

**FLAVIA RENATA MOTTA ZANONI**

**PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA  
NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

**FLÁVIA RENATA MOTTA ZANONI**

**PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA  
NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Coordenador do Colegiado: Professor Me. Carlos Eduardo Pinheiro**

**Professor Orientador: Professor Drº. Edelton Flávio Morato**

**Professor Co-orientador: Professor Drº. Ivânio Alves Pereira**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina**

**2011**

## AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus, pelo dom da vida.

À minha mãe, que me deu toda a estrutura para que me tornasse a pessoa que sou hoje, pela confiança e pelo amor que me fortalecem todos os dias.

Aos meus irmãos, por estarem sempre presentes na minha vida, torcendo pelo meu sucesso.

À minha amiga Carolina, companheira de internato e de pesquisa, pelo seu apoio em todos os momentos.

Em especial agradeço ao Dr. Edelton e ao Dr. Ivania, pela atenção e orientação. E à Dra. Adriana pela sua colaboração,

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de etiologia autoimune. Os pacientes com LES têm 50 vezes mais risco de eventos cardiovasculares que a população saudável. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante fator de risco para a progressão da doença renal, vascular e cardíaca e sua prevalência está aumentada nos pacientes lúpicos.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência da HAS em pacientes com LES e sua associação com os parâmetros clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

**Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, analítico e retrospectivo, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no qual foram avaliados 122 pacientes lúpicos do ambulatório de Reumatologia, pareados por sexo e idade a um grupo controle com 113 pacientes, atendidos no Serviço de Atendimento à Saúde Comunitária.

**Resultados:** A prevalência da HAS foi estatisticamente maior nos pacientes lúpicos em comparação com a população controle (64,7% vs. 21,2%). A média da idade no diagnóstico da HAS dos pacientes lúpicos foi de 36 anos. A proporção de dislipidemia foi superior entre os pacientes lúpicos (65,8 vs 29,2%). O uso de imunossupressor e de estatina associou-se a HAS. O comprometimento renal foi mais prevalente nos pacientes lúpicos hipertensos que nos normotensos (44,3% vs. 25,6%). A HAS associou-se à dislipidemia e ao *diabetes mellitus*.

**Conclusões:** O LES é uma doença auto-imune, com uma alta prevalência de hipertensão arterial. Os mecanismos que contribuem para a hipertensão no LES são multifatoriais.

## ABSTRACT

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic and systemic inflammatory disease, with autoimmune etiology. Patients with SLE have 50 times higher risk of cardiovascular events than the healthy population. Hypertension is a major risk factor for renal, vascular and heart disease and its prevalence is increased in lupic patients.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the prevalence of hypertension in patients with SLE and its association with clinical, laboratory and treatment variables.

**Method:** This was an observational, analytical and retrospective study that was conducted at the Universidade Federal de Santa Catarina. 122 SLE patients from the Rheumatology service were evaluated and matched for age and sex to a control group of 113 patients treated in the Department of Community Health Care.

**Result:** The prevalence of hypertension was statistically higher in SLE patients compared with the control population (64.7% vs. 21.2%). The mean age at the diagnosis of hypertension in lupic patients was 36 years. The proportion of dyslipidemia was higher among SLE patients (65.8 vs. 29.2%). Immunosuppressive agents and statins were associated with hypertension. Kidney damage was more prevalent in hypertensive lupic patients than in normotensive (44.3% vs. 25.6%). Hypertension was associated with dyslipidemia and diabetes mellitus.

**Conclusions:** SLE is an autoimmune disease with a high prevalence of hypertension. The mechanisms that contribute to hypertension in SLE are multifactorial.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características clínicas de pacientes com LES em comparação com grupo controle .....	10
<b>Tabela 2</b> – Manifestações clínicas nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. ....	11
<b>Tabela 3</b> – Tratamento farmacológico utilizado em pacientes com lúpus eritematoso. ....	12
<b>Tabela 4</b> – Frequência dos parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes com LES. ....	12
<b>Tabela 5</b> – Características da HAS nos pacientes lúpicos. ....	13
<b>Tabela 6</b> – Terapia medicamentosa em pacientes com LES hipertensos e normotensos. ....	13
<b>Tabela 7</b> – Parâmetros laboratoriais em pacientes com LES hipertensos e normotensos. ....	14
<b>Tabela 8</b> – Manifestações clínicas em pacientes com LES portadores ou não de HAS. ....	14

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ACLP IgG	Anticorpo anticardiolipina, imunoglobulina G
ACLP IgM	Anticorpo anticardiolipina imunoglobulina M
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Antinflamatório não-esteroidal
ANTI-DNA	Anticorpos anti fita dupla do DNA
ANTI-LA	Anticorpos contra o antígeno Lane
ANTI-RNP	Anticorpos contra as ribonucleoproteínas
ANTI-RO	Anticorpos contra o antígeno Robert
ANTI-SM	Anticorpos contra o antígeno Smith
AAS	Ácido acetilssalicílico
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA II	Bloqueador do receptor da angiotensina II
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CS	Corticosteróides
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DP	Desvio padrão
ET-1	Endotelina-1
EUA	Estados Unidos da América
FAN	Fator antinuclear
FR	Fator reumatóide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Imunocomplexos
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC	Índice de massa corporal
JNC 7	<i>Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
NCEP III	<i>Third Report of the National Cholesterol Education Program</i>
PCR	Proteína C reativa
SASC	Serviço de atendimento à saúde comunitária
SRA	Sistema renina angiotensina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratories</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação



## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO .....</b>	<b>i</b>
<b>FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>iii</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>ix</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 O LES .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 O Prognóstico no LES.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Compreendendo o desenvolvimento da HAS no LES .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.1 A relação entre os rins e a HAS no LES.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.2 O sistema endócrino na hipertensão do LES .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.3 O estresse oxidativo e sua relação com a hipertensão no LES.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.4 Os fatores metabólicos na hipertensão lúpica.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.5 O estrogênio e a hipertensão no LES .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.6 Citocinas inflamatórias na gênese da hipertensão do LES.....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Objetivo Geral:.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos: .....</b>	<b>6</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Desenho.....</b>	<b>7</b>
<b>3.2 Local .....</b>	<b>7</b>
<b>3.3 Amostra .....</b>	<b>7</b>
<b>3.4 Procedimentos .....</b>	<b>7</b>
<b>3.5 Instrumentos.....</b>	<b>8</b>
<b>3.6 Análise Estatística .....</b>	<b>8</b>
<b>3.7 Aspectos Éticos .....</b>	<b>8</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Pacientes lúpicos e grupo controle .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2 O LES .....</b>	<b>11</b>
<b>4.3 O LES e a HAS.....</b>	<b>12</b>

<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5.1 O LES .....</b>	<b>16</b>
<b>5.2 As comorbidades no LES .....</b>	<b>16</b>
<b>5.3 A prevalência da HAS e sua associação com as manifestações clínicas, laboratoriais e com o tratamento do LES.....</b>	<b>17</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>20</b>
<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>26</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>32</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 O LES

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, que apresenta caráter flutuante, com fases de exacerbação e períodos de remissão da doença. Sabe-se que fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais estão envolvidos na sua patogênese. A fisiopatologia caracteriza-se pela alteração da resposta imunológica, com presença de anticorpos dirigidos contra o próprio organismo e formação de imunocomplexos (IC).<sup>1,2</sup>

Estima-se que a prevalência do LES na população seja de 14 a 50 casos por 100.000 habitantes, com predomínio no sexo feminino em uma taxa que varia de 6 a 10 mulheres para cada homem. Não há estudos epidemiológicos realizados no Brasil, mas estima-se que existam de 16.000 a 80.000 casos da doença.<sup>2,3,4</sup>

O início da doença ocorre entre os 16 e os 55 anos, em cerca de sessenta e cinco por cento dos pacientes com lúpus.<sup>(5)</sup> Para o diagnóstico do LES, o paciente deve apresentar 4 dos 11 critérios propostos pela American College of Rheumatology (ACR) (Quadro 1). As manifestações clínicas mais comuns são: febre, fadiga, perda de peso, fotossensibilidade, artralgia, artrite, fenômeno de Raynaud, serosite (pleurite, pericardite, peritonite), síndrome nefrítica ou nefrótica, alopecia, e sintomas neurológicos, como convulsões e psicose.<sup>2</sup>

Os exames laboratoriais podem revelar leucopenia, anemia, aumento da creatinina sérica, hipoalbuminemia, proteinúria, alterações do sedimento urinário, hipocomplementemia, teste de Coombs positivo e testes positivos para anticorpos antinucleares (FAN), incluindo os destinados à fita dupla do DNA (anti-DNA) e ao antígeno Smith (Anti-SM).<sup>2</sup>

Embora não exista exame 100% sensível, a grande maioria dos pacientes com LES apresenta positividade para o FAN, mas este exame pode ser positivo também em outras doenças, ou até mesmo em pessoas saudáveis. Outros testes laboratoriais como o anticorpo anti-DNA nativo e anti-Sm são altamente específicos, com positividade em 50% e 35% dos pacientes lúpicos, respectivamente.<sup>6</sup>

A base da terapêutica consiste em medidas farmacológicas, com o objetivo do controle das manifestações da doença, bem como medidas não farmacológicas como evitar exposição solar e mudanças de hábitos de vida. Dentre as medicações, as mais utilizadas são os corticosteróides (CS), os agentes imunossupressores (ciclofosfamida, metotrexato,

azatioprina, ciclosporina e micofenolato), os antimaláricos e os antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs). Os AINEs são utilizados quando ocorre envolvimento musculoesquelético; os antimaláricos, para manifestações cutâneas e musculoesqueléticas e para prevenir reativação da doença; o uso de drogas imunossupressoras é reservado para quadros mais graves (como os casos de nefrite lúpica moderada a severa, prejuízo do sistema nervoso central, ou em casos de resposta insatisfatória ao uso isolado de glicocorticóides).<sup>7</sup>

**Quadro 1 - Critérios de classificação de LES do ACR, revisados em 1997.<sup>1</sup>**

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/ nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite: não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite: pleurite (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
7. Comprometimento renal: proteinúria persistente ( $> 0,5$  g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. Alterações neurológicas: convulsão ou psicose (na ausência de outra causa).
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm<sup>3</sup> na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

## 1.2 O Prognóstico no LES

Os pacientes com LES tem uma expectativa de vida significativamente menor que a população geral, com óbito de 10% dos pacientes após 5 anos do diagnóstico.<sup>8, 9</sup> A principal causa de mortalidade no LES, principalmente nas mulheres que sobrevivem além dos 5 anos, é a doença cardiovascular. Como evidencia o *Framingham Heart Study*, pacientes com LES têm 50 vezes mais risco de eventos cardíacos em comparação com aqueles que não têm LES.<sup>10</sup> Além disso, a susceptibilidade das doenças renais e cardíacas, proeminentes para o desenvolvimento da aterosclerose<sup>11,12</sup> e disfunção vascular cerebral é maior em mulheres com LES.<sup>(13)</sup>

Sabe-se que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para a progressão da doença renal, vascular e cardíaca.<sup>14</sup> Para cada aumento de um milímetro de mercúrio na pressão arterial sistólica, ocorre um aumento em 2% no risco de mortalidade<sup>15</sup> e a razão de chance da associação (intervalo de confiança de 95%) entre eventos cardiovasculares e HAS é de 3,5 (1,3-9,6).<sup>16</sup> Numerosos estudos relatam uma alta prevalência de hipertensão em mulheres com LES, chegando a 74% em algumas coortes.<sup>17,18,19</sup> Já em mulheres jovens saudáveis, a prevalência de hipertensão é de 2,7% entre 20 e 34 anos de idade e de 14% entre 35 e 44 anos de idade.<sup>20</sup>

Na literatura evidencia-se um importante papel do sistema imunológico e da inflamação crônica no desenvolvimento da HAS.<sup>21, 22</sup> Portanto, a compreensão do papel que a HAS desenvolve nesta desordem auto-imune crônica pode ter importante relevância clínica para pacientes com LES.

## 1.3 Compreendendo o desenvolvimento da HAS no LES

### 1.3.1 A relação entre os rins e a HAS no LES

A importância dos rins no controle da pressão arterial e na sua patogênese está bem documentada.<sup>23,24</sup> Uma vez que a glomerulonefrite por imunocomplexos afeta aproximadamente 50% dos pacientes com LES, é tentador concluir que a hipertensão no LES é simplesmente devido à nefrite. No entanto, o LES é um fator de risco para hipertensão, que pode ocorrer independentemente da nefrite.<sup>25,26</sup> Estes dados sugerem que fatores como a hemodinâmica renal comprometida ou função tubular, além da perda de néfrons, podem contribuir para a insuficiência da função renal e o desenvolvimento da hipertensão lúpica. Dentre os prováveis candidatos para a alteração da hemodinâmica renal durante o LES está a alteração da função endotelial vascular.<sup>14</sup>

Numerosos estudos evidenciam que o endotélio é afetado durante o LES.<sup>27,28</sup> Os autoanticorpos circulantes e outros mediadores inflamatórios podem ativar as células endoteliais a expressar moléculas de adesão celular durante o LES.<sup>28,29</sup> Além da lesão endotelial encontrada devido à atividade inflamatória do LES, o uso de corticosteróides, em níveis cronicamente elevados pode promover disfunção endotelial e a hipertensão.<sup>30</sup>

### **1.3.2 O sistema endócrino na hipertensão do LES**

Apesar do sistema renina angiotensina (SRA) participar na homeostase da pressão arterial e no volume circulante efetivo, pouco se sabe sobre o papel deste sistema na progressão da HAS lúpica. Estudos genéticos sugerem que o SRA é ativado em alguns pacientes com LES.<sup>14</sup>

Além do papel do SRA, a angiotensina II estimula a produção de endotelina-1 (ET-1).<sup>31,32</sup> A ET-1 é um fator importante na fisiopatologia da hipertensão através de sua potente ação vasoconstritora renal e da sua capacidade de promover a retenção de sódio e água.<sup>33,34</sup> Evidências sugerem que a ET-1 participa da progressão do LES e da hipertensão nos pacientes lúpicos, uma vez que os níveis plasmáticos de ET-1 estão aumentados em pacientes com LES.<sup>35</sup> Além disso, o soro de pacientes com LES estimula a liberação de ET-1 a partir de células endoteliais em cultura.<sup>(36)</sup> Desta forma, o aumento da ET-1 pode ser um importante contribuinte para hipertensão no LES.

### **1.3.3 O estresse oxidativo e sua relação com a hipertensão no LES**

O sistema SRA e a ET-1 são importantes geradores de espécies reativas de oxigênio. Os mecanismos pelos quais o estresse oxidativo promove hipertensão estão relacionados à disfunção vascular, lesão renal, e aumento da reabsorção de sódio.<sup>37-39</sup>

### **1.3.4 Os fatores metabólicos na hipertensão lúpica**

A obesidade e o diabetes são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal e hipertensão.<sup>40, 41</sup> As mulheres com LES são mais propensas a um aumento da adiposidade.<sup>42, 43</sup> Pelo aumento da adiposidade, a leptina e a adipocina estão supostamente aumentadas em mulheres com LES.<sup>44, 45</sup> A leptina, um fator de saciedade, é importante no desenvolvimento da obesidade e da hipertensão arterial por meio da estimulação dos nervos simpáticos e pelo aumento da reabsorção renal de sódio.<sup>46, 47</sup> Além disso, é cada vez mais reconhecido que as citocinas inflamatórias estão aumentadas na síndrome metabólica.<sup>40, 41</sup>

Estas alterações corroboram para o desenvolvimento da síndrome metabólica no LES, o que participa da progressão desta doença, com conseqüente aparecimento da HAS.<sup>14</sup>

### **1.3.5 O estrogênio e a hipertensão no LES**

Devido à forte predileção do LES pelas mulheres, os esteróides sexuais, como o estrogênio devem desempenhar um importante papel na sua patogênese. O estrogênio tem fortes efeitos imunomoduladores e pode estimular células B autorreativas a aumentarem a produção de autoanticorpos.<sup>48-50</sup> Além disso, evidências recentes sugerem que o estrogênio pode aumentar a adesão de leucócitos às células endoteliais, bem como estimular a produção de citocinas.<sup>51</sup>

Outro hormônio que pode ser importante a considerar é a prolactina. A prolactina é estimulada pelo estrogênio, e tem sua atividade associada à piora do LES.<sup>52, 53</sup> A prolactina também tem participado em várias formas de hipertensão. Homens com hipertensão arterial têm maior concentração plasmática de prolactina em relação a homens normotensos.<sup>54</sup>

### **1.3.6 Citocinas inflamatórias na gênese da hipertensão do LES**

As citocinas inflamatórias estão aumentadas nos tecidos e na circulação de pacientes com LES. Portanto, as citocinas inflamatórias poderiam ser os mediadores centrais no desenvolvimento de insuficiência renal e nas alterações vasculares que promovem a hipertensão no LES. As citocinas estão potencialmente envolvidas em todos os mecanismos descritos nos tópicos anteriores, promovendo a disfunção endotelial renal,<sup>55</sup> o desenvolvimento de hipertensão relacionada à angiotensina II, à produção de ET-1,<sup>56</sup> e à geração de estresse oxidativo.<sup>57</sup> Além disso, a modulação das células imunes estrogênio mediadas podem promover o aumento de citocinas inflamatórias. Todos esses fatores são, possivelmente, implicados no desenvolvimento da hipertensão no LES. Por isso, na literatura sugere-se cada vez mais que os antiinflamatórios e os tratamentos imunossupressores podem ser uma importante estratégia terapêutica para a hipertensão.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral:**

Avaliar a prevalência da HAS em pacientes com LES.

### **2.2 Objetivos Específicos:**

Avaliar a associação dos parâmetros laboratoriais no LES com a hipertensão arterial sistêmica.

Avaliar a associação da terapêutica no LES com a hipertensão arterial sistêmica.

Avaliar a associação de outras comorbidades lúpicas com a hipertensão arterial sistêmica.



### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Desenho

Trata-se de um estudo observacional, analítico e retrospectivo, comparado a um grupo controle.

#### 3.2 Local

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 3.3 Amostra

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: 1) Ser atendido entre dezembro de 2009 e dezembro de 2010 no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico conforme os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia;<sup>1</sup> 2) Concordar com a participação da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; anexo 1).

Os critérios de exclusão para a pesquisa foram: 1) pacientes com diagnóstico de LES associado à outra doença autoimune como artrite reumatóide, esclerose sistêmica ou miosite; 2) Pacientes com LES que não preenchessem os critérios diagnósticos para doença.

Foi utilizado também um grupo controle pareado por sexo e faixa etária. Os critérios de inclusão para o grupo controle foram: 1) Ser atendido entre dezembro de 2009 e dezembro de 2010 no Serviço de Atendimento à Saúde Comunitária (SASC); 2) Não ter diagnóstico de LES; 3) Concordar com a participação da pesquisa e assinar o TCLE.

O critério de exclusão para o grupo controle da pesquisa foi não preencher todos os três critérios acima.

#### 3.4 Procedimentos

Os pacientes lúpicos selecionados tiveram seus prontuários revisados após sua consulta, para preenchimento dos itens contidos no protocolo da pesquisa (anexo 2). Foram investigados os seguintes itens: sexo, idade, cor/etnia, peso, altura, circunferência abdominal, idade do diagnóstico e duração do LES, critérios diagnósticos, tratamento atual, história familiar de LES, exames laboratoriais, história pessoal de *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, doenças renais, doenças cardiovasculares e tabagismo.

No grupo controle, os parâmetros avaliados foram sexo, idade cor/etnia, peso, altura, circunferência abdominal, DM, HAS, dislipidemia, doenças renais, doenças cardiovasculares e tabagismo (anexo 3).

### 3.5 Instrumentos

Os critérios utilizados para o diagnóstico de *diabetes mellitus* foram os estabelecidos pelo *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*.<sup>58</sup>

Os valores limítrofes utilizados no diagnóstico de dislipidemia foram baseados no *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP III).<sup>59</sup> Foi considerado, ainda, o uso de estatina como critério diagnóstico para dislipidemia.

Para hipertensão arterial sistêmica, os critérios diagnósticos seguiram os valores do *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7).<sup>60</sup>

Foi considerado acometimento cardiovascular a presença de angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), angioplastia, realização de cirurgia cardíaca ou cateterismo, diminuição da fração de ejeção, presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou de disfunção diastólica.

### 3.6 Análise Estatística

Foi realizada revisão manual dos protocolos preenchidos e as falhas ou inconsistências detectadas foram corrigidas. Posteriormente, os dados anotados no protocolo foram digitados e analisados no programa Epi Info versão 6.04 do *Center for Disease Control* (CDC) dos EUA.

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis categóricas foi analisada por meio do teste do Qui-quadrado ou do teste Exato de Fisher. Diferenças nos valores médios de variáveis contínuas entre os grupos foram testadas por meio do teste T de Student. Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de  $p \leq 0,05$ .<sup>61</sup> As análises foram realizadas através dos aplicativos Microsoft Excel e EpiInfo 6.04.

### 3.7 Aspectos Éticos

Para a realização da pesquisa, houve o consentimento da instituição participante. Os sujeitos envolvidos foram informados a respeito do tipo de trabalho e de seus objetivos, sendo incluídos na pesquisa apenas aqueles que estiveram de acordo e assinaram o TCLE. Os dados foram registrados em um formulário, guardados e supervisionados pelo pesquisador

responsável, e suas informações só foram divulgadas para os objetivos do estudo. O projeto deste trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina e a coleta de dados teve início após a aprovação concedida por esse comitê.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Pacientes lúpicos e grupo controle

Foram analisados 126 pacientes com LES, dos quais 4 foram excluídos da pesquisa pois não preenchiam os critérios diagnósticos da doença.

Na Tabela 1, encontram-se as variáveis descritivas que foram avaliadas nos pacientes lúpicos e no grupo controle.

**Tabela 1** – Características clínicas de pacientes com LES em comparação com grupo controle.

	LES (n=122)	Controle (n=113)	Valor p <sup>∞</sup>
<b>Sexo, %</b>			<b>0,559</b>
Masculino	4,1	6,2	
Feminino	95,9	93,8	
<b>Idade, anos</b>	<b>40 ± 11</b>	<b>42 ± 12</b>	<b>0,204</b>
<b>Cor, %</b>			<b>1,000</b>
Branco	91,7	92,6	
Não-branco	8,2	7,3	
<b>IMC<sup>†</sup>, kg/m<sup>2</sup></b>	<b>26,8 ± 5</b>		
<b>Diabetes Mellitus, %</b>	<b>5,7</b>	<b>4,4</b>	<b>0,771</b>
Idade diagnóstico	44 ± 12	52 ± 5	0,298
Duração do DM <sup>‡</sup>	4 ± 3	10 ± 6 43	0,061
<b>Hipertensão arterial sistêmica, %</b>	<b>64,7</b>	<b>21,2</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Idade diagnóstico	36 ± 11	48 ± 8	< 0,001
Duração do HAS <sup>§</sup>	6 ± 6	5 ± 3	0,458
<b>Dislipidemia, %</b>	<b>65,8</b>	<b>29,2</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Colesterol total	204 ± 55	234 ± 31	0,004
HDL <sup>¶</sup>	50 ± 14	51 ± 12	0,767
LDL <sup>**</sup>	119 ± 46	149 ± 32	< 0,001
Triglicerídeos	149 ± 87	150 ± 83	0,938
<b>Doença cardiovascular, %</b>	<b>41,6</b>	<b>5,3</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tabagismo, %</b>			<b>0,321</b>
Atual	15,1	26,4	
Progresso	20,5	17,6	

\* LES, lúpus eritematoso sistêmico.

† IMC, índice de massa corporal.

‡ DM, diabetes mellitus.

§ HAS, hipertensão arterial sistêmica.

¶ Além dos valores de corte, foram classificados como portadores de dislipidemia aqueles que estavam em uso de estatina.

¶ HDL, lipoproteína de alta densidade.

\*\* LDL, lipoproteína de baixa densidade.

†† Caso não haja outra indicação, os valores são média + ou - Desvio Padrão.

∞ As análises realizadas foram o Teste *t* de Students para medidas independentes

A HAS foi estatisticamente maior nos pacientes lúpicos em comparação com o grupo controle, com valores de 64,7% e de 21,2%, respectivamente. A média da idade no diagnóstico da HAS dos pacientes lúpicos foi de 36 anos, já no grupo controle esta média foi de 48 anos, demonstrando o aparecimento precoce desta comorbidade nos pacientes lúpicos.

A proporção de dislipidemia foi superior entre os pacientes lúpicos (65,8 vs 29,2%). A DCV acometeu 41,6% dos pacientes lúpicos, enquanto esta comorbidade esteve presente em apenas 5,3% da população controle.

#### 4.2 O LES

A média de idade no diagnóstico de LES foi de 30 anos, com média de duração de 9 anos. Os critérios diagnósticos mais prevalentes, na população lúpica avaliada, foram artrite, presença do FAN e alterações hematológicas e imunológicas.

**Tabela 2** – Manifestações clínicas nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

<b>Variáveis<sup>‡</sup></b>	<b>LES* (n=122)</b>
<b>Idade diagnóstico (anos)</b>	<b>30 ± 10</b>
<b>Duração doença (anos)</b>	<b>9 ± 7</b>
<b>História familiar presente, %</b>	<b>15,2</b>
<b>Critérios, %</b>	
Rash malar	56,6
Fotossensibilidade	50,0
Lesão discóide	8,2
Úlceras orais	30,3
Artrite	91,8
Serosite	9
Comprometimento renal	37,7
Alteração neurológica	16,4
Alteração hematológica	63,1
Alteração imunológica	63,1
FAN <sup>†</sup>	90,2

\* LES, lúpus eritematoso sistêmico.

<sup>†</sup> FAN, fator antinuclear.

<sup>‡</sup> Caso não haja outra indicação, os valores são média + ou - Desvio Padrão.

A prednisona, os imunossupressores e os antimaláricos foram as medicações mais utilizadas na terapia destes pacientes. Também foi relevante o fato de que 41% dos pacientes lúpicos utilizavam estatina. Estas e outras variáveis descritivas referentes ao LES estão demonstradas nas Tabelas 2, 3 e 4.

**Tabela 3** – Tratamento farmacológico utilizado em pacientes com lúpus eritematoso.

Variáveis	LES* (n=122)
<b>Terapia medicamentosa, %</b>	
Prednisona	91,8
AINE <sup>†</sup>	3,3
Imunossupressor	74,6
Anti-malárico	81,1
Agentes biológicos	0,8
AAS <sup>‡</sup>	2,4
Estatina	41

\* LES, lúpus eritematoso sistêmico.

† AINE, antiinflamatório não-esteroidal.

‡ AAS, ácido acetil salicílico.

**Tabela 4** – Frequência dos parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes com LES\*.

Variáveis	LES* (n=122)
<b>Laboratório, %</b>	
FR <sup>§</sup>	28,6
Anticoagulante lúpico	17
Anti-Ro	57,4
Anti-La	23,5
Anti-Sm	38
Anti-DNA	39,7
Anti-RNP	54,6
Anticardiolipina IgM	15,6
Anticardiolipina IgG	23,4
VDRL	15,4
FAN	90,2

\* LES, lúpus eritematoso sistêmico.

† VHS, velocidade de hemossedimentação.

‡ PCR, proteína C reativa.

§ FR, fator reumatóide.

### 4.3 O LES e a HAS

Dentre os pacientes lúpicos com HAS, 87% tiveram o diagnóstico desta comorbidade após o diagnóstico do LES. Os demais dados da associação do lúpus com a HAS estão na Tabela 5.

Houve associação estatística significativa do uso de imunossupressor e de estatina com a presença de HAS nos pacientes lúpicos, como evidenciado na Tabela 6.

Este estudo não encontrou associação, com significância estatística, entre os parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes lúpicos e a presença da HAS, de acordo com o que mostra a Tabela 7.

**Tabela 5** – Características da HAS\* nos pacientes lúpicos.

Variáveis <sup>††</sup>	HAS no LES <sup>†</sup> (n=79)
<b>Início da comorbidade, %</b>	
Antes do LES	13
Depois do LES	87
<b>História familiar, %</b>	<b>85,3</b>
<b>Terapia medicamentosa, %</b>	
Diurético Tiazídico	24
Diurético de alça	15,2
Diurético poupador de potássio	5
Beta-bloqueador	20,2
IECA <sup>§</sup>	65,8
Alfa-bloqueador	2,5
Bloqueador de ação central	6,3
BRA II <sup>  </sup>	12,6
Bloqueador do canal de cálcio	36,7
<b>Nº de drogas para controle</b>	<b>2 ± 0,9</b>
<b>DM<sup>‡</sup>, %</b>	<b>8,8</b>
<b>Tabagismo, %</b>	<b>38,9</b>
Atual	15,3
Pregresso	23,6

\* HAS, hipertensão arterial sistêmica.

†† Caso não haja outra indicação, os valores são média + ou - Desvio Padrão.

† LES, lúpus eritematoso sistêmico.

§ IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina

|| BRA II, bloqueador do receptor da angiotensina II

‡ DM, *diabetes mellitus*.

**Tabela 6** – Terapia medicamentosa em pacientes com LES\* hipertensos e normotensos.

Variáveis	HAS (n=79)	não HAS	Valor p
<b>Terapia medicamentosa, %</b>			
Prednisona	93,7	88,4	0,321
AINE	3,8	2,3	1,000
Imunossupressor	81	62,8	0,032
Antimalárico	78,5	86	0,344
Agentes biológicos	1,3	0	1,000
AAS	16,7	4,7	0,082
Estatina	55,7	14	< 0,001

\* LES, lúpus eritematoso sistêmico.

p, comparação de LES com HAS e LES sem HAS.

\*\* DM, *diabetes mellitus*.

† AINE, anti-inflamatório não-esteroidal.

‡ AAS, ácido acetil salicílico.

Os pacientes lúpicos hipertensos apresentaram média de idade maior que a dos lúpicos normotensos (42,93 vs. 35,9). A tabela 8 evidencia a presença do comprometimento renal (44,3%) nos pacientes lúpicos hipertensos, havendo significância estatística nesta associação. Houve associação entre DM e HAS nos pacientes com LES, com relevância estatística.

**Tabela 7** – Parâmetros laboratoriais em pacientes com LES\* hipertensos e normotensos.

Variáveis	HAS** (n=79)	não HAS	Valor p
<b>Laboratório, %</b>			
VHS	88,1	88,1	1,000
PCR	72,4	62,8	0,307
FR	26,2	33,3	0,568
Anticoagulante lúpico	11,8	30,8	0,191
Anti-Ro	51,4	68,4	0,105
Anti-Sm	39,1	36	0,837
Anti-La	19,3	30,6	0,225
Anti-DNA	41,6	36	0,688
Anti-RNP	56,4	51,4	0,675
VDRL	6,7	13,8	1,000
ACLIP IgM	14,3	18,2	0,726
ACLIP IgG	23,8	22,7	1,000
FAN n=122	92,4	86	0,341

\*LES, lúpus eritematosos sistêmico.

\*\*HAS, hipertensão arterial sistêmica.

p, comparação de LES com HAS e LES sem HAS.

† VHS, velocidade de hemossedimentação.

‡ PCR, proteína C reativa.

§ FR, fator reumatóide.

|| ACLIP IgM= anticorpo anticardiolipina IgM.

¶ ACLIP IgG= anticorpo anticardiolipina IgG.

\*\* FAN, fator antinuclear.

**Tabela 8** – Manifestações clínicas em pacientes com LES\* portadores ou não de HAS\*\*.

Variáveis	HAS (n=79)	não HAS	Valor p
<b>Média de idade (anos)</b>	<b>43 (11)</b>	<b>36 (11)</b>	<b>0,001</b>
<b>Duração do LES</b>	<b>10,5 (7,8)</b>	<b>8,1 (6,2)</b>	<b>0,086</b>
<b>Crítérios, %</b>			
Rash malar	55,7	58,1	0,850
Fotossensibilidade	54,4	41,9	0,255
Lesão discóide	8,9	7	1,000
Úlceras orais	29,1	32,6	0,686
Artrite	8,9	9,3	1,000
Serosite	92,4	90,7	0,740
Comprometimento renal	44,3	25,6	0,051
Alteração neurológica	15,2	18,6	0,619
Alteração hematológica	63,3	62,8	1,000
Alteração imunológica	63,3	62,8	1,000
FAN†	92,4	86	0,341
<b>DM ‡, %</b>	<b>8,9</b>	<b>0</b>	<b>0,051</b>
<b>Acometimento Cardiovascular</b>	<b>48,05</b>	<b>30,23</b>	<b>0,082</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>76,92</b>	<b>45,24</b>	<b>0,001</b>

\*LES, lúpus eritematoso sistêmico.

\*\*HAS, hipertensão arterial sistêmica

p, comparação de LES com DM e LES sem DM.

† FAN, fator antinuclear.

‡ DM, diabetes mellitus.



O acometimento cardiovascular, bem como o DM foram mais prevalentes entre os hipertensos lúpicos se comparados com os lúpicos normotensos. No entanto, apenas a dislipidemia associou-se à hipertensão lúpica com significância estatística.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 O LES

O LES é uma doença que acomete preferencialmente as mulheres jovens, durante o período reprodutivo, em uma proporção de cerca de 9 mulheres para cada homem.<sup>14, 62, 63</sup> Em concordância com a literatura, neste estudo, 95,9% dos pacientes lúpicos eram do sexo feminino, com média de idade (DP) no diagnóstico de 30 anos (10 anos).

Dos pacientes lúpicos desta pesquisa, 91,7% eram brancos. Em contrapartida, em outro estudo realizado em Minas Gerais, 64,5% dos lúpicos eram de cor não-branca.<sup>64</sup> Essa diferença é resultado da distribuição étnica da região em que o presente estudo foi realizado, uma vez que na região sul do Brasil 79,6% da população é branca (IBGE, 2006).

Os critérios diagnósticos mais frequentes, nos pacientes avaliados, foram artrite (91,8%), presença de FAN (90,2%), alterações hematológicas (63,1%) e imunológicas (63,1%). Em outro estudo, a distribuição dos pacientes com LES de acordo com órgãos afetados foi: acometimento cutâneo articular (89,9%), alterações renais (21,9%) neurológicas (23,5%) e hematológicas (13,9%).<sup>65</sup>

Na literatura o FAN é observado em até 99% dos pacientes com LES e o anti-DNA têm sido detectados em até 70% dos pacientes.<sup>14</sup> Em contrapartida, a pesquisa do anti-DNA foi positiva em apenas 39,7% dos pacientes investigados. Mas, há estudos em que este anticorpo esteve presente em valores semelhantes, atingindo 46,8% dos pacientes lúpicos.<sup>66</sup>

Os pacientes lúpicos avaliados foram tratados principalmente com prednisona (91,8%), com imunossupressor (74,6%) e com anti malárico (81,1%). A terapia medicamentosa no LES varia muito nos diferentes serviços ambulatoriais. Em um serviço, 73,4% dos pacientes lúpicos foram tratados com corticosteróides, 61,7% com antiinflamatórios e 45% antimaláricos.<sup>65</sup> Já em outro, a terapia com esteróides representava 98,8%, com drogas antimaláricas 89,5%, e com imunossupressores 69,8%.<sup>66</sup>

### 5.2 As comorbidades no LES

Com a melhora no prognóstico dos pacientes com LES,<sup>67</sup> outras comorbidades têm surgido. Entre elas, as doenças cardiovasculares (DCV), que figuram como uma das principais causas de morbimortalidade no LES.<sup>63</sup> Neste trabalho, 41,6% dos pacientes lúpicos tiveram acometimento cardiovascular, enquanto na população controle apenas 5,3% apresentaram esta comorbidade. A dislipidemia é um importante fator preditivo de eventos cardiovasculares.<sup>68</sup>

Dos pacientes lúpicos, 65,8% tinham o diagnóstico de dislipidemia. As estimativas deste transtorno no LES variam muito, principalmente devido às diferenças na definição dos valores do colesterol "normal", ficando entre 56% e 75,4%.<sup>69,70</sup>

A probabilidade de desenvolver resistência à insulina é maior em mulheres com LES.<sup>71</sup> No entanto, neste estudo, não houve diferença significativa entre os pacientes lúpicos e o grupo controle quanto ao aparecimento do DM.

O comprometimento renal afeta entre 21,9% e 50% dos pacientes com LES, dependendo da coorte estudada.<sup>14,65</sup> Foi encontrado, em concordância com outros estudos, acometimento renal em 37,7% dos pacientes lúpicos.

### **5.3 A prevalência da HAS e sua associação com as manifestações clínicas, laboratoriais e com o tratamento do LES**

Numerosos estudos relatam uma alta prevalência de hipertensão em mulheres com LES, variando de 35 a 74%.<sup>69,19, 72</sup> Em flagrante contraste, a prevalência de hipertensão em mulheres jovens saudáveis (idades entre 15-44 anos) é baixa (3-14%).<sup>20</sup> Assim como evidencia a literatura, a prevalência de hipertensão foi maior no grupo dos pacientes lúpicos que na população controle, 64,7% vs. 21,2.

Pacientes lúpicos com hipertensão tendem a ter idade maior do que os pacientes normotensos,<sup>65</sup> a média de idade dos pacientes lúpicos hipertensos foi de 43 anos enquanto nos pacientes lúpicos normotensos esta média foi de 36 anos. Além disso, a duração da doença no grupo de hipertensos é geralmente maior que no grupo de normotensos.<sup>65</sup> Neste estudo, apesar de não haver significância estatística, a duração do LES foi maior nos pacientes hipertensos que nos normotensos (10,5 vs. 8,1).

Este trabalho não encontrou associação estatisticamente significativa entre os parâmetros laboratoriais dos pacientes lúpicos com a HAS. Na literatura este tema é pouco abordado, e não foi encontrada esta associação em outros estudos.

Dentre os pacientes lúpicos com hipertensão, 93,7% utilizavam prednisona, 75,5% faziam uso de antimalárico, 81% usavam algum imunossupressor e 55,7% faziam uso de estatina. O uso de imunossupressor e de estatina associou-se com a HAS de forma estatisticamente significativa. O maior uso de estatina nos pacientes lúpicos com hipertensão pode estar relacionado a uma atenção maior acerca das comorbidades, uma vez que o LES aumenta muito o risco CV. Desta forma, pequenas alterações dos valores lípidos em pacientes com HAS, justificam uma introdução precoce de estatina. O maior uso de imunossupressor na

população hipertensa é compreendida, considerando a alta prevalência de comprometimento renal que estes pacientes apresentam.

Apesar da associação encontrada entre HAS e acometimento renal nesta pesquisa, o aumento do risco de hipertensão durante o LES não pode ser atribuído exclusivamente a perda de néfrons, devido à glomerulonefrite. Existem relatos sugerindo que a nefrite lúpica e a hipertensão podem ocorrer independentemente uma da outra.<sup>25,26</sup>

A associação entre HAS e DCV não foi estatisticamente significativa, ainda que a DCV tenha sido mais prevalente nos pacientes lúpicos hipertensos do que naqueles que não apresentavam HAS. Mas credita-se a HAS um importante papel no desenvolvimento da DCV.<sup>14</sup>

A HAS, neste estudo, associou-se, de forma estatisticamente significativa, com a dislipidemia. Dos pacientes lúpicos hipertensos, 76,92% tinham dislipidemia enquanto que na população lúpica normotensa esse valor foi de 45,24% (p 0,001). Apesar de não haver associação com significância estatística, apenas os pacientes lúpicos hipertensos apresentaram DM (8,9%).

A compreensão de como a hipertensão se desenvolve nesta desordem auto-imune crônica pode ter relevância clínica para pacientes com LES.

## 6. CONCLUSÃO

O LES é uma doença inflamatória crônica, auto-imune, com uma alta prevalência de hipertensão arterial. Os mecanismos que contribuem para a hipertensão no LES são multifatoriais. No centro destes múltiplos fatores estão as citocinas, que por meio de sua atividade inflamatória, que promovem a hipertensão no LES. Assim, a compreensão destes fatores que levam à hipertensão lúpica mostra-se útil para estes pacientes e, em última análise, produzem novas pistas relevantes para os mecanismos causadores da hipertensão essencial humana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1785-96.
2. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NAd, Zimmermann AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008 jul/ago;48(4):196-207.
3. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:6.
4. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus.* 2002;11(8):528-32.
5. Tassiulas IO, Boumpas DT. *Textbook of Rheumatology.* Philadelphia 2008.
6. Nakamura RM, Bylund DJ. Contemporary concepts for the clinical and laboratory evaluation of systemic lupus erythematosus and "lupus-like" syndromes. *J Clin Lab Anal.* 1994;8(6):347-59.
7. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. [periódico na Internet]2009 [acesso em 2009 Aug 5]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
8. Smolen JS. Therapy of systemic lupus erythematosus: a look into the future. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S25-30.
9. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Mar;39(3):238-44.
10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997 Mar 1;145(5):408-15.
11. Bruce IN. Atherogenesis and autoimmune disease: the model of lupus. *Lupus.* 2005;14(9):687-90.
12. Thomas GN, Tam LS, Tomlinson B, Li EK. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the causes and possible prevention. *Hong Kong Med J.* 2002 Feb;8(1):26-32.
13. Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(9):672-5.
14. Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Apr;296(4):R1258-67.
15. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1991 Oct;21(2):73-80.

16. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992 Nov;93(5):513-9.
17. Al-Herz A, Ensworth S, Shojania K, Esdaile JM. Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):493-6.
18. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000;9(3):170-5.
19. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2001 Apr;37(4):1075-82.
20. Health, United States, 2007: With Chartbook on Trends in the Health of Americans. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2007 Nov. Report No.: 2007-1232.
21. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):2993-9.
22. Boos CJ, Lip GYH. Is Hypertension an Inflammatory Process? *Current Pharmaceutical Design.* 2006 May;12(13):1623-35.
23. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV, Jr., Scheel KW, Manning RD, Jr., Norman RA, Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972 May;52(5):584-94.
24. Guyton AC, Manning RD, Jr., Hall JE, Norman RA, Jr., Young DB, Pan YJ. The pathogenic role of the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984;6 Suppl 1:S151-61.
25. Petrin J, Rozman B, Dolenc P, Logar D, Bozic B, Vizjak A, et al. The dissociation of arterial hypertension and lupus glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Blood Press.* 1993 Jun;2(2):108-12.
26. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med.* 1992 Oct;152(10):2082-8.
27. Alves JD, Ames PR. Atherosclerosis, oxidative stress and auto-antibodies in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2003;207(1):23-8.
28. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. *Neth J Med.* 2003 Sep;61(9):273-7.
29. Tesar V, Masek Z, Rychlik I, Merta M, Bartunkova J, Stejskalova A, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Jul;13(7):1662-7.
30. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J.* 1994 Dec;70(830):863-70.
31. Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, Herrington JN, Granger JP. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 May;280(5):R1388-92.

32. Barton M, Shaw S, d'Uscio LV, Moreau P, Luscher TF. Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ETA receptors for endothelin regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Sep 29;238(3):861-5.
33. Clavell AL, Stingo AJ, Margulies KB, Brandt RR, Burnett JC, Jr. Role of endothelin receptor subtypes in the in vivo regulation of renal function. *Am J Physiol.* 1995 Mar;268(3 Pt 2):F455-60.
34. Pollock DM, Opgenorth TJ. ETA receptor-mediated responses to endothelin-1 and big endothelin-1 in the rat kidney. *Br J Pharmacol.* 1994 Mar;111(3):729-32.
35. Julkunen H, Saijonmaa O, Gronhagen-Riska C, Teppo AM, Fyhrquist F. Raised plasma concentrations of endothelin-1 in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1991 Jul;50(7):526-7.
36. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995 May;54(5):361-5.
37. Lassegue B, Griendling KK. Reactive oxygen species in hypertension; An update. *Am J Hypertens.* 2004 Sep;17(9):852-60.
38. Manning RD, Jr., Tian N, Meng S. Oxidative stress and antioxidant treatment in hypertension and the associated renal damage. *Am J Nephrol.* 2005 Jul-Aug;25(4):311-7.
39. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Oct;289(4):R913-35.
40. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003 Jun;24(3):278-301.
41. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Nov;15(11):2792-800.
42. Kipen Y, Briganti EM, Strauss BJ, Littlejohn GO, Morand EF. Three year follow-up of body composition changes in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Jan;38(1):59-65.
43. Kipen Y, Strauss BJ, Morand EF. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1998 May;37(5):514-9.
44. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Munoz EG, Salazar-Paramo M, Gonzalez-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002 Aug;22(4):138-41.
45. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1545-52.
46. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2000 Jun;33(6):605-18.



47. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005 Jan;45(1):9-14.
48. Peeva E, Venkatesh J, Diamond B. Tamoxifen blocks estrogen-induced B cell maturation but not survival. *J Immunol*. 2005 Aug 1;175(3):1415-23.
49. Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunol Lett*. 2005 Nov 15;101(2):123-43.
50. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;305:67-88.
51. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest*. 1994 Jan;93(1):17-25.
52. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol*. 2001 Jun;1(6):995-1008.
53. Jara-Quezada L, Graef A, Lavallo C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991 Mar;18(3):349-53.
54. Stumpe KO, Kolloch R, Higuchi M, Kruck F, Vetter H. Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Identification of abnormal central dopamine control. *Lancet*. 1977 Jul 30;2(8031):211-4.
55. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol*. 2009 Aug;24(8):1445-52.
56. Marsden PA, Brenner BM. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF-alpha. *Am J Physiol*. 1992 Apr;262(4 Pt 1):C854-61.
57. Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Oct;2(10):582-93.
58. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
59. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
60. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Express). National Heart, Lung and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program 2004 Aug.
61. Kirkwood B. *Essentials of medical statistics.*: Oxford; 1988.
62. Costallat LTL, Appenzeller S, Marini R. Evolução e fatores prognósticos do lúpus eritematoso sistêmico em relação com a idade de início. *Rev Bras de Reumatol*. 2002;42(2).

63. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):481-94.
64. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Carvalho MAPd, Ribeiro AL. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras de Reumatol*. 2007 mai/jun;47(3).
65. Sabio JM, Mediavilla JD, Fernandez-Torres C, Aliaga L, Jimenez-Alonso J. Risk factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus*. 2001;10(6):451-2.
66. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):399-404.
67. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*. 1990 Jan;33(1):37-48.
68. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):835-42.
69. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998 Jul-Aug;16(4):435-40.
70. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Sep;71(5):291-302.
71. Tso TK, Huang HY, Chang CK, Liao YJ, Huang WN. Clinical evaluation of insulin resistance and beta-cell function by the homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2004 Oct;23(5):416-20.
72. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1071-7.
73. Venegas-Pont M, Ryan MJ. Can estrogens promote hypertension during systemic lupus erythematosus? *Steroids*. 2010 Nov;75(11):766-71.
74. Kelley VR, Wuthrich RP. Cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*. 1999 Jan;19(1):57-66.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de curso do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando um levantamento de dados dos pacientes com Lúpus Eritematosos Sistêmicos atendidos no ambulatório de Reumatologia deste hospital. Esta análise é fundamental para avaliação do perfil dos pacientes portadores desta doença, possibilitando melhorar o atendimento, o tratamento e as possíveis doenças a ela associadas. Além disto, possibilita a organização e formação de banco de dados para futuras pesquisas realizadas pelo serviço.

Os dados serão coletados através da história clínica, resultado de exames e revisão do prontuário e serão preenchidos em formulários específicos. Não será realizada nenhuma intervenção terapêutica ou diagnóstica, apenas anotações do caso clínico de cada paciente. Isto significa que só utilizaremos os dados contidos em seu prontuário, não sendo necessária entrevista ou consulta adicional.

Seus dados pessoais não serão revelados na pesquisa. Em caso de dúvidas estaremos a disposição para maiores explicações. Você não é obrigado a autorizar a coleta de dados se não quiser. Em caso de desistência, você poderá ligar para os telefones (48) 9924-3433 ou (48) 9604-6325 e solicitar a retirada de seus dados de nossa pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_, número de identidade \_\_\_\_\_, autorizo a equipe de pesquisadores deste projeto a utilizar as informações contidas em meu prontuário para relato de caso clínico/ trabalho científico e publicação subsequente em congresso ou revista.

Declaro que recebi orientações do médico/acadêmico \_\_\_\_\_ quanto à metodologia do trabalho, relato, publicação e sigilo de dados.

\_\_\_\_\_  
Dr. Ivânio Alves Pereira  
**Pesquisador responsável/Orientador**

\_\_\_\_\_  
Dr. Edelson Flávio Morato  
**Pesquisador responsável/Orientador**

\_\_\_\_\_  
Carolina S. Miranda  
Pesquisadora principal

\_\_\_\_\_  
Flávia Renata M. Zanoni  
Pesquisadora principal

**Paciente / Responsável:** \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Florianópolis, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

**PROTOCOLO PESQUISA: PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

<b>Dados pessoais</b>			
Iniciais	Data de nascimento	Prontuário	
Telefone	Sexo ( ) M ( ) F	Cor/etnia	
Peso: _____	Altura: _____	Circunferência Abdominal: _____	
Local do atendimento			
Endereço			
<b>LES</b>			
Idade do diagnóstico (mês/ano):		Duração da doença:	
Critérios de LES	( ) rash malar	( ) desordem renal	
	( ) lesão discóide	( ) desordem neurológica	
	( ) fotossensibilidade	( ) desordem hematológica	
	( ) úlceras orais	( ) desordens imunológicas	
	( ) artrite	( ) FAN positivo	
	( ) serosite		
Nefropatia/ Insuficiência renal	Creatinina: _____ mg/dl	Proteinúria 24h: _____ mg	
	Uréia _____ mg/ dl	Sedimento urinário: ( ) proteinúria ( ) hematúria	
Tratamento utilizado (atual)	( ) prednisona _____	( ) agentes biológicos _____	
	( ) AINE _____	( ) AAS _____	
	( ) imunossupressor _____	( ) estatina _____	
	( ) antimalárico _____	( ) outros _____	
Hx familiar	( ) sim ( ) não ( ) não disponível		
<b>Laboratório (no momento do diagnóstico da comorbidade)</b>			
VHS _____	FAN _____	Anti - Sm _____	
PCR _____	Anti-RO _____	Anti-RNP _____	
FR _____	Anti-DNA _____	VDRL _____	
Anticoagulante lúpico _____	Anti-cardiolipina IgG e IgM _____	C3 _____	
		C4 _____	
		CH50 _____	
<b>Comorbidades</b>			
<b>Diabetes</b>	Idade do diagnóstico (mês/ano):		
	Duração da doença:		
	Critérios diagnósticos DM	( ) glicemia plasmática jejum $\geq 126$ mg/dl _____	
		( ) teste tolerância oral a glicose $\geq 200$ mg/dl _____	
		( ) glicemia ao acaso $\geq 200$ mg/dl com sintomas clássicos	
Tratamento (atual)	( ) metformina	( ) meglitinida	
	( ) glitazona	( ) acarbose	
	( ) insulina	( ) inibidores da DPP-4	
	( ) glibenclamida	( ) outros _____	
	( ) Sem tratamento		
História familiar	( ) sim ( ) não ( ) não disponível		
Lesões em órgão alvo	Retinopatia diabética	Neuropatia diabética	
	( ) sim ( ) não	( ) sim ( ) não	

	Tipo		( ) DM I		( ) DM II	
Hipertensão	Idade do diagnóstico (mês/ano)			Duração da doença:		
	Tratamento	( ) diurético		( ) Tiazídico		
		( ) beta bloqueador		( ) de Alça		
( ) bloqueador alfaadrenérgico		( ) poupador de potássio		( ) IECA		
( ) bloqueador de ação central		( ) Sem tratamento		( ) BRA II		
( ) outros _____		( ) bloqueador canal de Ca		( ) outros _____		
História familiar		( ) sim ( ) não		( ) não disponível		
Doenças renais	( ) sim ( ) não		( ) não		( ) não disponível	
	Nefrite	( ) sim ( ) não		( ) não disponível		
	Biópsia	( ) sim		Padrão: _____		Classe: _____
( ) não		( ) não disponível				
Dislipidemia (valores antes do uso de estatina ou no momento do diagnóstico da comorbidade)				CT_____ HDL_____		TG_____ LDL_____
Doenças cardiovasculares	angina	( ) sim ( ) não		Angioplastia ( ) sim ( ) não		
	IAM	( ) sim ( ) não		Cirurgia ( ) sim ( ) não		
	AVC	( ) sim ( ) não		Cateterismo ( ) sim ( ) não		
	ECO FE _____%	HVE		( ) sim		( ) não
	Septo _____mm	Disfunção Diastólica		( ) sim		( ) não
Tabagismo	( ) sim		( ) não			
	( ) fumante pregresso		_____ maços/ano			

## ANEXO 3

**PROTOCOLO PESQUISA: PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO – GRUPO CONTROLE**

Dados pessoais					
Iniciais	Data de nascimento	Prontuário			
Telefone	Sexo ( ) M ( ) F	Cor/etnia			
Peso: _____	Altura: _____	Circunferência Abdominal: _____			
Local do atendimento		Endereço			
Comorbidades					
Diabetes	Idade do diagnóstico (mês/ano):		Duração da doença:		
	Critérios diagnósticos DM	( ) glicemia plasmática jejum $\geq 126$ mg/dl _____			
		( ) teste tolerância oral a glicose $\geq 200$ mg/dl _____			
		( ) glicemia ao acaso $\geq 200$ mg/dl com sintomas clássicos			
	Tratamento (atual)	( ) metformina		( ) meglitinida	
		( ) glitazona		( ) acarbose	
( ) insulina		( ) inibidores da DPP-4			
( ) glibenclamida		( ) outros _____			
( ) Sem tratamento					
História familiar	( ) sim ( ) não ( ) não disponível				
Lesões em órgão alvo	Retinopatia diabética	Neuropatia diabética			
	( ) sim ( ) não	( ) sim	( ) não		
Tipo	( ) DM I		( ) DM II		
Hipertensão	Idade do diagnóstico (mês/ano)		Duração da doença:		
	Tratamento	( ) diurético		( ) Tiazídico	
		( ) de Alça			
( ) poupador de potássio					
( ) beta bloqueador		( ) IECA			
( ) bloqueador alfaadrenérgico		( ) bloqueador da AT 1			
( ) bloqueador de ação central		( ) bloqueador canal de Ca			
( ) Sem tratamento		( ) outros _____			
História familiar	( ) sim ( ) não ( ) não disponível				
Doenças renais	( ) sim ( ) não ( ) não disponível				
	nefrite	( ) sim ( ) não ( ) não disponível			
	biópsia	( ) sim		Padrão: _____	Classe: _____
( ) não		( ) não disponível			
Dislipidemia (valores antes do uso de estatina ou no momento do diagnóstico da comorbidade)		CT _____	HDL _____		
		TG _____	LDL _____		



Doenças cardiovasculares	angina	( ) sim	( ) não	Angioplastia	( ) sim	( ) não
	IAM	( ) sim	( ) não	Cirurgia	( ) sim	( ) não
	AVC	( ) sim	( ) não	Cateterismo	( ) sim	( ) não
	ECO FE ____%	HVE	( ) sim	( ) não		
	Septo _____mm	Disfunção Diastólica	( ) sim	( ) não		
Tabagismo	( ) sim	( ) não				
	( ) fumante progressivo	_____ maços/ano				

## APÊNDICE

## FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá aos seguintes critérios:

- 1) Forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);
- 2) Conteúdo;
- 3) Apresentação oral;
- 4) Material didático utilizado na apresentação;
- 5) Tempo de apresentação:
  - a) 15 minutos para o aluno;
  - b) 05 minutos para cada membro da Banca;
  - c) 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

ALUNA: FLÁVIA RENATA MOTTA ZANONI

PROFESSORES: DR. EDELTON FLÁVIO MORATO E DR. IVÂNIO ALVES PEREIRA

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

ASSINATURA: \_\_\_\_\_