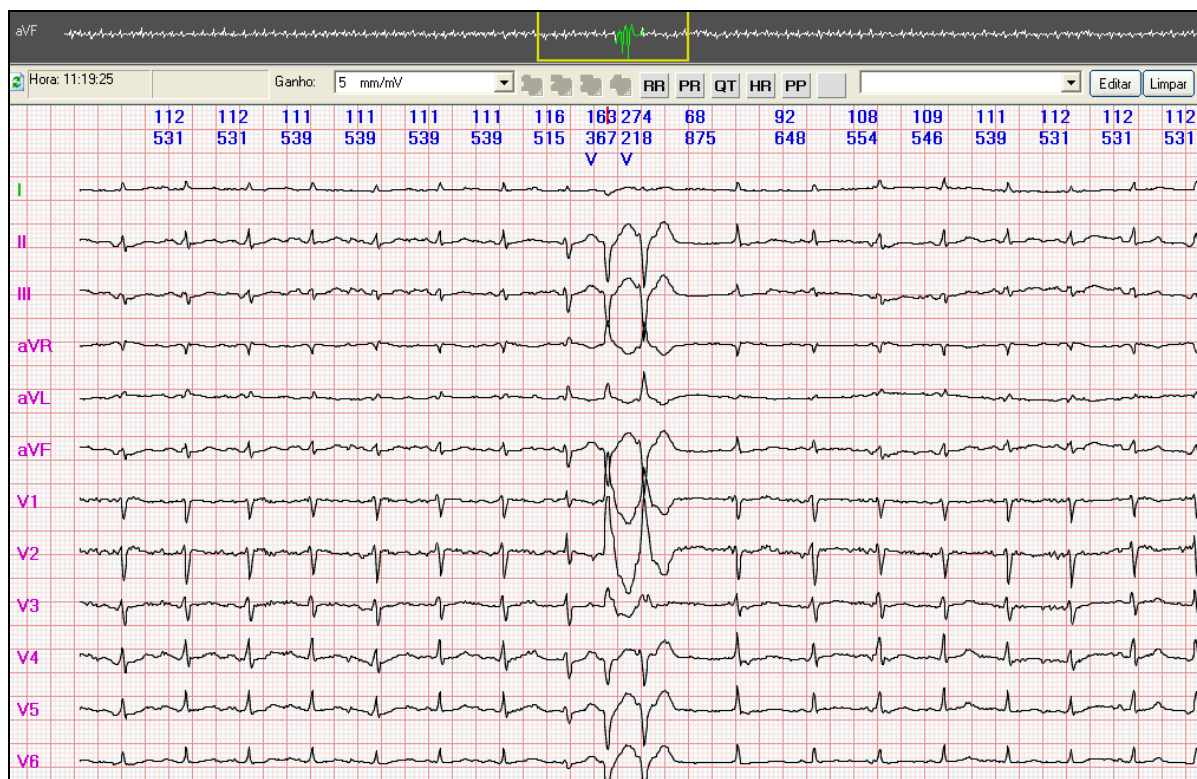
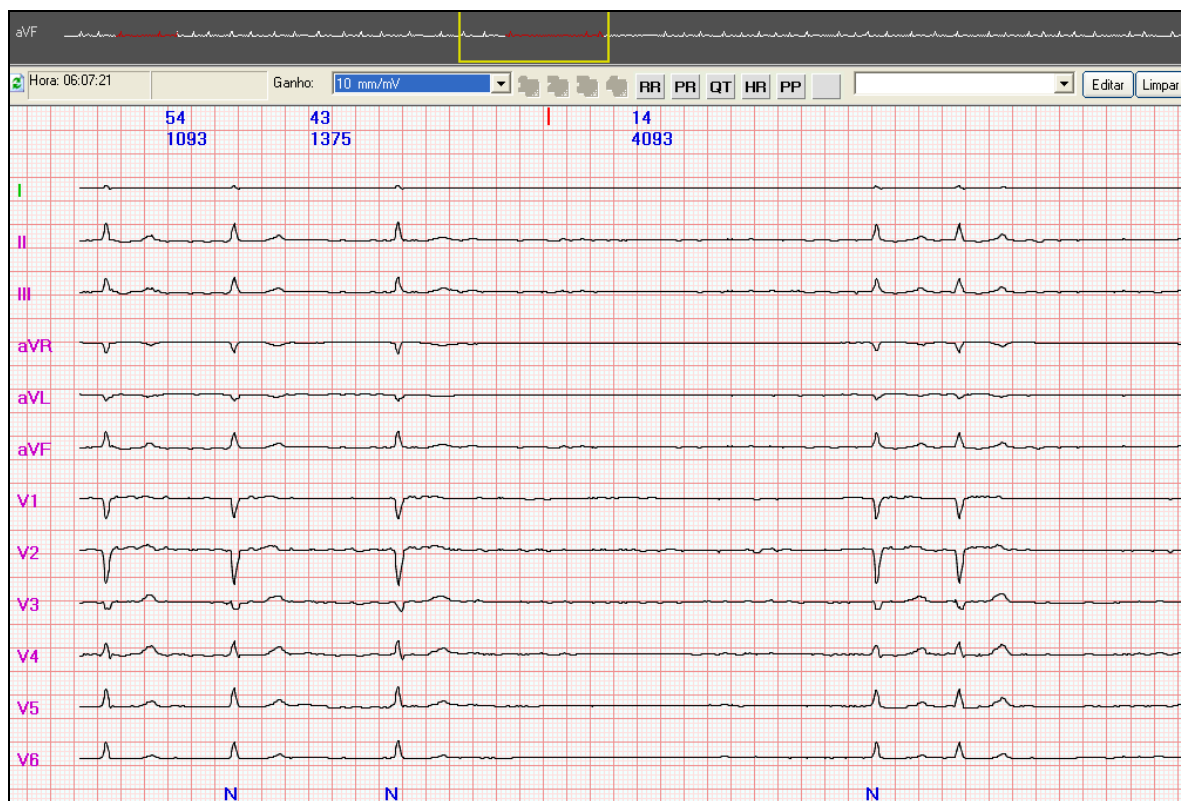


FIGURA 5 – Exemplo de documentação de episódio de pausa > 2,0s obtida ao *Holter-24h*



ANEXO C – FICHA CLÍNICA

FICHA CLÍNICA

NOME:			
RGHC:			
TEMPO DE DOENÇA:			
TELEFONES:			
Critérios para LES (ARA 1982):			
<input type="checkbox"/> Rash malar	<input type="checkbox"/> Anemia hemolítica		
<input type="checkbox"/> Úlceras orais	<input type="checkbox"/> Leucopenia		
<input type="checkbox"/> Rash discóide	<input type="checkbox"/> Linfopenia		
<input type="checkbox"/> Fotossensibilidade	<input type="checkbox"/> Plaquetopenia		
<input type="checkbox"/> Artrite	<input type="checkbox"/> LE +		
<input type="checkbox"/> Pleurite	<input type="checkbox"/> Anti-DNA +		
<input type="checkbox"/> Pericardite	<input type="checkbox"/> Anti-Sm +		
<input type="checkbox"/> Psicose	<input type="checkbox"/> VDRL falso +		
<input type="checkbox"/> Convulsões	<input type="checkbox"/> FAN +		
<input type="checkbox"/> Cilindrúria	<input type="checkbox"/> proteinúria		
⇒ Avaliação Inicial - data: 			
SLEDAI			
8 Pontos	4 Pontos	2 Pontos	1 Ponto
<input type="checkbox"/> Convulsão	<input type="checkbox"/> Artrite	<input type="checkbox"/> Rash malar novo	<input type="checkbox"/> Febre
<input type="checkbox"/> Psicose	<input type="checkbox"/> Miosite	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Plaquetopenia
<input type="checkbox"/> Sd. orgânica-cerebral	<input type="checkbox"/> Cilindrúria	<input type="checkbox"/> Úlceras mucosas	<input type="checkbox"/> Leucopenia
<input type="checkbox"/> Distúrbios visuais	<input type="checkbox"/> Hematúria	<input type="checkbox"/> Pleurite	
<input type="checkbox"/> Neuropatia de nn. Cranianos	<input type="checkbox"/> Proteinúria > 0,5 g/dia	<input type="checkbox"/> Pericardite	
<input type="checkbox"/> Cefaléia lúpica	<input type="checkbox"/> Piúria	<input type="checkbox"/> Complemento baixo	
<input type="checkbox"/> AVC		<input type="checkbox"/> Anti-DNA + (<i>Critidia</i>)	
<input type="checkbox"/> Vasculite			
TOTAL			

MEDICAMENTOS EM USO:	
-----------------------------	--

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> AZA <input type="checkbox"/> DFC <input type="checkbox"/> CICLOFOSFAMIDA <input type="checkbox"/> CICLOSPORINA <input type="checkbox"/> DAPSONA <input type="checkbox"/> HIDROXICLOROQUINA <input type="checkbox"/> CLORAMBUCIL <input type="checkbox"/> METHOTREXATE <input type="checkbox"/> TALIDOMIDA <input type="checkbox"/> MOFETIL <input type="checkbox"/> PREDNISONA <input type="checkbox"/> AINH <input type="checkbox"/> METILPREDNISOLONA <input type="checkbox"/> SULFASSALAZINA | |
|---|--|

DOSE CUMULATIVA DE CLOROQUINA:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TEMPO DE USO EM ANOS <input type="checkbox"/> DOSE POR DIA | |
|--|--|

MEDICAMENTOS COM POTENCIAL EFEITO CARDÍACO	
---	--

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> SERTRALINA <input type="checkbox"/> AMIODARONA <input type="checkbox"/> AMITRIPTILINA <input type="checkbox"/> AMPICILINA <input type="checkbox"/> AZITROMICINA <input type="checkbox"/> CETOCONAZOL <input type="checkbox"/> CIPROFLOXACINA <input type="checkbox"/> CLARITROMICINA <input type="checkbox"/> CLOMIPRAMINA <input type="checkbox"/> CLORPROMAZINA <input type="checkbox"/> DOMPERIDONA <input type="checkbox"/> ERITOR <input type="checkbox"/> FLUOXETINA <input type="checkbox"/> FOSCARNET <input type="checkbox"/> GATIFLOXACINA <input type="checkbox"/> HALOPERIDOL <input type="checkbox"/> IMIPRAMINA <input type="checkbox"/> ATRACONAZOL <input type="checkbox"/> LEVOFLOXACINA <input type="checkbox"/> LÍTIO <input type="checkbox"/> NARAMIG <input type="checkbox"/> NORTRIPTILINA <input type="checkbox"/> OSTREOTIDO <input type="checkbox"/> ONDANSETRONA <input type="checkbox"/> PAROXETINA <input type="checkbox"/> PROCAINAMIDA | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> QUINIDINA <input type="checkbox"/> RISPERIDONA <input type="checkbox"/> SALMETEROL <input type="checkbox"/> SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIM <input type="checkbox"/> TACROLIMUS <input type="checkbox"/> TAMOXIFEM <input type="checkbox"/> VENLAFAXINE <input type="checkbox"/> ZOMIG |
|--|---|

ANEXO D – GRÁFICOS

Gráfico 1 – Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de eventos arrítmicos sobre a idade

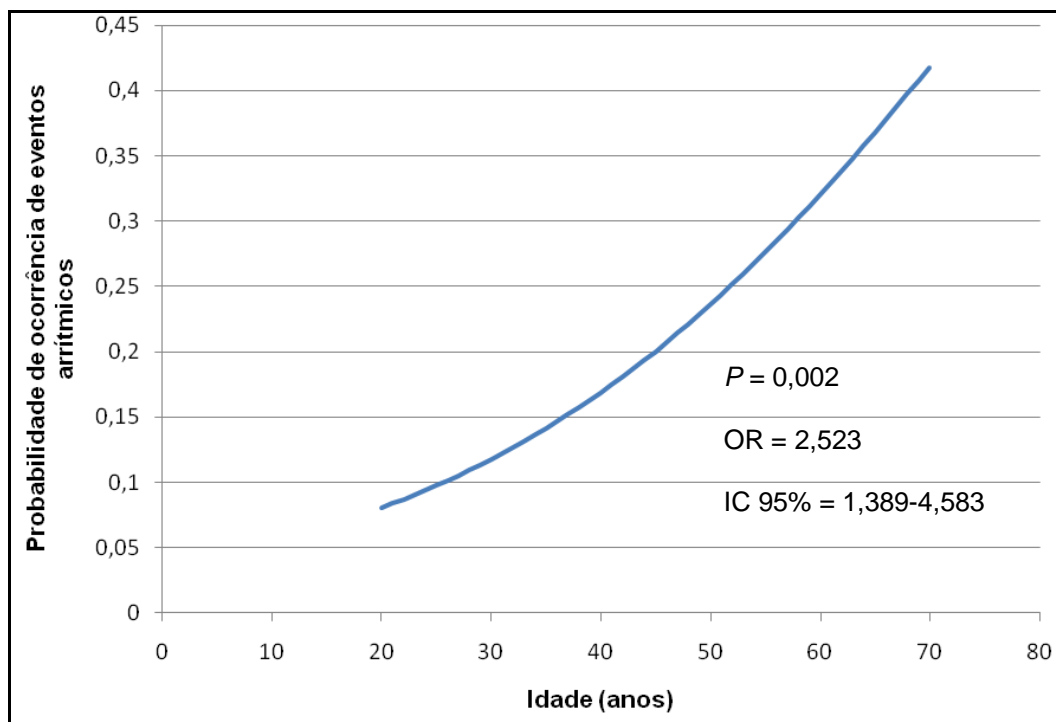


Gráfico 2 – Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de DCIV em relação à presença de anticorpo anti-cardiolipina, na presença ou ausência de anticorpo anti-DNA nativo

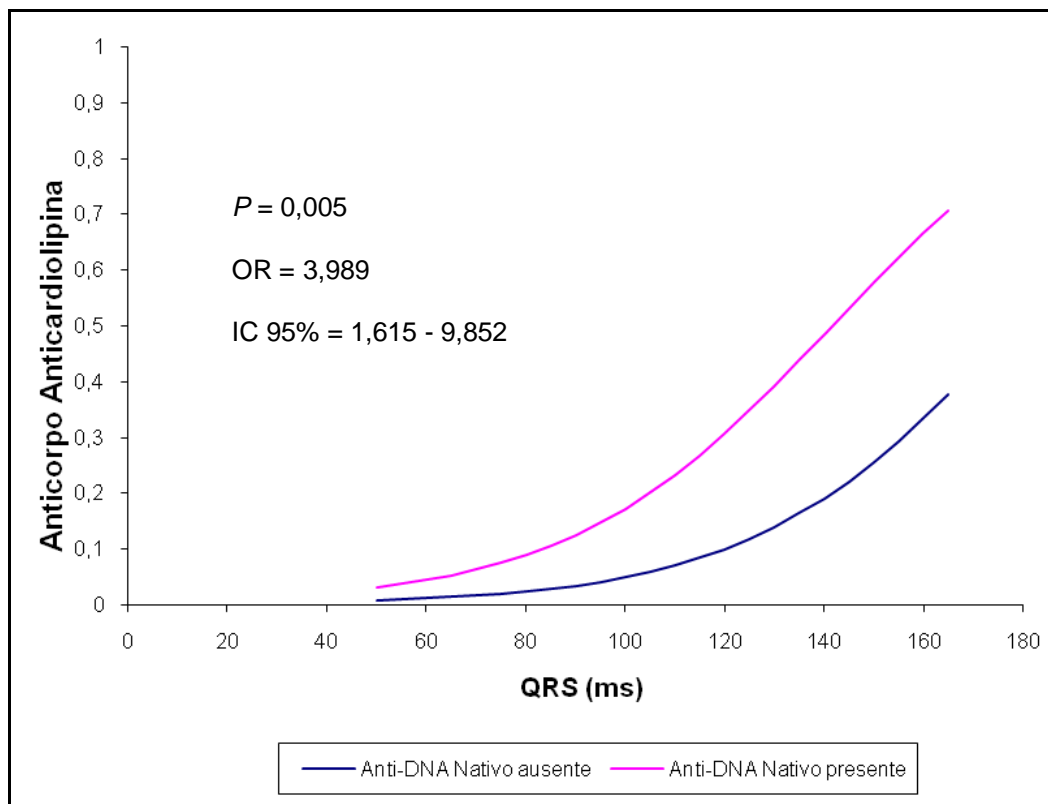


Gráfico 3 – Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de FC mínima < 50bpm sobre o título de C3

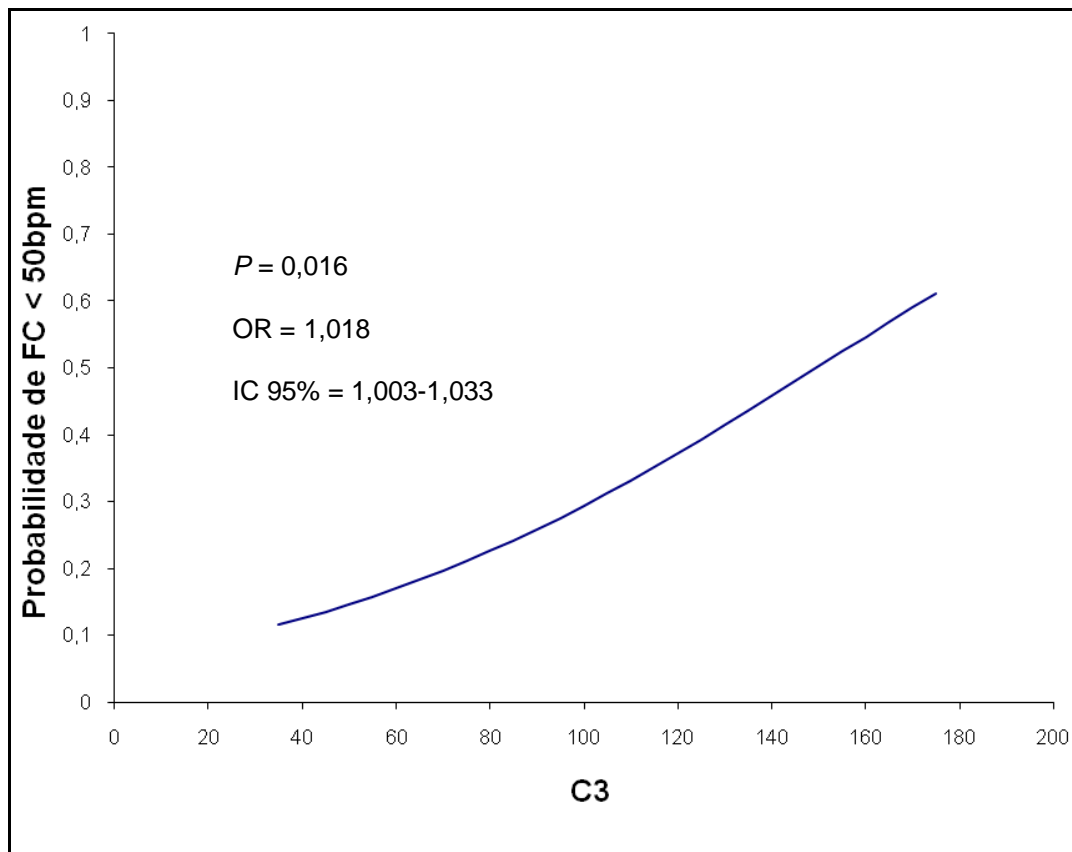


Gráfico 4 – Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de EV em relação à idade e à duração do QRS

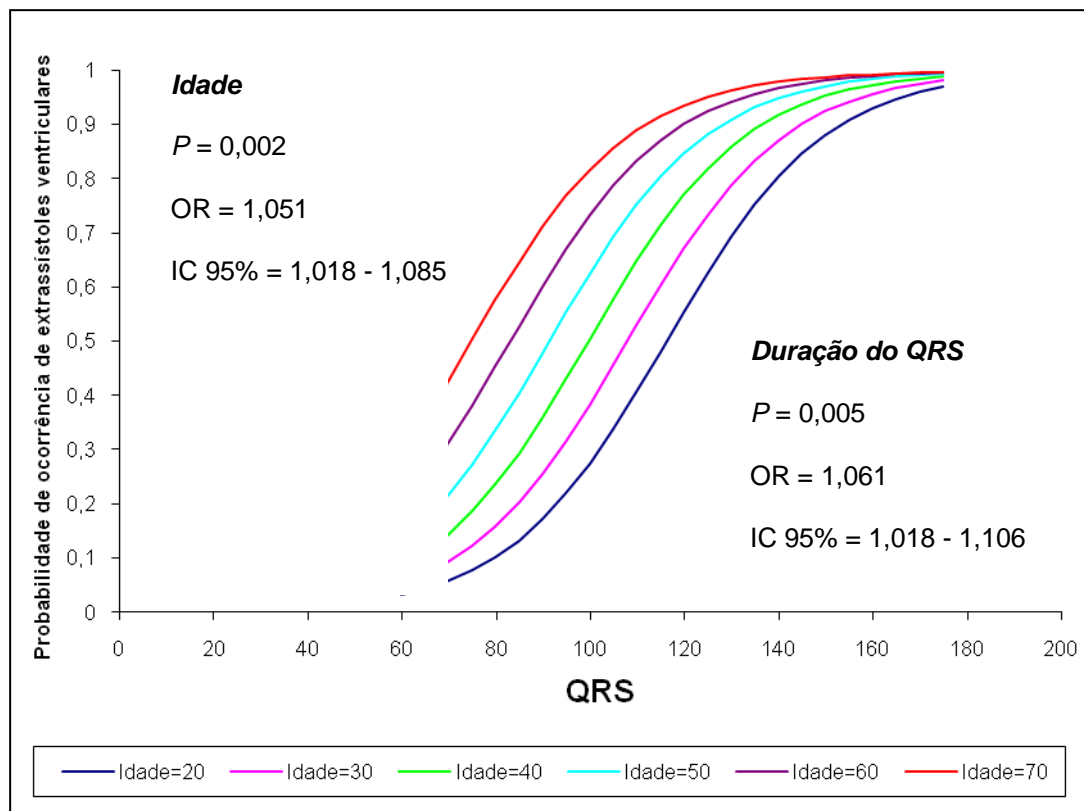
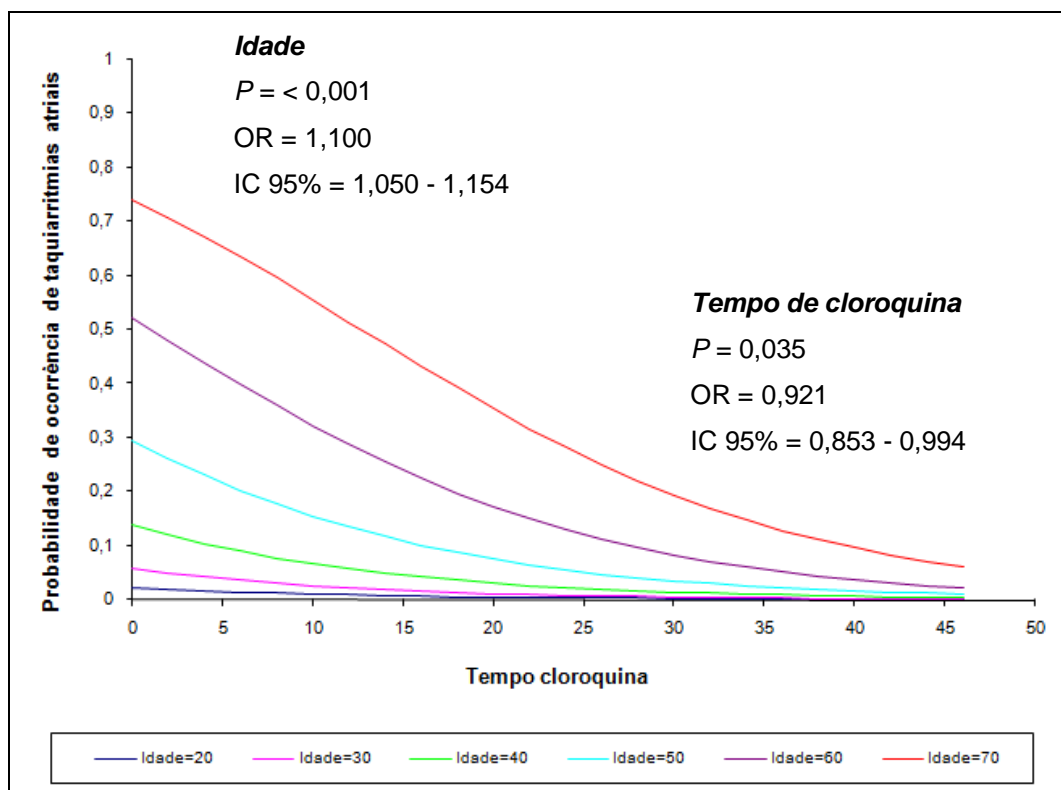


Gráfico 5 – Modelo de regressão logística de probabilidade de ocorrência de taquiarritmias atriais (TA/FA) em relação à idade e ao tempo de uso de cloroquina



ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 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 etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Prevalência de doença do sistema de condução cardíaco em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.**
- PESQUISADOR: Ricardo Alkmim Teixeira
 CARGO/FUNÇÃO: Doutorando INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 82995
 Unidade Clínica de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) – HC FMUSP.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO X RISCO BAIXO RISCO MAIOR
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 26 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

A pessoa que tem Lúpus pode ter uma doença na parte elétrica do coração que diminui os batimentos cardíacos. Parece que isso é raro, mas quando ocorre, a pessoa pode ter tontura, desmaio e às vezes corre risco de vida. Por isso, nós queremos fazer alguns exames para ver se você, que tem Lúpus, apresenta esse problema. Caso esteja tudo bem, faremos apenas consultas para acompanhamento. Estes exames são: *ELETROCARDIOGRAMA*; *HOLTER*, feito com um gravador que a pessoa leva para casa e fica 24 horas gravando o eletro do coração; *ECOCARDIOGRAMA*, que é como tirar fotografias do coração e, se ainda ficarmos com alguma dúvida, serão feitos mais 2 exames: *ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO*, que é um exame que se faz passando um fio por uma veia da virilha e que vai até o coração para testar se a parte elétrica está normal ou doente. Se essa parte elétrica estiver doente, será preciso fazer uma *BIÓPSIA*, que também se faz através de uma veia para retirar um pedacinho bem pequeno da parede de dentro do coração, para poder saber se esta alteração pode voltar ao normal ou não. Se não puder voltar ao normal, será necessário fazer uma cirurgia para colocar um *MARCAPASSO* que é um aparelho que serve para controlar as batidas do coração. Esta cirurgia é feita com anestesia local e, geralmente, a pessoa tem alta do hospital no dia seguinte. Nós não esperamos que o *ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO*, a *BIÓPSIA* e a cirurgia de *MARCAPASSO* causem problemas para o Sr(a)., mas um certo entopimento das veias ou um pequeno furo no coração podem acontecer. O risco de complicações relacionados a estes procedimentos (menor que 0,5%) é menor que deixar o coração sem tratamento. Caso o Sr(a). não queira realizar estes exames, o seu tratamento vai continuar sendo feito da mesma forma que vem sendo até hoje.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Ricardo Alkmim Teixeira
CRM 82995

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanna CCD, Ferreira GA, Telles RW. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB. Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento. 3ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008:364-85.
2. Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1292-1294.
3. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.
4. Mason LJ, Isenberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP, et al., eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, England: Oxford University Press, 2005:809-29.
5. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 May;31(2):329-54, vii-viii.
6. D'Cruz D, Khamashta M, Hughes GRV. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2001;645.
7. Avrameas S. Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton.' *Immunol Today* 1991;12:154-9.
8. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-30.
9. Isenberg DA, Shoenfeld Y, Walport M, et al. Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes in the serum of systemic lupus erythematosus patients and of their relatives. *Arthritis Rheum* 1985; 28:999-1007.
10. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1967;126:607-24.
11. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
12. Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor-alpha in murine autoimmune 'lupus' nephritis. *Nature* 1988;331:356-8.
13. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
14. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP, Re-nauld JC. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus* 1995;4:393-5.

-
15. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1790-800.
 16. Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res Ther* 2003;5:68-75.
 17. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum* 2003;48:3475-86.
 18. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100:3019-26.
 19. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:229-56.
 20. Ardoin SP, Pisetsky DS. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):218. Epub 2008 Oct 10.
 21. Rubin R. Drug induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:885-916.
 22. Orteu CH, Sontheimer RD, Dutz JP. The pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001 Jun;17(3):95-113.
 23. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006;45:iv8–iv13.
 24. Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Krzysztof W, Strzondala M. Cardiovascular system changes in patients with systemic lupus erythematosus. *Med Sci Monit* 1999;5(5):920-24.
 25. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P et al. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:683–6.
 26. Logar D, Kveder T, Rozman B et al. Possible association between anti Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990;49:627–9.
 27. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999;18:238–40.
 28. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990 Aug;49(8):627-9.
 29. Hsu HB, Kao CH. Usefulness of technetium-99m tetrofosmin SPECT to detect abnormal myocardial perfusion in systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22(6):495.

-
30. Galindo M, Chung L, Crockett SD, Chakravarty EF. Coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005 Nov;1(1):55-9; quiz 60.
 31. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:126-41.
 32. Hejtmancik MR, Wright JC, Quint R, Jennings FL. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1964;68:119-30.
 33. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50:85-95.
 34. James TN, Rupe CE, Monto RW. Pathology of cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1965;63:402-10.
 35. Fonseca E, Crespo M, Sobrino JA. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:129-31.
 36. Bharati S, De la Fuente DJ, Kallen RJ, Freij Y, Lev M. Conduction system in systemic lupus erythematosus with atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1975;35:299-304.
 37. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, Costa A, Maggio R, Garcia-Gonzalez E, Bisogno S, Morozzi G, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol*. 2007 15;100(6):1029-34.
 38. Lazzerini PE, Acampa M, Guideri F, Capecchi PL, Campanella V, Morozzi G, Galeazzi M, Marcolongo R, Laghi-Pasini F. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1248-52.
 39. Maier WP, Ramirez HE, Miller SB. Complete heart block as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1987;147:170-1.
 40. Gomez-Barrado JJ, Garcia-Rubira JC, Polo Ostariz MA, Turegano Albarran S. Complete atrioventricular block in a woman with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol* 2002; 82:289-92.
 41. Liautaud S, Khan AJ, Nalamasu SR, Tan IJ, Onwuanyi AE. Variable atrioventricular block in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2005;24:162-5.
 42. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, Hochberg MC, Guarnieri T, Provost TT. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1989;32(9):1170-4.
 43. Cardoso CRL, Sales MAO, Papi JAS, Salles GF. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005;14:846-852.
 44. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, Peck AB, Humphreys-Beher MG. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2297-306.

-
45. Paradiso M, Gabrielli F, Masala C, Coppotelli L, Di Franco M, Paoletti V, Musca A, Mammarella A. Evaluation of myocardial involvement in systemic lupus erythematosus by signal-averaged electrocardiography and echocardiography. *Acta Cardiol.* 2001 Dec;56(6):381-6.
 46. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Ghillani P, Lechat P, Funck-Brentano C, Piette JC. Corrected QT interval in anti-SSA-positive adults with connective tissue disease: comment on the article by Lazzarini et al. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):676-7; author reply 677-8.
 47. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol.* 2001 Feb;28(2):366-9.
 48. Yavuz B, Atalar E, Karadag O, Tulumen E, Ozer N, Akdogan A, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M, Ozmen F. QT dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):376-9.
 49. Kong TQ, Kellum RE, Haserick JR. Clinical Diagnosis of Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus A Correlation of Clinical and Autopsy Findings in Thirty Patients. *Circulation* 1962;26:7-11.
 50. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Alarcon-Segovia D. The contribution of resting heart rate and routine blood tests to the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;21:1845-8.
 51. Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, Simeunovic DS, Ristic GG. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2006;45:iv39–iv42.
 52. Maisch B, Ristic AD. Immunological basis of the cardiac conduction and rhythm disorders. *Eur Heart J* 2001;22:813–24.
 53. Duke C, Stuart G, Simpson JM. Ventricular tachycardia secondary to prolongation of the QT interval in a fetus with autoimmune mediated congenital complete heart block. *Cardiol Young* 2005;15:319–21.
 54. Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1049-53.
 55. Meinão IM, Sato EI, Andrade LEC, Fenaz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5 : 237-41
 56. Tracy JW, Webster Jr LT. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 965-85.
 57. Teixeira RA, Filho MM, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SAD. Cardiac damage from chronic use of chloroquine. A case report and review of the literature. *Arg Bras Cardiol* 2002; 79 : 85-8.

-
58. Siqueira-Batista R, Ramos Junior AN, Pessanha BS, Sforza-de Almeida MP, Potsch DF. Chloroquine and cardiac arrhythmia: case report. *East Afr Med J* 1998; 75: 117-9.
 59. Naqvi TZ, Luthringer D, Marchevsky A, Saouf R, Gul K, Buchbinder NA. Chloroquine-induced cardiomyopathy-echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Apr;18(4):383-7.
 60. Jurik AG, Møller P. Atrioventricular conduction time in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1985;5(5):205-7.
 61. Reffelmann T, Naami A, Spuentrup E, Kühl HP. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of a patient with chloroquine-induced cardiomyopathy confirmed by endomyocardial biopsy. *Circulation*. 2006 Aug 22;114(8):e357-8.
 62. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004;43:7-12.
 63. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Sc JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25 (11): 1271-7.
 64. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35 (6): 630-40.
 65. Kurata N, Tan EM. Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum*. 1976; 19 (3): 574-80.
 66. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum*. 1980; 23 (6): 617-25.
 67. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis*. 1987;46 (1): 1-6.
 68. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113(6):876-90.
 69. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, Lense L, Wachspress J. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77(3):607-12.
 70. Rhodus NL, Little JW, Johnson DK. Electrocardiographic examination of dental patients with systemic lupus erythematosus. *Spec Care Dentist*. 1990;10(2):46-50.
 71. Godeau P, Guillevin L, Fechner J, Bletry O, Herremans G. Disorders of conduction in lupus erythematosus : frequency and incidence in a group of 112 patients. *Ann Med Interne (Paris)*. 1981;132(4):234-40.
 72. Xie SK, Feng SF, Fu H. Long term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol*. 1998 Jun;25(6):367-73.

-
73. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Adult heart block is associated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;34(5):383-6.
 74. Giunta A, Picillo U, Maione S, Migliaresi S, Valentini G, Arnese M, Losardo L, Marone G, Tirri G, Condorelli M. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol*. 1993;48(2):183-97.
 75. Petri M, Watson R, Winkelson JA, MacLean RH. Clinical expression of systemic lupus erythematosus in patients with C4A deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(4):236-44.
 76. Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wranicz JK. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus*. 2006;15(8):521-5.
 77. Cooper RG, Magwere T. Chloroquine: novel uses & manifestations. *Indian J Med Res*. 2008 Apr;127(4):305-16.

Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas ao ECG-12d

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
APR	M	25	51	112	148	96	409	
AMD	F	31	64	130	196	106	423	
AS	F	48	69	136	162	98	467	58
AMS	F	35	80	108	146	82	432	
AMS	F	33	124	91	112	68	421	
ABG	F	42	54	100	140	92	405	
AAST	F	34	68	108	134	88	422	
AMS	F	45	56	110	140	90	442	35
AS	M	39	76	112	148	96	435	
ASS	F	48	67	130	208	98	454	25
AF	F	22	63	102	130	100	476	31
ASP	M	29	66	110	158	92	400	
AVS	F	36	70	120	148	100	463	41
AFO	M	43	71	114	138	96	436	
ARS	F	25	68	108	176	92	430	
ALAS	F	43	62	112	160	94	413	
APCP	F	22	74	106	132	100	447	96
APS	F	25	70	118	162	100	446	43
APR	F	23	71	112	142	86	420	
ARC	F	42	61	124	236	96	410	
ABO	F	28	72	110	144	88	436	
AJS	F	26	81	104	144	88	458	49
AFS	F	26	70	88	114	90	425	
AMSC	F	61	53	104	162	88	440	
ABR	F	57	88	112	150	88	461	12
AO	F	45	64	110	134	92	435	
AJM	F	54	56	108	156	94	411	
ARLD	F	40	68	112	148	88	470	51
APS	F	39	77	106	146	100	463	50
AAR	F	33	55	84	108	90	449	46
ASC	F	25	57	98	122	86	422	
ALM	F	23	88	100	150	86	453	39
ALM	F	41	66	118	168	92	424	
BHFO	F	21	76	100	180	69	432	
CPO	F	23	75	100	142	104	462	49
CRS	F	22	88	114	140	86	426	
CDB	M	54	74	90	124	100	443	42
AEDT	M	33	87	116	144	90	446	51
CLM	F	36	75	116	162	96	443	38
CPS	F	34	65	98	142	94	440	
CMR	F	50	101	94	132	92	484	78
CCS	F	57	72	88	164	88	426	
CFA	F	40	61	110	158	92	492	20

Continua

Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas ao ECG-12d - Continuação

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
CAS	F	33	58	102	178	94	403	
CCL	F	58	80	112	144	92	457	51
CSS	F	27	72	112	140	94	443	59
CNL	F	25	65	98	134	100	423	
CFF	F	37	80	106	144	102	414	
DDS	F	25	48	106	134	102	373	
DB	F	60	66	102	190	96	444	43
DO	M	30	53	102	134	94	377	
DAP	F	26	71	98	146	86	442	33
DRS	F	29	62	110	150	92	417	
DNM	F	30	58	100	154	84	409	
DSM	F	47	62	114	152	98	456	39
DEGP	F	52	76	114	148	82	442	108
DASA	F	56	66	124	166	104	462	48
DEM	M	21	71	92	118	90	422	
DASA	F	42	101	100	124	96	452	16
DTOS	M	33	85	102	128	86	436	
DCS	F	26	56	118	174	106	404	
EFO	F	22	68	90	132	84	441	58
EAA	M	34	66	126	174	94	435	
EMMS	F	38	61	104	158	86	434	
ESM	F	48	67	128	178	100	455	47
ESC	F	51	76	110	144	86	450	16
EEFB	F	29	70	94	134	82	417	
EMMS	F	44	61	120	162	88	465	64
EMUD	F	44	75	112	154	96	456	38
EPM	F	53	53	132	162	94	446	60
ED	M	29	64	126	172	112	425	
EFR	M	28	73	100	154	100	425	
EAS	F	20	98	100	130	90	458	36
ECO	F	31	77	106	148	98	464	61
ECCS	F	31	56	82	106	80	413	
ECS	F	25	72	110	140	94	451	53
ECS	F	25	74	100	136	100	423	
EGND	F	28	77	112	142	94	436	
ERRS	F	26	63	96	134	92	414	
ERS	F	37	63	114	144	90	392	
EAL	F	25	70	118	158	94	444	39
ESA	F	43	73	96	144	84	388	
EPF	F	62	68	118	160	100	461	64
ERV	F	40	65	112	166	92	446	46
EAO	F	40	64	106	150	94	450	33

Continua

**Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas
ao ECG-12d - Continuação**

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
EVSS	F	33	76	106	142	94	442	56
EMVG	F	40	60	104	128	96	485	64
ERC	F	40	63	108	144	88	420	
ERS	F	24	60	102	176	92	403	
ESO	F	26	80	104	146	90	448	26
EFS	F	61	66	102	134	86	484	59
EES	F	46	74	114	170	84	448	25
ERS	F	58	61	110	140	92	449	24
ERS	F	21	64	108	172	100	454	71
EMS	F	55	74	110	134	104	458	22
ELC	F	64	58	112	182	94	441	26
EFB	F	46	93	122	160	110	469	17
EDS	F	68	67	104	160	92	416	
ENS	F	30	67	124	168	90	410	
EJM	F	69	72	118	154	102	447	57
EMCS	F	56	73	100	168	85	441	98
ES	M	73	65	114	172	142	473	56
FGS	F	23	90	104	140	84	440	
FPCP	F	30	65	102	160	92	423	
FTV	F	27	64	104	170	116	415	
FAC	F	48	56	106	132	80	452	27
FFJ	F	41	78	104	140	96	448	73
FMM	F	26	81	104	132	92	410	
FAN	F	61	69	96	150	82	424	
FAC	F	48	97	96	120	104	477	48
FAS	F	37	63	114	152	88	420	
FCS	F	44	66	112	148	94	456	99
FMA	F	53	60	120	152	96	477	66
GCCL	F	36	61	110	142	80	429	
GSFA	F	48	52	132	164	110	435	
GPS	F	31	88	136	172	94	459	27
HTUM	F	47	72	96	130	88	437	
HGRM	F	44	58	92	138	84	475	45
IAFC	F	37	93	132	178	104	480	90
IGS	F	28	78	94	122	78	422	
ILO	F	43	53	98	122	84	397	
IMR	F	58	63	100	128	84	416	
ISL	F	69	60	112	160	114	438	
IML	F	44	64	112	136	92	438	
IRG	F	35	70	106	146	92	482	54
IOB	F	92	89	118	148	102	467	93
ICS	F	47	80	104	136	106	454	46

Continua

**Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas
ao ECG-12d - Continuação**

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
ILS	M	32	62	100	130	88	408	
IFS	F	45	77	124	152	112	474	45
IP	F	32	68	112	180	82	422	
IFM	F	57	87	124	166	98	514	
IFG	F	40	84	96	126	90	454	64
JAL	M	41	97	100	124	90	462	49
JAS	M	66	74	116	172	136	449	59
JCF	F	51	58	126	190	104	446	73
JACM	F	27	72	98	140	94	423	
JAOC	F	53	64	116	212	94	417	
JSN	M	56	60	88	148	99	412	
JCS	F	37	92	100	152	92	469	50
JDSF	F	39	103	74	128	80	445	95
JASB	M	33	69	110	156	108	426	
JCPO	M	53	62	122	204	128	478	51
JPS	F	30	70	100	128	88	409	
JCS	F	25	77	112	146	90	459	39
JMS	F	40	89	94	132	96	463	44
JBC	F	39	68	100	122	86	436	
JMR	F	48	70	106	132	86	490	50
KSR	F	25	55	96	132	98	418	
KBRM	F	26	71	80	144	80	461	82
KAPV	F	34	65	96	124	108	448	40
KMC	F	30	57	108	142	98	431	
KST	F	23	73	104	138	100	448	29
KCFP	F	29	70	114	166	90	441	91
LSAN	F	38	81	108	174	86	434	
LAL	F	28	93	104	132	84	469	40
LGA	F	51	60	92	116	96	434	
LRCC	F	50	57	92	138	90	446	51
LAJ	F	43	79	112	144	90	442	74
LSS	F	25	76	108	134	94	425	
LCD	F	47	65	116	146	84	478	33
LSS	F	43	55	126	190	88	432	
LPS	F	61	52	110	150	86	423	
LGVR	F	43	69	106	152	80	456	43
LRA	F	43	74	90	116	86	439	
LSM	F	22	66	106	144	86	451	40
LRS	F	19	63	130	194	110	446	33
LOS	F	30	71	96	132	92	426	
LSC	F	24	81	108	150	80	422	
LCA	M	53	54	124	178	96	418	

Continua

Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas ao ECG-12d - Continuação

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
LGSP	F	55	56	98	122	84	489	68
MCM	F	46	56	118	172	92	447	20
MMA	F	67	78	110	152	122	488	39
MAM	F	22	69	100	176	106	471	58
MCFL	F	30	68	76	100	96	431	
MJP	M	38	88	110	166	102	454	58
MALC	F	43	62	100	160	96	495	55
MAP	F	59	74	94	150	118	501	
MAPV	F	42	58	126	160	90	458	47
MABF	F	55	74	114	154	92	469	40
MAO	F	43	67	120	158	94	430	
MAS	F	46	82	102	160	84	407	
MAS	F	39	66	112	140	84	417	
MAP	F	52	64	122	168	106	432	
MAS	F	37	81	126	170	100	470	56
MASS	F	46	64	94	154	94	430	
MCS	F	54	91	132	164	91	443	87
MCGAS	F	41	69	114	154	80	400	
MPR	F	52	53	102	140	92	402	
MDRO	F	52	76	110	132	96	419	
MDCS	F	48	55	116	156	98	441	56
MGBC	F	50	81	118	148	88	510	
MGF	F	53	75	98	122	104	473	52
MFRN	F	32	78	112	144	90	418	
MFSP	F	48	65	110	154	110	457	33
MLA	F	63	49	128	178	88	424	
MLB	F	65	80	122	156	102	466	37
MLS	F	56	70	106	132	90	427	
MLMP	F	64	72	114	224	102	456	68
MCB	F	62	81	106	178	114	493	49
MEVP	F	47	60	112	150	96	443	58
MHA	F	60	84	102	152	92	446	76
MHDC	F	58	83	108	136	160	518	
MIM	F	48	94	94	120	86	472	33
MJLA	F	61	76	112	136	84	452	47
MKS	F	22	89	100	134	76	398	
MLAN	F	50	55	122	200	88	416	
MLSR	F	46	66	108	166	86	417	
MLSA	F	40	69	94	132	86	403	
MLVC	F	40	58	116	152	96	429	
MLPN	F	45	73	92	136	82	467	60
MNMB	F	41	77	98	128	90	458	52

Continua

**Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas
ao ECG-12d – Continuação**

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
MPF	F	58	61	106	130	88	478	41
MRCL	F	44	56	116	136	100	409	
MRJM	F	32	80	98	148	84	441	97
MRC	F	46	79	102	132	88	442	55
MRR	F	41	53	96	120	82	444	43
MSA	F	30	60	114	174	82	423	
MZO	F	61	66	112	140	76	444	67
MAON	F	44	70	114	154	92	451	100
MGA	F	23	65	108	132	104	435	
MGS	F	53	72	112	140	86	445	59
MFS	F	45	48	116	186	92	450	70
MIS	F	37	80	102	150	100	451	32
MIS	F	38	73	108	148	102	456	49
MPD	F	70	71	116	166	96	488	42
MTS	F	40	64	108	154	100	458	29
MB	F	39	60	122	152	98	450	42
MJS	F	31	88	90	138	86	448	39
MO	F	47	71	122	168	98	465	79
MSF	F	37	76	116	154	90	440	
MPL	M	41	81	108	154	88	431	
MJSP	F	42	59	146	194	120	421	
MPMN	F	43	57	110	148	98	431	
MSR	F	22	71	100	140	84	416	
MASS	F	32	96	104	142	92	450	61
MEMP	F	38	65	98	154	84	436	
MRFS	F	25	66	90	114	92	420	
NAG	F	60	68	116	142	94	453	55
NCG	F	53	58	104	158	90	434	
NAF	F	44	62	112	138	92	492	47
NMB	F	54	92	104	140	86	437	
NR	F	35	66	100	140	84	446	57
NFC	F	51	58	108	146	86	428	
NRJ	F	42	78	128	186	168	516	
NRSC	F	37	75	116	162	96	438	
NCN	F	40	85	110	166	106	446	74
NPSH	F	59	78	114	148	96	514	
NCSP	F	34	86	98	130	100	455	63
OSPD	F	52	57	116	144	100	419	
OVP	F	43	61	110	150	92	415	
PPS	F	36	77	108	158	90	505	
PCS	F	32	71	108	140	88	444	33
PCP	F	34	77	110	142	84	447	52

Continua

**Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas
ao ECG-12d - Continuação**

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
PE	F	30	67	104	142	86	424	
PGB	F	30	69	104	136	104	504	
PLG	F	30	96	94	126	114	469	86
PRM	M	47	64	110	136	104	426	
PAFL	F	23	81	92	136	82	431	
RAV	F	56	64	116	150	146	508	
RCB	F	37	68	100	160	69	430	
RLS	M	40	63	104	174	102	421	
RCGT	F	48	54	98	146	84	449	27
RMFA	F	47	63	112	140	104	422	
RCS	M	36	63	106	132	96	406	
RDC	M	37	78	96	142	84	435	
RMLC	F	43	61	92	110	96	420	
RAS	F	33	45	94	154	98	424	
RAS	F	43	72	108	162	92	461	35
RAC	F	40	63	116	140	86	444	41
RPS	F	33	73	104	128	84	450	33
RDF	F	48	77	104	156	74	431	
RFS	F	33	72	118	146	92	430	
RCS	F	28	90	114	152	90	483	44
RM	F	38	63	124	150	88	477	89
RSSF	F	29	70	112	150	90	445	44
RCS	F	21	69	116	142	104	451	49
RSS	F	38	81	98	136	86	451	47
RPS	F	36	63	106	162	90	412	
RD	F	63	61	108	146	102	431	
SR	F	21	82	106	144	98	431	
SCF	F	26	61	104	142	88	399	
SHCS	F	40	53	114	166	98	427	
SOS	F	47	67	98	128	94	471	72
SRN	F	41	75	110	138	100	447	63
SLS	F	59	65	114	150	88	413	
SNM	F	56	70	116	158	92	462	56
SM	F	34	88	102	124	92	418	
SHH	F	59	81	116	174	86	434	
SHP	F	25	67	102	128	104	459	34
SDL	F	26	73	110	146	108	453	84
SCBA	F	33	71	112	180	96	418	
SBV	F	30	72	110	142	96	435	
SC	F	39	66	102	128	102	425	
SMS	F	23	101	104	130	90	459	97
SANA	F	50	66	120	156	114	428	

Continua

**Apêndice I – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas
ao ECG-12d - Conclusão**

Paciente	Gênero	Idade (anos)	FC (bpm)	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QTc (ms)	QTd (ms)
SASSM	F	40	92	96	142	78	454	55
SLS	F	40	67	98	150	94	460	32
SGST	F	40	69	100	156	90	504	
SA	F	51	71	96	118	98	465	63
TRO	M	27	64	102	126	112	434	
TD	F	23	81	102	128	80	475	72
TMM	F	27	64	104	134	86	433	
TCO	F	49	67	106	160	86	445	66
TPB	F	59	82	72	138	78	424	
TCE	F	27	86	98	116	92	487	31
TSP	F	64	71	90	128	160	474	58
UTC	F	63	79	102	130	96	497	42
VSCS	F	32	76	108	136	84	419	
VAM	F	26	52	110	172	92	400	
VFS	F	21	69	108	142	94	433	
VSN	F	23	96	76	96	84	439	
VPS	F	48	62	112	168	92	416	
VLO	F	37	73	108	140	78	450	55
VLMS	F	54	78	122	156	96	462	98
VSM	F	35	54	96	122	82	442	21
VPR	F	42	69	60	124	68	450	74
WSF	F	51	53	112	140	96	434	
WRS	F	27	78	108	164	92	459	34
WCP	M	39	75	108	144	94	435	
WST	M	36	74	114	148	90	464	67
ZOR	F	32	75	94	174	88	405	

Apêndice II – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas ao *Holter*-24h

Paciente	FC Mínima (bpm)	FC Média (bpm)	FC Máxima (bpm)	Total ESV	ESV pares	TSVNS	TSVS	Total EV	EV paredas	TVNS	TVS	Pausas >2,0s
AMD	76	88	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AS	43	68	118	0	0	0	0	5835	0	0	0	0
AMS	57	77	117	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AMS	49	70	102	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ASS	36	100	138	0	0	0	0	0	0	0	0	2
ASP	42	76	132	79	0	2	0	0	0	0	0	0
AFO	39	69	130	24	1	0	0	41	0	0	0	0
APCP	48	78	157	2	0	0	0	0	0	0	0	0
APS	57	88	150	4	0	0	0	1	0	0	0	0
ARC	46	87	163	0	0	0	0	3	0	0	0	0
AMSC	48	72	94	3	0	0	0	0	0	0	0	0
AO	51	68	107	15	0	2	0	7	0	0	0	0
ALM	48	91	127	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CDB	43	71	153	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPS	52	80	129	2	0	0	0	13	0	0	0	0
CFA	55	70	101	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CRFR	51	75	134	2	0	0	0	205	1	0	0	0
CAS	55	81	148	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CSS	46	83	144	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CNL	56	84	142	6	2	0	0	0	0	0	0	0
DDS	47	72	155	0	0	0	0	1	0	0	0	0
DRS	56	79	142	4	0	0	0	0	0	0	0	0
DSM	46	70	125	39	1	1	0	0	0	0	0	0
DEGP	51	82	140	63	2	0	0	0	0	0	0	0
DCS	47	74	129	1	0	0	0	0	0	0	0	0
EFO	54	86	162	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EMMS	59	76	106	1	0	0	0	0	0	0	0	0
EMUD	54	86	161	0	0	0	0	1	0	0	0	0
EPM	55	69	118	536	0	0	0	0	0	0	0	0
EAS	67	89	136	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ECO	56	86	163	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ECCS	54	88	171	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ECS	53	80	129	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ERRS	45	82	168	105	0	3	0	1	0	0	0	0
EAO	57	89	194	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EVSS	63	90	150	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ERC	47	75	139	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ESO	50	88	154	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EES	40	88	145	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ERS	50	71	122	161	1	1	0	0	0	0	0	0
EMS	47	74	137	53	1	3	0	0	0	0	0	0
EDS	52	73	116	40	0	0	0	0	0	0	0	0
ENS	53	79	146	2	0	0	0	0	0	0	0	0
EMCS	62	87	137	19	1	2	0	2	0	0	0	0
ES	55	78	140	13	0	0	0	19	0	2	0	0
FGS	66	87	132	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Continua

Apêndice II – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas ao *Holter*-24h
Continuação

Paciente	FC Mínima (bpm)	FC Média (bpm)	FC Máxima (bpm)	Total ESV	ESV pares	TSVNS	TSVS	Total EV	EV paredas	TVNS	TVS	Pausas >2,0s
FTV	67	90	136	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FAC	48	68	121	22	0	0	0	69	0	0	0	0
FFJ	57	83	173	10	0	0	0	2	0	0	0	0
FMA	50	71	114	9	0	1	0	0	0	0	0	0
HTUM	60	80	139	4	0	0	0	0	0	0	0	0
HGRM	52	76	132	2	0	0	0	0	0	0	0	0
ILO	48	68	95	1	0	0	0	0	0	0	0	0
IML	51	70	107	8	0	0	0	97	0	0	0	0
IRG	49	70	114	18	1	0	0	10	0	0	0	0
IOB	51	70	107	50	1	1	0	9	0	0	0	0
IP	60	84	144	1	0	0	0	0	0	0	0	0
IFM	66	106	144	0	0	0	0	9	0	0	0	0
IFG	53	83	151	15	0	0	0	2	1	0	0	0
JAS	43	78	119	39479	4085	889	0	46	1	1	0	0
JCF	52	78	133	93	0	8	0	5	0	0	0	0
JAOC	39	68	116	7	0	0	0	6	0	0	0	0
JDSF	57	91	148	235	0	0	0	6	0	0	0	0
JASB	38	70	134	0	0	0	0	0	0	0	0	1
JCPO	53	81	157	0	0	0	0	1190	8	0	0	0
JCS	57	88	172	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JMS	49	77	123	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JMR	71	93	142	1	0	0	0	0	0	0	0	0
KSR	51	81	194	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KST	50	85	165	0	0	0	0	399	0	0	0	0
LSAN	63	83	130	1	0	0	0	19553	914	34	0	0
LAL	52	80	158	11	0	1	0	0	0	0	0	0
LGA	56	88	135	3	0	0	0	0	0	0	0	0
LAJ	58	91	161	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LCD	63	83	125	11	0	0	0	25	0	0	0	0
LPS	46	81	151	136	2	7	1	194	0	0	0	0
LRA	65	88	148	1	0	0	0	1	0	0	0	0
LRS	59	91	147	0	0	0	0	99	0	0	0	0
MMA	57	79	123	275	0	10	0	2	0	0	0	0
MCFL	57	82	144	0	0	0	0	1	0	0	0	0
MJP	51	93	140	1	0	0	0	1	0	0	0	0
MABF	51	85	136	40	0	2	0	0	0	0	0	0
MAS	44	73	126	1	0	0	0	39	0	0	0	0
MAP	59	79	120	2	0	0	0	0	0	0	0	0
MASS	46	66	111	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MCS	56	76	113	5	0	1	0	2	2	0	0	0
MGF	47	78	127	0	0	0	0	125	2	0	0	0
MFRN	45	66	111	6	1	0	0	0	0	0	0	0
MFSP	64	89	126	0	0	0	0	48	0	0	0	0
MLA	50	63	102	180	0	2	0	5	0	0	0	0
MLS	48	75	137	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MLMP	30	59	121	FA	FA	FA	FA	460	0	0	0	802
MCB	62	90	132	2662	0	0	0	5	0	0	0	0
MHA	63	89	130	9	0	0	0	30	0	0	0	0

Continua

Apêndice II – Resultados das medidas eletrocardiográficas registradas ao *Holter-24h* Conclusão

Paciente	FC Mínima (bpm)	FC Média (bpm)	FC Máxima (bpm)	Total ESV	ESV pares	TSVNS	TSVS	Total EV	EV paredas	TVNS	TVS	Pausas >2,0s
MHDC	45	91	132	0	0	0	0	4	0	0	0	0
MIM	47	77	121	10	1	0	0	0	0	0	0	0
MLSA	63	78	126	9	0	0	0	0	0	0	0	0
MLVC	44	61	94	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MNMB	60	79	182	21	0	0	0	0	0	0	0	0
MPF	56	72	130	3	0	0	0	47	0	0	0	0
MGA	50	80	125	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MFS	41	63	124	1	0	0	0	0	0	0	0	0
MIS	59	83	125	0	0	0	0	5	0	0	0	0
MIS	59	83	125	0	0	0	0	5	0	0	0	0
MB	50	82	149	2	0	0	0	0	0	0	0	0
MJS	57	84	146	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MPL	57	69	94	2	0	0	0	5	0	0	0	0
MJSP	39	54	95	11	2	0	0	1	0	0	0	0
NAG	62	81	122	6	0	1	0	1	0	0	0	0
NFC	55	95	210	50	0	2	0	0	0	0	0	0
NRJ	52	82	142	12	0	0	0	2	0	0	0	0
NPSH	67	86	125	0	0	0	0	3	0	0	0	0
OVP	45	77	131	4	0	1	0	59	0	0	0	0
PPS	60	84	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLG	79	111	146	2	0	0	0	0	0	0	0	0
RCB	54	70	157	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RMFA	50	83	121	0	0	0	0	2	0	0	0	0
RMLC	49	75	127	13	1	0	0	4	0	0	0	0
RAS	47	80	163	6	0	0	0	0	0	0	0	0
RAS	68	78	112	9	0	0	0	0	0	0	0	0
RAC	52	79	148	4	0	0	0	0	0	0	0	0
RM	54	62	76	1	0	0	0	0	0	0	0	0
RCS	56	96	148	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RSS	60	89	148	17	1	0	0	0	0	0	0	0
RD	47	75	123	60	1	0	0	0	0	0	0	0
SR	53	62	89	0	0	0	0	17	0	3	0	0
SCF	53	93	187	1	0	0	0	0	0	0	0	0
SOS	54	79	128	2	0	0	0	102	0	0	0	0
SRN	70	97	142	2	0	0	0	15	0	0	0	0
SLS	51	77	111	177	1	8	0	3	0	0	0	0
SANA	48	77	144	64	1	1	0	5881	12	0	0	0
SLS	51	89	151	0	0	0	0	78	0	0	0	0
SGST	57	81	155	1	0	0	0	883	0	0	0	0
TRO	69	94	134	0	0	0	0	2	0	0	0	0
TCO	58	85	129	0	0	0	0	3	1	0	0	0
TSP	62	81	117	313	0	7	1	114	0	0	0	0
UTC	45	84	112	151	0	0	0	7713	21	0	0	4
VAM	44	74	142	1	0	0	0	0	0	0	0	0
VLMS	36	68	78	8	0	0	0	1	0	0	0	0
WSF	52	76	107	2	0	0	0	0	0	0	0	0
WRS	61	90	135	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WST	67	89	122	17	0	0	0	161	0	0	0	0

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
APR	129	35	5,64	36	0	0	1	1	0	0	0	0
AMD			1,75	16	0	0	1	0	0	0	1	0
AS	125	16	4,68	10	0	0	1	0	0	0	0	0
AMS	98	11	13,7	50	1	0	1	1	1	1	1	1
AMS	100	18	2,66	33	1	0	1	0	0	1	0	0
ABG	105	16	0,29	7	0	0	1	0	0	0	0	1
AAST	90	10	1,06	12	0	0	1	0	1	0	0	1
AMS			1,9		0	0	1	0	0	0	0	0
AS	127	15	8,1	8	1	0	1	0	1	0	1	1
ASS	118	8	3,67	37	0	0	1	0	1	1	0	0
AF			2,22	5	1	1	1	0	0	0	0	0
ASP	132	25	2,77	18	0	0	1	1	0	1	0	0
AVS	93	13	12,2	12	1	0	1	0	0	0	0	0
AFO	141	31	4,25	15	0	0	1	0	0	1	0	0
ARS	130	23	9,67	25	0	0	1	0	0	0	0	0
ALAS	163	29	4,78	11	0	0	1	0	1	0	0	0
APCP	85	23	0,46	6	0	0	1	0	1	0	0	0
APS	117	30	0,86	8	1	1	1	0	0	0	0	0
APR	99	13	0,96	2	0	0	1	0	0	1	0	0
ARC	79	13	6,93	17	1	0	1	0	0	0	0	0
ABO	78	9	0,56	7	0	0	1	0	1	0	0	1
AJS	80	7	0,82	7	0	0	1	1	1	1	1	0
AFS	61	7	0,26	4	0	0	1	1	0	1	0	0
AMSC	108	26	1,8	12	0	0	1	0	0	1	0	0
ABR	128	16	28,6	65	0	0	1	0	0	0	0	0
AO	89	17	0,9	6	0	0	1	1	0	1	0	0
AJM	123	14	8,82	35	0	0	1	0	0	1	0	0
ARLD	90	11	1,57	31	1	1	1	0	1	0	0	1
APS	140	33	26,2	32	0	0	1	0	0	0	0	0
AAR	103	33	5,34	26	1	1	1	0	0	1	0	0
ASC	111	11	1,04	6	1	0	1	1	0	1	0	0
ALM	94	15	4,19	11	0	0	1	0	1	0	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
ALM			0,16	7	0	0	1	1	0	1	0	0
BHFO	79	13	0,3	5	0	0	1	0	0	1	0	1
CPO	63	12	1,4	2	0	0	1	0	0	1	0	0
CRS	69	13	2,95	2	0	0	1	0	1	1	0	0
CDB	109	21	1,19	12	0	0	1	0	0	0	0	0
CEDT					1	1	1	0	0	0	0	0
CLM	102	18	1	15	0	0	1	0	1	0	0	1
CPS	72	4	0,46	3	0	0	1	0	0	1	0	0
CMR	120	28	4,55	8	0	0	1	0	0	0	0	0
CCS	89	26	15,3	24	1	0	1	0	1	1	1	1
CFA	152	25	1,71	18	0	0	1	0	0	0	0	0
CRFR	60	9		23	1	0	1	0	0	0	0	0
CAS	73	12	2,57	20	1	0	1	1	1	1	0	1
CCL	81	19	3,76	18	0	0	1	0	1	1	0	1
CSS	76	16	4,61	5	0	0	1	0	1	0	0	0
CNL			0,63	4	1	1	1	0	0	0	0	1
CFF	76	16	0,68	4	1	0	1	0	0	1	0	1
DDS	98	19	4,66	43	0	0	1	0	0	1	0	0
DB	134	15	8,13	19	0	0	1	0	0	0	0	0
DO			4,71	16	1	0	1	0	0	0	0	0
DAP	48	14	2,33	6	0	0	1	0	0	0	0	0
DRS	51	6	0,6	50	0	0	1	0	0	1	0	0
DNM	108	8	1,55	72	1	1	1	0	0	0	0	0
DSM	115	9	2,52	16	0	0	1	0	1	0	0	0
DEGP	73	8	12,3	41	0	0	1	1	1	1	0	1
DASA	108	13	0,36	4	0	0	1	0	0	1	0	0
DEM	102	18	1,78	14	0	0	1	0	1	0	0	0
DAS	114	17	94,7	29	0	0	1	0	1	0	0	0
DTOS	103	33	8,79	25	0	0	1	0	0	0	0	0
DCS	107	10	0,34	2	0	0	1	0	0	0	0	0
EFO	105	12	0,16	8	1	0	1	0	1	0	0	0
EAA	88	17		10	0	0	1	0	1	0	1	0
EMMS	126	19	1,53	28	1	0	1	0	0	1	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
ESM	148	26	0,91	16	0	0	1	1	0	1	0	0
ESC	98	14		20	0	0	1	0	1	1	0	1
EEFB	142	18	0,2	4	0	0	1	0	0	1	0	0
EMMS	89	20	0,89	5	0	0	1	0	0	1	0	0
EMUD	114	19	2,34	10	1	0	1	0	1	0	1	0
EPM	119	22	5,39	9	0	0	1	0	0	1	0	0
ED	133	13	2,39	5	0	0	1	0	1	1	0	0
EFR	116	16	0,35	2	0	0	1	0	0	0	0	0
EAS	100	26	0,53	7	0	0	1	0	1	1	0	0
ECO	108	17	5,74	13	0	0	1	0	1	0	0	1
ECCS			5,01	12	0	0	1	0	0	1	0	1
ECS	79	10	0,55	8	1	0	1	0	0	0	0	0
ECS	96	23	0,54	18	1	0	1	1	0	1	0	0
EGND	110	14	2,87	17	0	0	1	1	1	1	0	1
ERRS	48	5	1,15	40	0	0	1	0	0	1	0	0
ERS	107	27	13,8	10	0	0	1	1	1	1	0	0
EAL	149	17	0,96	9	1	0	1	0	1	0	0	0
ESA	71	16	2,42	28	0	0	1	0	1	0	0	0
EPF	145	17	5,08	5	1	0	1	0	0	0	0	0
ERV	88	9	21,9	4	1	0	1	1	1	1	0	0
EAO	62	6	6,58	28	1	0	1	0	1	0	1	0
ESS	59	6	1,03	77	1	0	1	0	0	0	0	1
ERS	78	16		4	0	0	1	0	1	0	0	1
ETM	85	9	1,34	6	1	0	1	0	0	0	0	1
EMVG	106	30	5,11	20	1	0	1	0	1	0	0	0
ERC	105	21	1,14	13	1	0	1	0	0	1	0	0
ESO	53	14	0,16	20	0	0	1	0	1	0	1	0
EFS				6	0	0	1	0	0	0	0	0
EES	141	37	5,59	47	0	0	1	0	0	1	0	0
ERS	92	31	7,2	20	1	0	1	0	1	1	0	0
ERS	84	10	0,16	7	1	1	1	0	1	0	0	0
EMS	100	17	1,34	7	0	0	1	0	0	0	0	0
ELC	100	18	0,39	6	0	0	1	0	0	0	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
EFB	67	6	2,56	17	1	0	1	1	1	1	0	0
EDS	162	37	1,87	28	0	0	1	0	0	0	0	0
ENS	101	24	3,69	12	0	0	1	0	0	1	0	0
EJM	142	29	15	16	0	0	1	0	0	0	0	0
EMCS	126	26	7,13	15	0	0	1	0	0	0	0	0
ES	134	21	6	23	1	0	1	0	1	1	1	0
FGS	111	9	3,87	17	0	0	1	1	0	1	0	1
FPCP	84	9	1,2	7	0	0	1	1	0	1	0	0
FTV	138	26	4,18	12	0	0	1	0	0	0	0	0
FAC	116	20	16,3	31	0	0	1	0	1	1	0	0
FFJ	54	31	1,53	7	1	0	1	0	1	0	0	0
FMM	131	25	3,22	8	0	0	1	0	0	0	0	1
FAN	110	35	0,96	6	0	0	1	0	0	0	0	0
FAC	125	15	15,8	25	0	0	1	0	0	0	1	0
FAS	141	24	4,5	22	0	0	1	0	0	1	0	0
FCS	83	22	0,98	18	1	0	1	0	0	0	1	0
FMA	103	25	1,11	4	0	0	1	0	0	0	0	0
GCCL	86	9	4,73	44	0	0	1	0	1	0	0	0
GSFL	172	18	38,3	44	0	0	1	0	1	0	1	0
GPS	73	15	0,21	13	0	0	1	0	1	1	1	0
HTUM	89	9	2,48	9	1	0	1	0	0	1	0	1
HGRM	92	28	1,83	9	1	0	1	0	1	0	0	0
IAFC	89	14	1,8	44	0	0	1	0	0	1	0	0
IGS	107	21	0,54	10	0	0	1	1	0	1	0	0
ILO	106	10	0,83	5	1	0	1	0	0	0	1	0
IMR	88	13	1,44	26	1	0	1	0	0	0	0	0
IML	98	16	8,88	32	1	0	1	0	1	0	0	0
IRG	131	22	2,48	3	1	0	1	0	0	0	0	0
ICS	132	23	6,81	21	0	0	1	0	0	1	0	0
ILS	99	18	1,59	8	1	0	1	1	0	1	0	1
IFS	57	4	0,82	25	0	0	1	1	1	1	1	0
IP	127	25	2,01	7	0	0	1	1	0	1	0	0
IFM	104	7	0,76	25	0	0	1	0	0	0	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
IFG	109	17	1,64	19	0	0	1	0	1	0	0	0
JAL	64	6	0,59	5	1	0	1	0	1	1	0	1
JAS	74	19	1,02	12	0	0	1	0	0	0	0	0
JCF	145	37	3,5	28	0	0	1	0	0	0	0	1
JACM					1	0	1	0	0	0	0	0
JAOC	141	22	5,81	21	1	0	1	0	0	0	0	0
JCS	80	15	5,27	12	1	0	1	0	1	0	0	0
JDSF	93	9	0,7	8	1	0	1	0	0	0	0	0
JASB	99	17	0,2	2	0	0	1	0	0	0	0	1
JCPO	80	17	1,76	21	0	0	1	0	0	0	1	0
JPS	100	13	1,82	13	0	0	1	0	1	0	0	0
JCS	137	36	4,28	13	1	0	1	0	0	0	0	0
JMS	141	35	7,85	13	0	0	1	0	0	0	0	0
JBC	55	12	1,06	16	0	0	1	1	0	1	0	0
JMR	148	37	2,82	7	0	0	1	0	0	0	0	0
KSR	99	21	0,71	16	0	0	1	0	0	1	1	0
KBRM	104	18	1,87	7	0	0	1	1	0	1	0	0
KAPV	104	17	3,17	3	0	0	1	0	0	0	0	0
KMC	91	14	1,63	6	0	0	1	0	1	0	0	0
KST	121	16	3,82	36	0	0	1	1	0	1	0	0
KCFP					0	0	1	0	1	0	0	0
LSAN	110	14	0,42	13	0	0	1	0	1	0	0	0
LAL	134	40	1,14	6	0	0	1	0	0	0	0	0
LGA	95	14	1,04	2	0	0	1	1	0	1	0	0
LRCC	117	10	1,02	8	0	0	1	0	0	1	0	1
LAJ	125	25	2,51	19	1	0	1	0	0	0	0	0
LSS	99	21	0,48	8	0	0	1	0	0	0	0	0
LCD	88	8	1,11	5	1	0	1	0	0	0	0	0
LSS	101	8	4,28	18	1	0	1	1	1	1	1	0
LPS	82	13	5,3	22	0	0	1	0	0	0	0	0
LGVR	88	15	2,01	8	0	0	1	1	0	1	0	0
LRA	93	12	2,31	33	1	1	1	0	1	0	0	0
LSM	96	18	2,92	18	0	0	1	0	0	0	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
LRS	82	11	2,27	4	1	0	1	0	1	0	0	1
LOS	113	12	0,96	14	1	0	1	1	0	1	0	0
LSC	74	14	0,79	4	0	0	1	0	1	0	0	0
LCA	67	10	0,53	2	0	0	1	0	0	1	0	0
LGSP					0	0	1	0	1	1	0	0
MCM	124	19	0,93	27	1	0	1	0	0	1	0	0
MMA	98	29	3,52	11	1	0	1	0	1	0	0	1
MAM	120	20	3,78	7	0	0	1	0	0	1	0	1
MCFL	80	14	2,15	18	1	1	1	0	0	0	1	0
MJP	82	15	3,63	2	1	0	1	0	0	0	0	0
MALG	115	31	3,61	7	0	0	1	0	1	0	0	0
MAP	84	15	0,86	8	1	0	1	0	0	0	1	0
MAPV	111	22	0,18	4	0	0	1	0	0	0	0	0
MABF	104	12	5,51	30	0	0	1	1	0	1	0	1
MAO	93	21	0,58	13	0	0	1	1	1	1	0	0
MAS	118	29	0,98	14	0	0	1	0	0	0	0	0
MAS	75	10	9,54	46	0	0	1	1	0	1	0	0
MAP	63	9	1,72	14	1	0	1	0	1	0	0	0
MAS	64	2	1,18	23	0	0	1	1	0	1	0	0
MASS	156	35	21,4	26	1	0	1	0	0	0	0	0
MCS	55	9	4,7	80	0	0	1	1	1	1	0	1
MCGAS					1	0	1	0	1	0	0	1
MPR	109	23	1,59	31	1	0	1	0	0	1	0	0
MDRO	68	16	39,9	23	1	0	1	0	1	1	0	0
MDCS	125	19	13,3	14	0	0	1	0	0	0	0	1
MGBC	128	28	1,24	3	0	0	1	0	0	0	0	0
MGF	123	23	3,43	5	0	0	1	0	0	0	0	0
MFRN	131	41	3,73	15	0	0	1	0	0	0	0	0
MFSP	120	25	6,59	13	0	0	1	0	0	0	0	0
MLA	123	20	32,2	8	1	0	1	0	0	0	0	0
MLB	134	41	5,18	31	1	0	1	1	0	1	0	0
MLS	119	40	5,81	5	1	0	1	0	0	0	0	0
MLMP	103	39	8,7	16	0	0	1	0	1	0	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
MCB	118	25	7,1	21	1	0	1	0	0	0	0	0
MEVP	110	7	2,73	7	0	0	1	0	0	0	0	0
MHA	51	10	1,2	19	1	0	1	0	0	0	0	0
MHDC	120	18	3,89	6	1	0	1	0	0	0	0	0
MIM	175	34	71,7	18	1	0	1	0	0	1	0	0
MJLA	96	12	3,38	19	0	0	1	0	0	0	0	0
MKS	102	22	3,12	5	0	0	1	0	0	1	0	0
MLAN	112	17	2,84	47	0	0	1	0	0	0	0	0
MLSR	108	15	0,46	8	0	0	1	0	0	0	0	0
MLSA	129	30	0,3	4	1	0	1	0	0	0	0	0
MLVC	110	19	13,5	16	0	0	1	0	0	1	0	0
MLPN	101	28	0,92	8	1	0	1	0	0	0	0	0
MNMB	93	18	1,66	11	1	0	1	0	1	0	0	0
MPF	117	31	0,89	4	1	0	1	0	1	0	0	0
MRCL	106	19	3,04	19	0	0	1	0	0	1	0	0
MRJM	101	11	5,91	6	1	0	1	0	0	0	0	0
MRC	132	24	8,4	33	0	0	1	0	0	1	0	0
MRR				11	0	0	1	0	0	1	0	1
MSA	163		3,92	2	1	0	1	0	0	0	0	1
MZO	114	21	0,66	5	0	0	1	0	0	0	0	0
MAON	72	6	21,1	62	0	0	1	0	1	1	0	1
MGA	81	14		22	0	0	1	0	1	0	0	1
MGS	97	12	8,59	28	1	0	1	1	1	0	0	0
MFS	156	29	2,17	10	0	0	1	0	0	1	0	0
MIS	105	22	0,95	6	0	0	1	0	1	1	1	0
MIS	106	20	0,83	10	0	0	1	0	1	1	1	0
MPD	122	15	0,44	20	0	0	1	0	0	0	0	0
MTS	89	10	2,9	73	1	0	1	0	1	0	0	0
MB	124	25	2,4	19	0	0	1	0	0	1	0	0
MJS	145	33	3,36	24	0	0	1	0	0	1	0	0
MO	94	17	5,21	43	1	0	1	0	1	0	0	0
MSF	119	17	1,57	26	0	0	1	0	1	0	0	0
MPL			8,19	14	1	0	1	0	0	0	0	1

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
MJSP	160	18	18	27	1	0	1	0	0	0	1	0
MPMN			2,4	7	0	0	1	1	0	1	0	0
MSR	116	18	3,64	5	0	0	1	0	0	0	0	0
MASS	90	22	8	23	0	0	1	0	0	1	0	0
MEMP	87	14	1,74	48	1	1	1	0	1	0	0	0
MRFS	78	9	1,75	50	1	1	1	1	1	1	0	0
NAG	120	23	0,78	34	0	0	1	1	0	1	0	1
NCG	85	21	0,81	3	0	0	1	0	0	0	0	0
NAF	115	36	7,36	28	1	0	1	1	0	1	0	0
NMB			19,1	37	1	0	1	0	1	0	1	0
NR	84	14	5,33	22	0	0	1	0	1	0	0	0
NFC	101	17	1,46	25	0	0	1	0	0	0	0	0
NRJ	98	18	3,05	8	0	0	1	0	0	0	0	0
NRSC	89	16	6,05	13	1	0	1	0	0	0	0	0
NCN	131	27	2,11	10	1	0	1	0	0	1	0	0
NPSH	106	24	7,79	48	1	0	1	0	0	0	0	0
NCSP	125	12	1,76	11	0	0	1	0	1	0	0	0
OSPD	88	20	1,26	29	0	0	1	0	1	1	0	0
OVP	159	37	6,25	9	1	0	1	0	0	0	0	0
PPS					0	0	1	0	1	1	0	0
PCS	42	2	5,73	32	0	0	1	1	1	1	0	1
PCP	151	31	8,02	52	1	0	1	0	0	0	0	0
PE	114	26	1,25	13	0	0	1	0	0	0	0	0
PGB	133	16	15,3	14	0	0	1	0	1	0	0	0
PLG	126	32	3,87	14	0	0	1	0	0	0	0	0
PRM	106	28	3,47	37	0	0	1	0	0	0	0	0
PAFL					1	0	1	0	0	0	0	0
RAV	80	12	3,83	32	1	0	1	1	0	1	0	1
RCB	73	14	4,48	16	1	0	1	0	0	0	0	0
RMFA	36	2	0,59	9	1	0	1	0	0	0	0	0
RC	73	9	1,14	2	1	1	1	0	1	0	0	0
RDC	113	18	1,18	12	0	0	1	0	0	0	0	0
RMLC	112	16	0,75	3	0	0	1	0	0	0	0	0

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo - Continuação

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
RAS	70	11	1,04	17	1	0	1	0	0	0	0	0
RAS	106	24	1,01	7	0	0	1	0	1	0	0	1
RAC	120	20	5,04	16	0	0	1	0	0	0	0	0
RPS	111	29	9,26	18	0	0	1	0	0	0	0	0
RDF	80	17	0,78	7	0	0	1	0	1	0	0	0
RFS	115	11	2,76	7	0	0	1	0	0	1	0	1
RCS	101	15	7,35	47	0	0	1	1	1	1	0	0
RM			6,19	15	1	0	1	0	1	0	0	0
RSSF	82	14	1,47	7	0	0	1	0	1	0	0	0
RCS	104	23	20	34	0	0	1	0	1	0	0	0
RSS	73	8	1,33	8	0	0	1	0	1	0	0	0
RPS	112	29	0,69	6	1	0	1	0	0	1	0	0
RD	86	9	0,81	12	1	0	1	0	0	0	0	0
SR	77	14	0,67	3	0	0	1	0	0	0	0	0
SCF	77	2	0,23	7	0	0	1	0	1	0	0	0
SHCS	81	4	1,04	6	0	0	1	0	1	0	0	0
SOS	121	12	1,15	7	0	0	1	0	0	0	0	0
SRN	121	15	1,25	20	0	0	1	0	0	0	0	0
SLS	101	7	8,06	34	0	0	1	0	1	0	0	0
SNM	120	28	1,93	13	0	0	1	0	0	0	0	0
SM	138	17	7,98	10	0	0	1	0	0	0	1	0
SHH	98	16	2,64	43	0	0	1	1	1	1	0	0
SHP	151	19	6,9	20	1	0	1	0	1	0	0	0
SDL	71	16	2,39	13	1	0	1	0	1	0	0	1
SCBA	123	28	7,58	28	0	0	1	0	1	0	0	0
SBV			1,83	77	1	1	1	0	1	0	0	1
SC	125	14	1,18	12	0	0	1	0	0	0	0	0
SMS	112	28	1,47	8	0	0	1	1	0	1	0	0
SASSM	109	27	9,96	28	0	0	1	0	0	1	0	0
SLS	142	14	3,52	26	0	0	1	1	0	1	0	0
SGST	93	19	2,84	4	0	0	1	1	1	1	0	0
SANA	105	27	8,79	5	0	0	1	0	0	1	0	0
TRO	113	31	0,67	2	0	0	1	0	0	1	0	1

Continua

Apêndice III – Resultados de exames laboratoriais registrados em cada paciente submetido ao estudo – Conclusão

Paciente	C3 mg/dL	C4 mg/dL	PCR mg/dL	VHS mm	Anti SSA/Ro	Anti SSB/La	FAN Hep2	Anti SM	Anti- DNA Nativo	Anti RNP	Anti Cardiolipina	Anti P
TD	63	11	0,24	7	0	0	1	1	1	1	0	1
TMM	159	21	1,69	12	0	0	1	0	1	0	0	0
TCO	123	16	9	34	0	0	1	0	0	1	0	0
TPB	108	26	9,91	15	0	0	1	0	0	0	0	0
TCE	145	26	11,1	8	0	0	1	0	0	1	0	0
TSP	76	6	16,2	29	0	0	1	0	0	0	0	0
UTC	131	14	5,78	38	1	0	1	0	0	0	0	1
VSCS	40	14	0,91	10	0	0	1	1	0	1	0	0
VAM	63	12	0,78	14	0	0	1	1	1	1	0	0
VFS	126	28	0,9	11	0	0	1	0	0	0	0	0
VSN	141	34	67,9	60	1	0	1	0	0	1	0	0
VPS	99	16	18,3	12	0	0	1	0	0	0	0	0
VLO	125	11	5,07	9	1	0	1	0	0	0	0	0
VLMS	98	21	2,47	39	1	0	1	0	1	0	0	0
VSM			2,25	40	1	0	1	1	0	1	0	0
VBP	102	23	1,82	21	1	1	1	0	0	0	0	0
WSF	129	24	4,22	16	1	0	1	0	0	0	0	0
WRS	50	8	1,84	12	0	0	1	0	1	0	0	1
WCP	99	10	3,32	40	0	0	1	0	0	1	0	0
WST	86	18	0,49	2	0	0	1	0	0	0	0	0
ZOR	64	6	1,05	16	1	0	1	0	1	0	0	0

Nota: 0 = ausente; 1 = presente.