

**VIVIANE ANGELINA DE SOUZA**

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASSOCIAÇÃO COM NEFRITE LÚPICA,  
ATIVIDADE DA DOENÇA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde: Área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

**Orientador: Professor Doutor Luiz Carlos Ferreira de Andrade**  
**Coorientador: Professor Doutor Marcus Gomes Bastos**

**JUIZ DE FORA**  
**2012**

Souza, Viviane Angelina de.

Níveis séricos de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico : associação com nefrite lúpica, atividade da doença e densidade mineral óssea. / Viviane Angelina de Souza. – 2012.  
120 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

1. Vitamina D. 2. Lúpus eritematoso. 3. Nefrite. I. Título.

CDU 577.161.2

**VIVIANE ANGELINA DE SOUZA**

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASSOCIAÇÃO COM NEFRITE LÚPICA,  
ATIVIDADE DA DOENÇA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde: Área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Aprovada em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Hélydy Sanders Pinheiro  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Jane Azevedo da Silva  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Paulo Madureira de Pádua  
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

À minha querida prima Elenice Maria Dinalli  
(in memoriam), que não resistiu aos mistérios  
dessa doença chamada Lúpus Eritematoso  
Sistêmico.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por ter-me dado paciência e perseverança para cumprir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais, Heli Zito e Célia, meus eternos orientadores, por todo o amor, empenho e sacrifícios realizados para minha formação.

Ao meu marido, Alexandre Ferreira Oliveira, pelo amor, dedicação e paciência. Seu apoio e presença incondicionais foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha filha, Vitória, fonte de todo o meu amor e inspiração, espero que possa entender os momentos em que estive ausente para poder me dedicar a este trabalho.

À minha irmã, Teresa Cristina, pela eterna confiança e companheirismo.

Aos meus professores, Dr. Antônio Scafuto Scotton e Dr. Paulo Madureira de Pádua, exemplos de vida e profissionalismo.

Ao meu orientador, Dr. Luiz Carlos Ferreira de Andrade, e coorientador, Dr. Marcus Gomes Bastos, pelos ensinamentos, dedicação e paciência dispensados.

À professora Nádia Rezende Barbosa Raposo e à Dra. Natália Maria Fernandes, pelo auxílio na realização deste trabalho.

A todos os professores do programa de Pós-Graduação, pelos ensinamentos e ajuda em minha formação.

Aos reumatologistas Dr. Marcelo Gonçalves Alvarenga, Dr. Rafael de Oliveira Fraga e Dra. Silviane Vassalo, pelo auxílio na captação de pacientes para este trabalho.

Aos meus colegas de pós-graduação Jessica do Amaral Bastos e Henrique Novais Mansur, pelas valiosas sugestões e contribuições.

A todos os funcionários do CAS/HU da UFJF e da Fundação IMEPEN que, de alguma maneira, contribuíram para este estudo.

À Fundação IMEPEN, pela disponibilização de recursos humanos e financeiros que viabilizaram a realização desta pesquisa.

Aos pacientes e controles participantes deste trabalho, meu muito obrigado.

Enfim, a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para este estudo, minha eterna gratidão.

*“Eterno, é tudo aquilo que dura uma fração de segundo, mas com tamanha intensidade, que se petrifica, e nenhuma força jamais o resgata...”*

Carlos Drummond de Andrade

## RESUMO

Atualmente, é descrito papel imunomodulador da vitamina D, além de seu já reconhecido efeito na manutenção da homeostase óssea. A insuficiência de vitamina D é considerada epidêmica, e pode influenciar a patogenia de doenças autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Este estudo avaliou a prevalência de insuficiência de vitamina D em pacientes com LES comparados a controles saudáveis, além de associações entre vitamina D e manifestações clínicas, nefrite lúpica, atividade da doença e densidade mineral óssea (DMO). A vitamina D foi avaliada pela análise sérica da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e níveis inferiores a 30 ng/mL foram considerados insuficientes. Foram avaliados 45 pacientes com LES e 25 controles saudáveis. A mediana (mínimo-máximo) da 25(OH)D foi 29,48 (20,83-44,23) ng/mL no grupo doente e 37,68 (22,91-44,07) ng/mL nos controles ( $p < 0,0001$ ). Ocorreu prevalência de insuficiência de 25(OH)D em 55% dos pacientes e 8% dos controles ( $p = 0,001$ ). A vitamina D associou-se com tempo de duração da doença ( $r = 0,311$ ;  $p = 0,037$ ) e uso de hidroxicloroquina ( $r = -0,337$ ;  $p = 0,024$ ). Houve fraca evidência de associação inversa entre vitamina D e interleucina (IL)-6 ( $r = -0,276$ ;  $p = 0,066$ ). Não houve associação entre 25(OH)D e nefrite lúpica ou densidade mineral óssea. O modelo de regressão logística multivariada evidenciou maior chance de ocorrer 25(OH)D  $< 30$  ng/mL no grupo de pacientes lúpicos que nos controles (OR: 78,25;  $p = 0,0001$ ), quando ajustado para possíveis variáveis confundidoras. Nos pacientes lúpicos, a hipovitaminose D mostrou-se prevalente. A vitamina D associou-se com tempo de duração da doença e uso de hidroxicloroquina.

**Palavras-chave:** vitamina D; lúpus eritematoso sistêmico; nefrite lúpica; atividade da doença; densidade mineral óssea.

## ABSTRACT

Currently, it is described an immunomodulator role of vitamin D besides its already known effect on bone homeostasis. Vitamin D insufficiency is considered to be epidemic and may influence the pathogenesis of autoimmune diseases, like Systemic Lupus Erythematosus (SLE). This study evaluated the prevalence of vitamin D insufficiency in patients with SLE compared to healthy controls, and the association between vitamin D and clinical parameters, lupus nephritis, disease activity and bone mineral density (BMD). Vitamin D was evaluated by serum analysis of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] by high performance liquid chromatography (HPLC) and levels below 30 ng/mL were considered insufficient. We evaluated 45 patients with SLE and 25 healthy controls. Median (range) of 25(OH)D was 29,48 (20,83-44,23) ng/mL in lupus patients and 37,68 (22,91-44,07) ng/mL in controls ( $p < 0,0001$ ). The prevalence of 25(OH)D insufficiency was 55% in patients and 8% in controls ( $p = 0,001$ ). Vitamin D was associated with time of disease duration ( $r = 0,311$ ;  $p = 0,037$ ) and use of hydroxychloroquine (HXQ) ( $r = -0,337$ ;  $p = 0,024$ ). There was a weak evidence of inverse association between vitamin D and interleukin (IL)-6 in patients with SLE ( $r = -0,276$ ;  $p = 0,066$ ). No association between 25(OH)D and lupus nephritis or bone mineral density was found. Multivariate logistic regression analysis evidenced higher probability of 25(OH)D  $< 30$  ng/mL in SLE patients than in controls (OR: 78,25;  $p = 0,0001$ ), when adjusted to possibly confounding variables. In lupus patients, hypovitaminosis D was prevalent. Vitamin D was associated with time of disease duration and use of hydroxychloroquine.

**Key-words:** vitamin D; Lupus Erythematosus, Systemic; lupus nephritis; disease activity; bone mineral density.



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AINH	Anti-inflamatório não hormonal
AAN	Anticorpo antinuclear
APC	Célula apresentadora de antígeno
AR	Artrite reumatoide
BAFF	Fator ativador de células B
BCG	Método colorimétrico verde de bromocresol
BLYS	Fator estimulador de linfócitos B
CAS/HU	Centro de atenção à saúde do Hospital Universitário
C1	Fração C1 do complemento
C1q	Fração C1q do complemento
C2	Fração C2 do complemento
C3	Fração C3 do complemento
C4	Fração C4 do complemento
CH-50	Fração CH-50 do complemento
CMIA	Imunoensaio quimioluminescente por micropartículas
CYP27B1	Enzima 1- $\alpha$ hidroxilase
DFQ	Difosfato de cloroquina
DMO	Densidade mineral óssea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNA nativo	DNA de dupla hélice
DRC	Doença renal crônica
DXA	Absorciometria com emissão de energia dupla
EAS	Exame de elementos anormais e sedimentoscopia
ECG	Eletrocardiograma
ECLAM	Consenso Europeu para Medida de Atividade no LES
ELISA	Imunoensaio enzimático competitivo
EUA	Estados Unidos da América
FFR	Falência funcional renal
FGF 23	Fator de crescimento derivado de fibroblasto 23
GN	Glomerulonefrite
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBsAg	Antígeno Austrália
HCV	Hepatite viral C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HXQ	Hidroxicloroquina
IFI	Imunofluorescência indireta
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
KDIGO	Kidney disease improvement global outcomes
K/DOQI	Kidney disease outcomes quality initiative
LB	Linfócito B

LT	Linfócito T
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
ME	Microscopia eletrônica
MEIA	Imunoensaio enzimático de micropartículas
MO	Microscopia óptica
NIEPEN	Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia
(OH)D	Hidroxivitamina D
(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Dihidroxivitamina D
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds Ratio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRus	Proteína C reativa ultrasensível
PDN	Prednisona
AGM	Avaliação global do médico
PLD	Proteína de ligação da vitamina D
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor do ativador do fator nuclear $\kappa\beta$
RANKL	Receptor do ativador do ligante do fator nuclear $\kappa\beta$
RVD	Receptor de vitamina D
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SLEDAI	Índice de atividade da doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico
SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR
SM	Smith
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TG	Triglicérides
Th1	Linfócito T helper 1
Th2	Linfócito T helper 2
Th17	Linfócito T helper 17
TNF	Fator de necrose tumoral
Treg	Linfócito T regulador
TRS	Terapia renal substitutiva
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UI	Unidades internacionais
UV	Método molibdato para determinação de fósforo sérico
UVB	Ultravioleta B
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	15
2.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	17
2.3 NEFRITE LÚPICA.....	24
2.4 OSTEOPOROSE E LES.....	26
2.5 VITAMINA D.....	30
2.6 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: EPIDEMIOLOGIA.....	40
2.7 LES E VITAMINA D.....	42
<b>3 HIPÓTESE.....</b>	<b>50</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>51</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>52</b>
5.1 OBJETIVO GERAL.....	52
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
<b>6 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>53</b>
6.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	53
6.2 PACIENTES E MÉTODOS.....	53
6.3 PRIMEIRA VISITA.....	54
6.4 ANÁLISE 25-HIDROXIVITAMINA D.....	57
6.5 ANÁLISE INTERLEUCINA-6.....	57
6.6 SEGUNDA VISITA.....	58
6.7 ANÁLISE DA ATIVIDADE DA DOENÇA.....	60
6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	60

<b>7 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>62</b>
7.1 ARTIGO 1.....	63
7.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO COMPLEMENTARES.....	85
7.2.1 RESULTADOS COMPLEMENTARES.....	85
7.2.2 DISCUSSÃO COMPLEMENTAR.....	93
<b>8 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>96</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>111</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) apresenta elevada prevalência mundial. Entre suas principais causas, encontram-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a nefropatia diabética e as glomerulopatias (TONELLI et al., 2011; SESSO et al., 2010). Entre as glomerulopatias, destaca-se o LES, doença inflamatória autoimune, com envolvimento multissistêmico (COSTENBADER et al., 2011; CAMERON, 1999).

As doenças autoimunes são consideradas a terceira causa de morbidade e mortalidade no mundo atualmente, sendo superadas apenas pelas doenças cardiovasculares e pelo câncer. Apesar desse alto índice, sua etiologia e patogênese permanecem obscuras, implicando-se variados fatores (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007; HAREL; SHOENFELD, 2006). Recentemente, descreveu-se uma associação entre autoimunidade e vitamina D e a elevada predominância de hipovitaminose D em várias doenças autoimunes, entre as quais o LES (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Vários fatores estão implicados na patogenia do LES, como fatores étnicos, genéticos, ambientais e socioeconômicos. Entretanto, tais fatores, isoladamente, não explicam o significativo aumento da incidência da doença nos últimos 20 anos, sugerindo a importância do envolvimento de fatores ambientais. A deficiência de vitamina D, reconhecida atualmente como epidêmica, pode ser um fator ambiental responsável pelo desencadeamento do LES (KAMEN; ARANOW, 2008).

Exercendo seu efeito clássico sobre o metabolismo do cálcio e fósforo, a vitamina D reforça a densidade mineral óssea (DMO) e previne contra a osteoporose e fraturas ósseas (KAMEN; ARANOW, 2008). Além de elevada prevalência de hipovitaminose D no LES, evidências epidemiológicas demonstram redução da DMO e aumento do risco de fraturas nesse grupo de doentes (SCHMAJUK et al., 2010).

A vitamina D é ainda preponderante sobre outros sistemas, incluindo músculos, sistema vascular, reprodução, crescimento e diferenciação celular, malignidade e sistema imunológico. Seu papel imunomodulador inclui efeitos inibitórios sobre os linfócitos T (LT), linfócitos B (LB) e células dendríticas. Esse efeito imunossupressivo induziu a se considerar o papel da vitamina D em doenças autoimunes, como o LES (KAMEN; ARANOW, 2008).

As consequências da deficiência da vitamina D sobre o desenvolvimento de doenças autoimunes, a gravidade do acometimento da doença e seu potencial como agente terapêutico imunomodulador são áreas de crescente interesse atualmente (KAMEN; ARANOW, 2008).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é um problema de saúde pública no mundo inteiro, atingindo tanto países desenvolvidos quanto os em desenvolvimento. Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que cerca de 26 milhões de adultos são portadores de DRC (TONELLI et al., 2011). No Brasil, a incidência e a prevalência de DRC estão aumentando. As estatísticas evidenciam que o número de pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil está próximo dos 120.000 (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

De acordo com dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), baseados no Censo Brasileiro de Diálise de 2010, atualmente, existem no Brasil 92.091 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), sendo que a grande maioria dos casos (57,4%) concentra-se na região sudeste (FERNANDES et al., 2010).

A melhor medida da função renal global é a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) e a sua diminuição é observada na DRC. A TFG pode variar de acordo com a idade, o sexo e o tamanho corporal. Quando a TFG atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea, estabelece-se o que denominamos falência funcional renal (FFR) (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Independentemente da doença de base, os principais desfechos da DRC são suas complicações, decorrentes da perda da função renal, óbito (principalmente por causas cardiovasculares) e FFR. Estudos recentes evidenciam que tais desfechos podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente com implementação de medidas preventivas (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Define-se a DRC como a diminuição funcional renal (TFG  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) e/ou lesão do parênquima renal (com função renal normal) presentes por um período igual ou superior a três meses. A proteinúria (albuminúria) persistente é o principal marcador de lesão do parênquima renal. Outros marcadores de lesão renal incluem anormalidades no sedimento urinário, principalmente hematúria glomerular e leucocitúria (K/DOQI, 2002). A partir desta definição e baseada na TFG, foi proposta a classificação (estagiamento) da DRC (KDOQI, 2002), recentemente revista em reunião de consenso (ECKARDT et al., 2009), apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Estagiamento da DRC proposto pelo grupo de trabalho K/DOQI e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Conditions (K/DOQI; KDIGO, 2009).

<b>Estágio</b>	<b>Descrição</b>	<b>TFG*</b>	<b>Proteinúria</b>
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	$\geq 90$	Presente
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60-89	Presente
3A	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	45-59	Presente ou ausente
3B	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	30-44	Presente ou ausente
4	Lesão renal com TFG severamente diminuída	15-29	Presente ou ausente
5	FFR** estando ou não em terapia renal substitutiva	$<15$	Presente ou ausente

\*TFG= Taxa de Filtração glomerular em mililitros mL/minuto ( $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) \*\*FFR= Falência funcional renal.

Fonte: Eckardt et al., 2009.

Alguns pacientes apresentam suscetibilidade aumentada para DRC e são considerados grupos de risco. Entre eles, podemos citar os hipertensos, diabéticos, idosos, portadores de doenças cardiovasculares, familiares de pacientes portadores de DRC e usuários de medicações nefrotóxicas (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; O'HARE et al., 2007).

De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise, as principais causas de DRC são a nefrosclerose hipertensiva (35%), seguida da nefropatia diabética (27%), e glomerulopatias (13%) (SESSO et al., 2010). As glomerulopatias podem ser divididas em primárias ou secundárias a outras doenças. Dentre as glomerulopatias secundárias, destaca-se a glomerulonefrite decorrente do LES (COSTENBADER et al., 2011; CAMERON, 1999).



## 2.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, acometendo principalmente mulheres jovens em idade reprodutiva, em uma proporção de nove mulheres para cada homem (LANNA; FERREIRA; TELLES, 2008). A prevalência varia de 20 a 150 casos/100.000 indivíduos, podendo variar de acordo com a raça, etnia e nível socioeconômico (PONS-ESTEL et al., 2010; WARD; PYUN; STUDENSKI, 1995).

Sua evolução é crônica, caracterizada por períodos de atividade e remissão, e tem melhorado muito nas últimas décadas (BARR; ZONANA-NACACH; MAGDER; PETRI, 1999). Cerca de 90% dos pacientes sobrevivem após dois anos do diagnóstico, sendo que, três décadas atrás, tal taxa era de 50% (GINZLER; SCHORN, 1988). A sobrevida em dez anos situa-se em torno de 80% a 90% (ABU-SHAKRA et al., 1995; BOUMPAS et al., 1995).

A curva de mortalidade no LES é bimodal, sendo que esse padrão foi descrito há mais de 30 anos (UROWITZ et al., 1976). As causas de óbito nos primeiros cinco anos da doença geralmente são devidas à atividade da doença e/ou ao tratamento, pois há necessidade do uso de altas doses de corticosteroides e/ou imunossupressores, o que predispõe o paciente ao desenvolvimento de infecções (TELLES et al., 2007; UROWITZ; GLADMAN, 2007).

A mortalidade tardia geralmente resulta de doenças cardiovasculares e suas complicações (TELLES et al., 2007; UROWITZ; GLADMAN, 2007). A gravidade da doença é variável: desde formas leves e intermitentes até quadros graves e fulminantes. Entretanto, remissão completa e permanente é rara.

A doença afeta a resposta imunológica e são produzidos anticorpos dirigidos contra proteínas do próprio organismo, os chamados autoanticorpos. Os autoanticorpos são úteis no diagnóstico do LES e podem estar associados a determinadas manifestações clínicas da doença. Embora a causa do LES não seja conhecida, admite-se que a interação de fatores

genéticos, hormonais, epigenéticos e ambientais participe do desencadeamento ou exacerbação da atividade da doença (TSOKOS, 2011; LANNA; FERREIRA; TELLES, 2008). Alguns fatores são tradicionalmente reconhecidos como exposição ao sol, estresse emocional, infecções, alguns medicamentos, como as sulfonamidas e hidralazina, e cirurgias (BUYON, 2008).

Essencialmente, qualquer órgão pode ser afetado pelo LES, com sintomas constitucionais, mucocutâneos, musculoesqueléticos, renais e sistema nervoso central sendo os mais comuns (BUYON, 2008; PISETSKY, 2008).

O LES, por apresentar envolvimento multissistêmico, requer amplo diagnóstico diferencial. Com algumas raras exceções, a única anormalidade laboratorial é a presença dos anticorpos antinucleares (AAN) (BUYON, 2008). Devido à complexidade da doença, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabeleceu 11 critérios diagnósticos em 1982, os quais foram revisados em 1997 (TABELA 2). Esses critérios refletem as principais manifestações clínicas e laboratoriais da doença. A presença de quatro ou mais desses critérios é necessária para o diagnóstico (HOCHBERG, 1997; TAN et al., 1982).

Tabela 2: Critérios do ACR para classificação do LES revisados em 1997.

- 
1. Eritema malar
  2. Lesão cutânea crônica (discoide)
  3. Fotossensibilidade
  4. Úlceras orais ou nasofaríngeas
  5. Artrite não erosiva em uma ou mais articulações
  6. Pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações no eletrocardiograma - ECG)
  7. Acometimento renal: proteinúria persistente  $> 0,5\text{g}/24\text{h}$  ou 3+ no exame de elementos anormais e sedimentoscopia urinários (EAS) ou cilindros celulares
  8. Convulsão ou psicose
  9. Alterações hematológicas (anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia  $<4000/\text{mm}^3$  ou linfopenia  $<1500/\text{mm}^3$  ou plaquetopenia  $<100000/\text{mm}^3$  (em uma ou mais ocasiões), na ausência de medicamentos trombocitopênicos
  10. Alterações imunológicas: títulos elevados de anticorpos contra o ácido desoxirribonucleico (DNA) de dupla hélice (DNA nativo) ou anti-Smith (SM) ou presença de anticorpos antifosfolípidos baseada em a) teste positivo para anticoagulante lúpico utilizando método padrão; b) títulos elevados de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG; c) teste falso-positivo para *Treponema pallidum* por pelo menos seis meses e confirmado por testes de imobilização ou fluorescência
  11. Presença de anticorpos antinucleares: AAN em títulos elevados pelo método de imunofluorescência indireta (IFI) ou equivalente, em qualquer ocasião da investigação, na ausência de uso de medicamentos capazes de induzi-los.
- 

Fonte: Hochberg, 1997; Tan et al., 1982.

A atividade da doença no LES é avaliada por uma variedade de instrumentos que utilizam critérios clínicos e laboratoriais produzindo um determinado escore. Um desses instrumentos é o Índice de Atividade da Doença no LES (SLEDAI) (BRESLIN et al., 2011).

Em 2000, um grupo de estudiosos revisou o SLEDAI, dando origem ao SLEDAI 2K, um modelo validado para avaliação da atividade da doença no LES e que selecionou 24 variáveis de interesse em nove sistemas orgânicos acometidos pelo LES. O escore máximo é 105 e a pontuação 0 indica remissão da doença (GLADMAN; IBÁÑEZ; UROWITZ, 2002).

A abordagem do paciente com LES deve ser multidisciplinar, adotando-se medidas gerais, como informar o paciente e seus familiares sobre a doença, o uso de fotoprotetores e a realização de um programa de exercícios para manutenção de um bom condicionamento físico, imunização adequada, assim como identificar e tratar precocemente os fatores de risco para doenças cardiovasculares. O tratamento medicamentoso tradicional inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides e antimaláricos. O tratamento do envolvimento

orgânico grave geralmente requer o uso de imunossupressores, imunoglobulina endovenosa, anticorpos anti-CD20, além de transplante de medula óssea (MANZI; KAO, 2008; TELLES et al., 2008; LEANDRO et al., 2005).

O surgimento de novas terapias biológicas direcionadas contra alvos específicos da cascata inflamatória pode revolucionar o tratamento da doença. O fator ativador de LB (BAFF) é crucial para a sobrevivência e maturação dessas células, sendo um alvo terapêutico promissor no LES. Recentemente, foi aprovado o uso de um antagonista do BAFF, belimumab (anti-Blys – antifator estimulador de LB), constituindo-se em mais uma arma na luta contra esta doença (CHICHE; JOURDE; MANCINI, 2011; LIU; DAVIDSON, 2011; LATEEF; PETRI, 2010).

Os achados patológicos do LES ocorrem em todo o organismo e manifestam-se por inflamação, vasculopatia, vasculite e depósito de imunocomplexos. Os achados que melhor caracterizam a patologia envolvem os rins, com aumento nas células e matriz mesangiais, inflamação, proliferação celular, anormalidades na membrana basal e depósito de complexos imunes (PISETSKY, 2008; AUSTIN et al., 1994).

O LES é considerado o protótipo das doenças autoimunes, caracterizando-se por deficiências na regulação do sistema imune e perda do mecanismo de autotolerância. A principal anormalidade imunológica no LES baseia-se em apoptose inadequada, exposição de fragmentos de células no sistema imune, resposta imune anormal, com hiper-reatividade de LB e LT e deficiência na imunorregulação. Destacam-se como falhas na imunorregulação o *clearance* inadequado de imunocomplexos e regulação inadequada de células T e B ativas pelas células T supressoras (LANNA; FERREIRA; TELLES, 2008; BIJL et al., 2006, YURASOV et al., 2005).

A produção de autoanticorpos no LES ocorre devido a anormalidades generalizadas das células do sistema imune, envolvendo células B, células T e monócitos. Esses distúrbios

parecem promover hiperatividade dos LBs, levando à hipergamaglobulinemia, aumento no número de células produtoras de autoanticorpos e resposta exacerbada a vários antígenos, sejam eles próprios ou não próprios (RAHMAN; ISENBERG, 2008; ARBUCKLE et al., 2003).

Ocorre aumento na maturação de células dendríticas, levando ao desenvolvimento de células pró-inflamatórias, como a resposta T helper 17 (Th17), além de função deficiente das células T regulatórias (Treg) (FRANSEN et al., 2010).

O sistema complemento parece exercer papel benéfico e deletério no LES. Por um lado, pacientes com doença em atividade apresentam-se com níveis reduzidos de complemento, pois os imunocomplexos, contendo autoantígenos e autoanticorpos, ativam e consomem as proteínas do sistema complemento, e o depósito desses complexos nos tecidos causa dano inflamatório. Por outro lado, deficiência homozigota de qualquer proteína das fases precoces da via clássica do complemento associa-se fortemente com o desenvolvimento do LES, sugerindo um papel protetor desse sistema sobre a doença. Tal hipótese baseia-se no papel que o complemento exerce sobre o limiar de ativação dos LTs e LBs, reduzindo a tolerância periférica (MANDERSON; BOTTO; WALPORT, 2004).

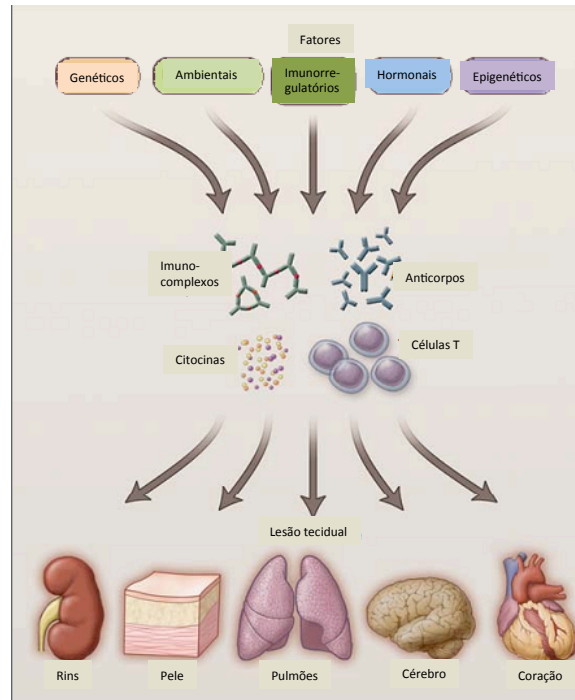
A deficiência mais frequente é a do componente C2, que, quando em homozigose, confere 25% de chance de desenvolvimento de formas semelhantes a quadros brandos de LES. A próxima em frequência é a deficiência do componente C4, que confere uma chance de 50% de desenvolvimento de LES. A mais rara dessas é a deficiência do componente C1q, que, entretanto, confere uma chance de 90% de desenvolvimento de LES, usualmente com importante comprometimento renal (WALPORT, 2001).

Outro fator proeminente na imunopatogenia do LES é a ocorrência de uma “assinatura” de interferon (IFN) nas células do sangue periférico dos pacientes. Através de análise por técnicas de biologia molecular, as células periféricas de pacientes lúpicos

demonstram padrões de expressão gênica consistentes com estimulação pelo IFN-alfa. O IFN tipo I é capaz de ativar tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo e sua produção pode sofrer influência de alguns fatores ambientais e genéticos que estão associados ao desenvolvimento do LES ou exacerbação da atividade da doença (RÖNNBLÖM; ALM; ELORANTA, 2011; KIROU et al., 2005; BAECHLER et al., 2003).

Em suma, fatores patogênicos interagem sequencialmente ou simultaneamente, atuando sobre o sistema imunológico, promovendo a produção de autoanticorpos, imunocomplexos, LT inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias, as quais são capazes de iniciar ou amplificar a resposta inflamatória, ocasionando dano tecidual (FIGURA 1).

Figura 1: Patogênese do LES.



Fonte: Adaptado de Tsokos, 2011.

### 2.3 NEFRITE LÚPICA

O envolvimento renal ainda constitui-se num dos principais determinantes da morbimortalidade de pacientes com LES. Manifesta-se clinicamente em 50% a 70% dos casos, mas 100% deles têm doença renal à microscopia eletrônica (ME). Em geral, as manifestações renais surgem nos primeiros dois a cinco anos da doença (HUONG et al., 1999).

O acometimento renal pode ser avaliado baseando-se em elementos clínico-laboratoriais ou pela biópsia. A presença de anticorpos dirigidos contra o DNA nativo é sugestivo de nefrite lúpica e associa-se com atividade da doença. Também foi descrita a ocorrência de anticorpos contra a região colágeno-like da fração C1q do complemento (C1q), os quais também estão associados ao envolvimento renal (MATRAT et al., 2011).

A avaliação clínica inclui análise do sedimento urinário e pesquisa de proteinúria, que pode ser verificada por meio da fita de imersão. Quando há positividade do teste, há necessidade de quantificação da proteinúria, que pode ser realizada em amostras urinárias colhidas em 24 horas ou em amostras isoladas, neste caso, com a relação proteinúria/creatinina (KIRSZTAJN; BASTOS, 2007). O sedimento pode apresentar-se pouco alterado (nas formas mesangiais ou membranosas) ou ativo, contendo grande número de hemácias e cilindros hemáticos (consistentes com as formas proliferativas) (ANDERSON, 1998).

Hematúria dismórfica persistente com mais de 10.000 hemácias/mL (na ausência de outras causas, como menstruação) e/ou piúria com mais de 10.000 leucócitos/mL (excluindo infecção) são altamente sugestivas de nefrite lúpica, mesmo na ausência de proteinúria. A TFG pode ser normal, nas formas mais leves da doença, até muito reduzido, como nas formas proliferativas difusas acompanhadas de sedimento nefrítico-nefrótico (AUSTIN et al., 1994).



A doença renal geralmente é insidiosa e os sintomas que ocorrem com a progressão da doença incluem edema de membros inferiores, edema periorbitário pela manhã, aumento da frequência urinária, urina espumosa (sugestiva de proteinúria) e/ou turva (sugestiva de hematúria), além de HAS. Laboratorialmente, podem ocorrer hipoalbuminemia quando da presença de proteinúria maciça (>3,5 g/24horas), positividade do anti-DNA nativo e consumo de complemento (BUYON, 2008).

Inicialmente, as categorias anatomopatológicas da nefrite lúpica foram baseadas na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (APPEL et al., 1978). Recentemente, essa classificação foi revisada pela Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS) (TABELA 3) (WEENING et al., 2004). As formas de glomerulonefrite (GN) proliferativa difusa e proliferativa focal progressiva estão associadas a um prognóstico pior quando comparadas às formas mesangial e membranosa da doença renal (BUYON, 2008).

Tabela 3: Classificação da GN lúpica – OMS (1989, revisada em 2004).

I – GN mesangial mínima. Normal à microscopia óptica (MO). Depósitos imunes à imunofluorescência.
II – GN mesangial proliferativa. Presença de hiper celularidade mesangial ou expansão da matriz mesangial à MO.
III – GN focal <sup>a</sup> . Menos que 50% dos glomérulos são acometidos de forma segmentar ou global à MO.
IV – GN proliferativa difusa. Mais que 50% dos glomérulos são acometidos (endocapilar e/ou extracapilar e/ou mesangial) de forma segmentar (IV-S) ou global (IV-G) à MO <sup>b</sup> .
V – GN membranosa <sup>c</sup> . Presença de depósitos imunes subepiteliais (global ou segmentar) à MO, imunofluorescência ou ME.
VI – GN com esclerose avançada. Mais de 90% dos glomérulos estão esclerosados globalmente.

GN: glomerulonefrite; MO: microscopia óptica; ME: microscopia eletrônica.

<sup>a</sup>Indica a proporção de glomérulos com lesões ativas e escleróticas.

<sup>b</sup>Indica a proporção de glomérulos com necrose fibrinoide e crescentes celulares.

<sup>c</sup>Classe V pode ocorrer em combinação com classe III ou IV e, nesse caso, ambas são diagnosticadas.

Fonte: Adaptado de Weening et al., 2004.

## 2.4 OSTEOPOROSE E LES

Associada ao LES, a osteoporose é uma comorbidade passível de prevenção. Caracteriza-se por desequilíbrio funcional dos osteoblastos e osteoclastos, que são as células responsáveis por formação e reabsorção ósseas respectivamente. Esse mecanismo é controlado pela interação entre o ativador do ligante do fator nuclear  $\kappa\beta$  (RANK), o receptor do ativador do ligante do fator nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG). Como consequência, ocorrem redução da massa óssea, deterioração da microarquitetura óssea trabecular e afinamento da cortical, o que resulta em fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas (PANOPALIS; YASDANY, 2009). Como a maioria dos pacientes desconhece sua existência até apresentar fraturas por fragilidade, é considerada uma doença silenciosa.

Estima-se que, nos EUA, Europa e Japão, cerca de 75 milhões de pessoas na população geral são afetadas pela osteoporose, e, na população europeia, ocorre, por ano, mais de 1,1 milhão de fraturas por osteoporose (THOMAS et al., 1998). Dados recentes de estudos americanos estimam que cerca de 54% de mulheres caucasianas pós-menopausadas são osteopênicas e 30% são osteoporóticas. Na América Latina, a prevalência de osteoporose vertebral em mulheres acima dos 50 anos é de 12,1% a 17,6% (SÁNCHEZ-RIERA et al., 2010).

As fraturas osteoporóticas no LES ocorrem em faixa etária mais jovem, afetam mulheres na pré e pós-menopausa e podem acometer múltiplos sítios ósseos. Estudos demonstram baixa DMO nessa população, aumentando o risco de fraturas por fragilidade (ALELE; KAMEN, 2010).

Os dados referentes à prevalência da osteoporose no LES variam, sendo que os maiores estudos estimam que seja em torno de 20% (SCHMAJUK et al., 2010). Mendoza-Pinto e colaboradores (2009) avaliaram 210 pacientes portadoras de LES e encontraram prevalência de osteopenia e osteoporose de 50,3% e 17,4% respectivamente. Pelo menos uma

fratura vertebral foi detectada em 26,1% das pacientes. Estudo realizado na Suécia avaliou a DMO de 163 pacientes lúpicas no rádio, coluna lombar e fêmur. Cerca de 23%, 11% e 4% das pacientes apresentaram osteoporose em pelo menos um, dois, e três ou mais dos sítios avaliados respectivamente (ALMEHED et al., 2007).

Causas multifatoriais estão implicadas no desenvolvimento da osteoporose no LES, estando envolvidos fatores tradicionais, como sexo feminino, raça branca, baixo IMC, história familiar positiva para fraturas por fragilidade, menopausa precoce, sedentarismo, baixa ingestão de cálcio e vitamina D, tabagismo, entre outros. Além disso, fatores associados à própria doença de base têm sido descritos, como falta de exposição ao sol, uso de fotoprotetores, uso crônico de corticoterapia, assim como alguns medicamentos que induzem a uma menopausa precoce e baixa DMO, como ciclofosfamida, anticonvulsivantes e anticoagulantes (PANOPALIS; YASDANY, 2009; LEE; RAMSEY-GOLDMAN, 2005).

A influência da corticoterapia na DMO no LES foi avaliada por Kipen e colaboradores (1999). Os autores demonstraram uma redução na DMO em coluna lombar em pacientes lúpicas em uso de doses de prednisona superiores a 7,5mg/dia, enquanto as que usaram doses inferiores a 7,5mg/dia apresentaram aumento da DMO em três anos de seguimento.

Estudo longitudinal que avaliou o efeito da corticoterapia na DMO em mulheres portadoras de LES demonstrou redução da massa óssea em coluna lombar apenas naquelas que estavam em uso de doses superiores a 7,5mg/dia de glicorticoides em 21 meses de seguimento (JARDINET et al., 2000).

Almehed e colaboradores (2007), além de evidenciarem prevalência e risco aumentados para osteoporose no LES, demonstraram que os fatores associados com baixa DMO foram idade, baixo peso, marcadores inflamatórios, DRC e dano relacionado à doença quando avaliado pelo instrumento *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR* (SLICC/ACR), entretanto não houve associação com o uso de corticosteroides.

McLean e colaboradores (2004) demonstraram que níveis séricos elevados de homocisteína associaram-se com aumento do risco de fraturas em homens e mulheres idosas na população geral. O mecanismo por trás dessa associação é incerto, mas pode resultar de um efeito negativo que a homocisteína exerce sobre a matriz óssea.

Um estudo avaliou a associação entre os níveis séricos de homocisteína e fraturas em pacientes lúpicos quando comparados a controles. Os níveis médios de homocisteína foram maiores em mulheres com LES que nos controles, e as lúpicas apresentaram níveis significativamente inferiores da DMO em coluna lombar. Entretanto, a homocisteína não se associou com a DMO e não foi preditor de fraturas em mulheres com ou sem LES após dois anos de seguimento (RHEW et al., 2008).

No LES, a homeostase óssea também pode ser influenciada pelos efeitos que as citocinas inflamatórias exercem sobre os níveis séricos de vitamina D e o metabolismo ósseo. Os pacientes que estão com a doença bem controlada apresentam equilíbrio entre a atividade osteoblástica e osteoclástica, mantendo, dessa forma, uma homeostase óssea adequada (ALELE; KAMEN, 2010; PANOPALIS; YASDANY, 2009).

No LES, ocorre o aumento de mediadores inflamatórios e citocinas, como IL-6, IL-1, fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e do RANKL, criando um ambiente adequado para acelerar o remodelamento ósseo e reduzir a DMO. Atualmente, há um grande interesse sobre a OPG e o sistema RANK-RANKL, devido ao seu papel na regulação do metabolismo ósseo. A interação RANKL-RANK é necessária para a diferenciação e ativação dos osteoclastos, enquanto que a OPG pode impedir a ligação do RANKL ao RANK, inibindo, dessa forma, a formação do osteoclasto, além de induzir sua apoptose (AOKI et al., 2010; LEE; RAMSEY-GOLDMAN, 2005).

Além do papel do sistema OPG-RANK-RANKL sobre o metabolismo ósseo, esse sistema também pode exercer algum efeito sobre a imunidade, mas os detalhes dessa

associação ainda são incertos (AOKI et al., 2010; LEE; RAMSEY-GOLDMAN, 2005). Estudo experimental demonstrou efeito imunorregulatório modesto da OPG, o qual foi restrito à resposta humoral contra antígenos específicos (STOLINA et al., 2003).

## 2.5 VITAMINA D

O termo vitamina D se refere a dois secoesteroides: vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) e vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol). A vitamina D<sub>2</sub> é produzida do ergosterol, um esteroide encontrado apenas em plantas e cogumelos (BIKLE, 2011). A principal fonte da vitamina D é a conversão do 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D<sub>3</sub> na pele, através da radiação solar ultravioleta B (UVB). A conversão para vitamina D<sub>3</sub> também ocorre na pele, através de um processo térmico. A formação da pré-vitamina D<sub>3</sub> na pele, sob a influência da radiação UVB, é relativamente rápida e alcança um máximo dentro de 15 minutos. A pré-D<sub>3</sub> converte-se mais lentamente em D<sub>3</sub>. A exposição prolongada à radiação UVB converte a pré-D<sub>3</sub> em lumisterol e taquisterol, fotoprodutos metabolicamente inativos, protegendo o organismo da toxicidade pela vitamina D. Uma menor quantidade de vitamina D é obtida pela dieta, especialmente de peixes (HOLICK; MACLAUGHLIN; DOPPELT, 1981).

Após esse processo, a vitamina D sofre uma 25-hidroxilação no fígado, resultando na 25(OH)D, ou calcidiol, principal forma circulante de vitamina D. A forma biologicamente ativa, 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], ou calcitriol, é sintetizada principalmente nos rins pela enzima 25(OH)D 1- $\alpha$  hidroxilase (CYP27B1) (HOLICK et al., 2011; KAMEN; ARANOW, 2008; HOLICK, 2007). A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> estimula a expressão da 25(OH)D-24-hidroxilase, a qual cataboliza a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> em uma forma biologicamente inativa, o ácido calcitroico, que é excretado na bile (HOLICK et al., 2011; HOLICK, 2007).

Em humanos, outros tecidos expressam a 1- $\alpha$  hidroxilase, como os queratinócitos da epiderme, cérebro, placenta, testículos, intestino, células do sistema imune, como os macrófagos, linfonodos, osso e cartilagem, que são capazes de ativar, localmente, a vitamina D. A atividade renal da enzima CYP27B1 é estimulada pelo paratormônio (PTH), cálcio e fósforo e inibida pelo fator de crescimento derivado de fibroblastos (FGF23), o qual é

produzido pelos osteócitos e tem a sua expressão óssea aumentada pela própria  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . A produção extrarrenal é regulada principalmente por citocinas como gama-IFN e TNF-alfa (BIKLE, 2011; THACHER; CLARKE, 2011).

O rim tem um papel fundamental no metabolismo da vitamina D. Além de fornecer o sistema enzimático para a síntese da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ele também está envolvido na absorção de cálcio do filtrado glomerular e da  $25(\text{OH})\text{D}$  que é filtrada na urina na forma de um complexo  $25(\text{OH})\text{D}$ -proteína de ligação de vitamina D (PLD) (HOLICK et al., 2011; LI, 2010).

A vitamina D e seus metabólitos são pouco solúveis no meio aquoso, circulando ligados a proteínas. As principais proteínas carreadoras da vitamina D são as PLDs e a albumina de baixa afinidade. Aproximadamente 80-90% da vitamina D circulam ligados a PLD, 10-15% ligados a albumina e menos de 1% do hormônio circula na sua forma livre. (BIKLE, 2011).

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é o ligante para um fator de transcrição, conhecido como receptor de vitamina D (RVD). A maioria, senão todos os efeitos da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , é mediada pelos RVDs, os quais estão amplamente distribuídos no organismo, incluindo tecidos que não estão envolvidos com a homeostase óssea, indicando que o papel da vitamina D vai além de promover aporte adequado de cálcio aos ossos (BIKLE, 2011; POWE et al., 2011).

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é o metabólito mais potente da vitamina D e é responsável pela maioria de suas ações biológicas. A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  comporta-se como um hormônio e a  $25(\text{OH})\text{D}$  é mais um pró-hormônio do que uma verdadeira vitamina. A forma ativa da vitamina D atua sobre o intestino, promovendo a absorção de cálcio e fósforo (CUTOLO; OTSA, 2008). O PTH aumenta a reabsorção tubular renal de cálcio e ativa os osteoblastos, promovendo a diferenciação dos preosteoclastos em osteoclastos maduros (HOLICK, 2007).

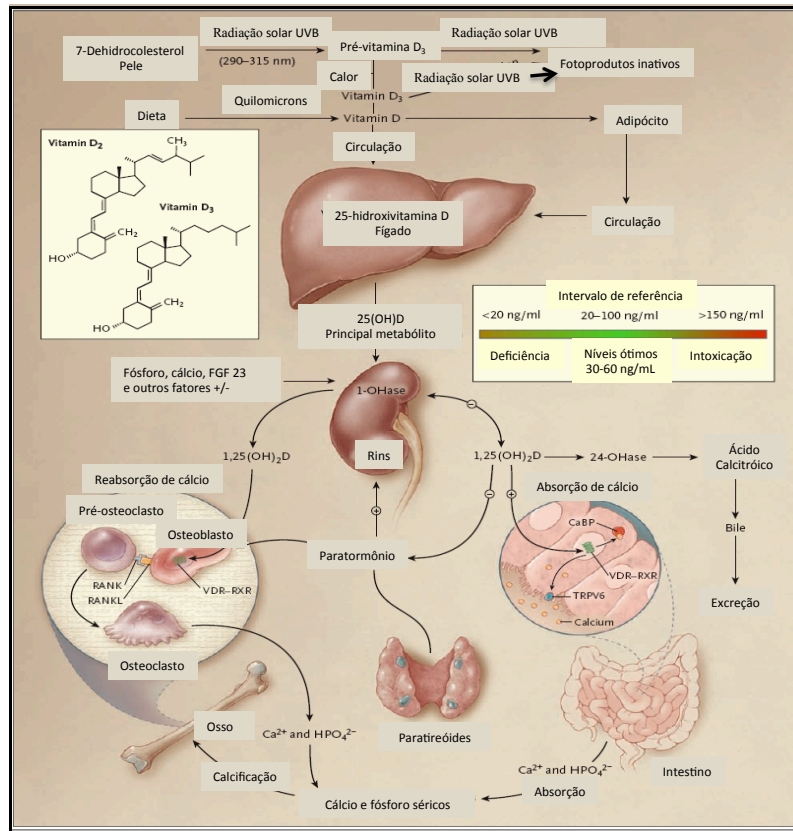
A função clássica da vitamina D é a regulação da homeostase óssea, primariamente mantida via formação e reabsorção óssea (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007). A

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é reconhecida por seus receptores localizados na superfície dos osteoblastos, provocando um aumento na expressão do RANKL, que se liga ao RANK nos preosteoclastos, tornando-os osteoclastos maduros. Estes removem cálcio e fósforo dos ossos, mantendo níveis séricos adequados desses íons e consequente mineralização do esqueleto (HOLICK et al., 2011; HOLICK, 2007) (FIGURA 2).

Historicamente, o efeito protetor ósseo da vitamina D destaca-se pela ocorrência de raquitismo em indivíduos portadores de deficiência de vitamina D. Além disso, a hipovitaminose D na infância pode causar retardo no crescimento, enquanto, em adultos e idosos, pode exacerbar a osteoporose e aumentar o risco de fratura óssea (ADORINI; PENNA, 2008).



Figura 2: Vitamina D e metabolismo ósseo.



Fonte: Adaptado de Holick, 2007.

O status de vitamina D é avaliado pela medida da 25(OH)D, o qual é mais um indicador da reserva orgânica do que de função. A 25(OH)D é o metabólito mais estável da vitamina D no soro humano, possuindo uma meia-vida de cerca de três semanas. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> apresenta meia-vida sérica de 4 horas apenas e circula em níveis 1000 vezes inferiores aos da 25(OH)D, não sendo útil para avaliar a sua reserva orgânica (HOLICK et al., 2011; THACHER; CLARKE, 2011).

Atualmente, o termo insuficiência de vitamina D tem sido utilizado para descrever níveis subótimos da 25(OH)D sérica. A definição precisa de deficiência ou insuficiência de vitamina D ainda é controversa, e o valor de 30 ng/mL de 25(OH)D é utilizado, na maioria das vezes, como ponto de corte para níveis satisfatórios de vitamina D. O racional para o estabelecimento de tal valor ocorre por ser neste nível que ocorre a supressão máxima do

PTH, pois o maior estímulo para secreção de PTH é a redução do cálcio iônico sérico (HOLICK et al., 2011; THACHER; CLARKE, 2011).

Dados da literatura corroboram a influência do PTH sobre a vitamina D e seu papel sobre o metabolismo ósseo. Bischoff-Ferrari e colaboradores (2006) evidenciaram que os níveis séricos de 25(OH)D apresentaram relação direta com a DMO em americanos, com densidade mineral máxima alcançada quando os níveis de 25(OH)D atingiram 40 ng/mL ou mais. Outros autores demonstraram que, quando estes níveis foram de 30 ng/mL ou menos, houve redução significativa da absorção intestinal de cálcio (HEANEY et al., 2003), associada com aumento dos níveis séricos de PTH (HOLICK et al., 2005; THOMAS et al., 1998; CHAPUY et al., 1997).

Apesar de não haver consenso para os níveis ótimos de 25(OH)D séricos, Holick (2007) define a deficiência de vitamina D como 25(OH)D menor que 20 ng/mL (50 nmol/L); níveis de 21 a 29 ng/mL (52 a 72 nmol/L) são considerados insuficiência relativa, e níveis acima de 30 ng/mL, suficiência. Níveis de 25(OH)D abaixo de 10 ng/mL são considerados críticos. A intoxicação pela vitamina D ocorre quando os níveis séricos atingem valores superiores a 150 ng/mL (374 nmol/L). O fator de conversão utilizado é  $\text{nmol/L} = \text{ng/mL} \times 2,496$  (TOLOZA et al., 2010).

Os níveis séricos da 25(OH)D podem ser influenciados por vários fatores, incluindo raça, ingestão de cálcio e vitamina D, exposição ao sol, IMC, idade e atividade física (THACHER; CLARKE, 2011). Além disso, existem vários métodos laboratoriais para avaliação da 25(OH)D como radioimunoensaio, quimioluminescência e cromatografia líquida de alta performance (HPLC), e a precisão e acurácia dos ensaios podem variar (ROSEN, 2011; BINKLEY; KRUEGER; LENSMEYER, 2009). A análise da 25(OH)D pelo HPLC tem sido adotada por grandes laboratórios, pelo fato de tal técnica avaliar ambas as formas da

25(OH)D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, melhor refletindo, portanto, o verdadeiro status da vitamina D sérica (THACHER; CLARKE, 2011).

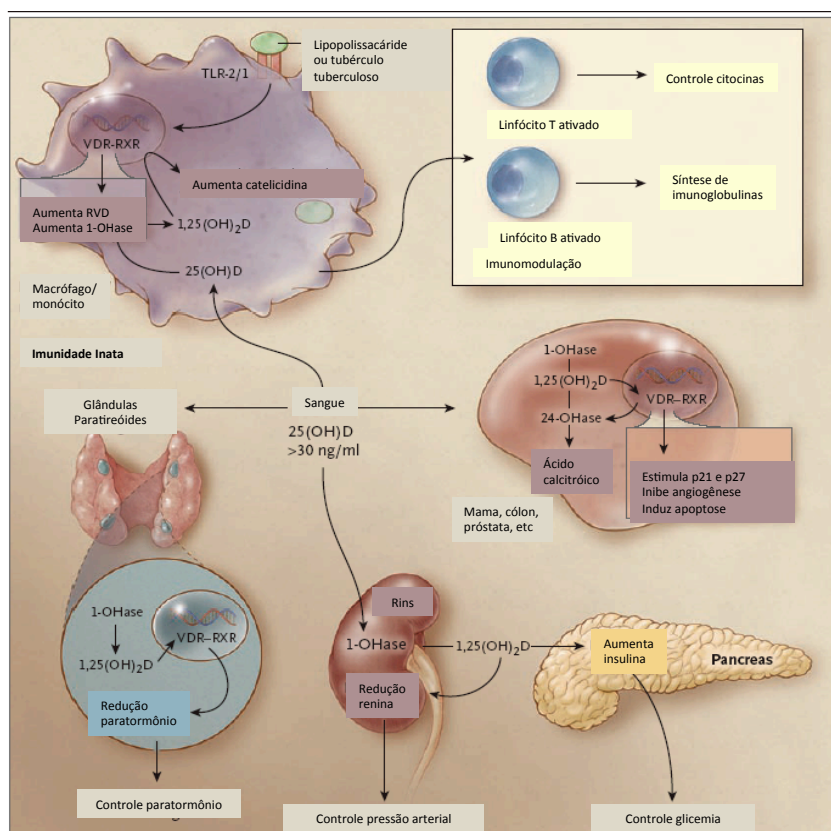
Mais recentemente, o critério para definição dos níveis ótimos de vitamina D tem ido além dos níveis de 25(OH)D necessários para manutenção da saúde óssea, considerando também os níveis que promovem o equilíbrio de outros sistemas, além do esquelético (THACHER; CLARKE, 2011).

A vitamina D exerce efeito sobre a integridade do sistema musculoesquelético, aumentando a força muscular e reduzindo o risco de quedas (HOLICK, 2007). Uma metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados, incluindo 1237 pacientes revelou que o aumento na ingesta de vitamina D reduziu o risco de quedas em 22%, quando comparada com cálcio ou placebo (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006).

A deficiência de vitamina D tem sido descrita como um novo fator de risco modificável para dor crônica difusa. Em estudo britânico que incluiu 6824 participantes, foi evidenciada uma associação entre baixos níveis de 25(OH)D e dor crônica difusa em mulheres. Essa deficiência não foi totalmente explicada por diferenças no estilo de vida ou fatores sociais (ATHERTON et al., 2009).

Além dos efeitos musculoesqueléticos, a vitamina D apresenta efeitos pluripotentes em vários órgãos e sistemas (HAREL; SHOENFELD, 2006), como a redução do risco de desenvolvimento de doenças autoimunes e benefícios em outras condições, incluindo alguns tipos de câncer, doenças infecciosas e cardiovasculares (ADORINI; PENNA, 2008) (FIGURA 3).

Figura 3: Efeitos pluripotentes da vitamina D.



Fonte: Adaptado de Holick, 2007.

Níveis séricos adequados de vitamina D estão associados a uma redução do risco de câncer, particularmente colorretal, próstata, mama e melanoma. Os agonistas dos RVDs promovem apoptose e induzem a diferenciação de muitos tipos celulares, inibem a ocorrência de metástases e angiogênese, que são propriedades desejadas no controle do câncer (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006).

Wang e colaboradores (2004) demonstraram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é um regulador direto da resposta imune inata antimicrobiana. A produção aumentada de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  resulta em síntese de catelicidina, um peptídeo capaz de destruir o *Mycobacterium tuberculosis*, assim como outros agentes infecciosos. Quando os níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  estão abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), os monócitos ou macrófagos são impedidos de iniciar a resposta imune inata, o que pode explicar por que os negros americanos, que são frequentemente portadores

de deficiência de vitamina D, são mais propensos a contrair tuberculose que os brancos, com uma tendência a apresentar doença mais agressiva (LIU et al., 2006). O papel que a vitamina D exerce sobre a imunidade inata talvez explique o fato de que pacientes de colônias de tuberculosos eram expostos regularmente ao sol, durante o século XIX, o que contribuiria para o controle da doença (CUTOLO; PIZZORNI; SULLI, 2011).

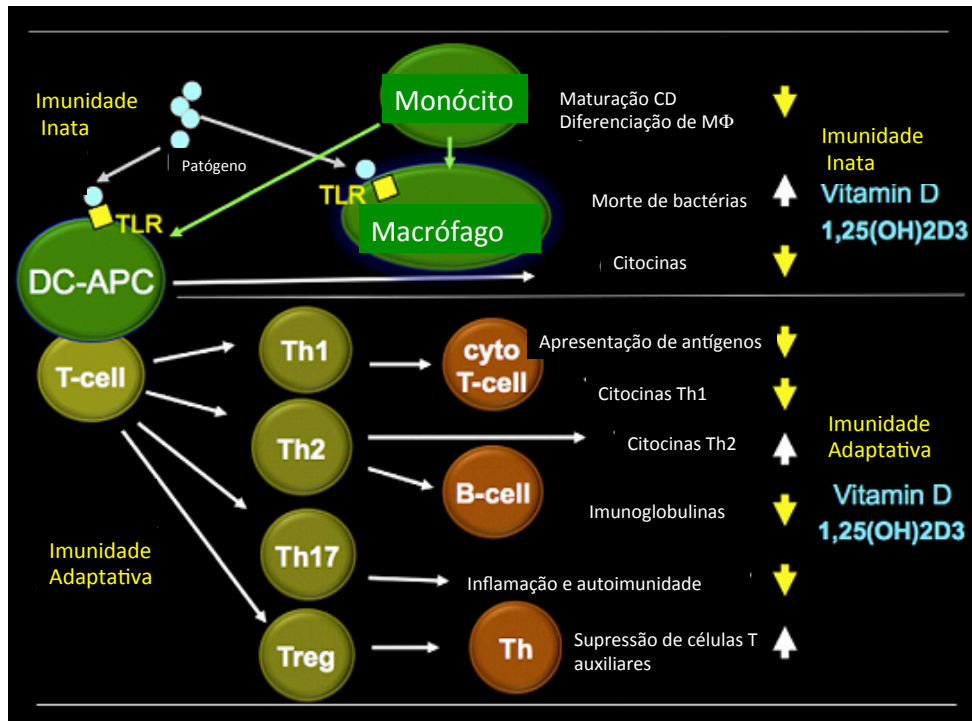
A vitamina D pode exercer influência sobre o aparelho cardiovascular, através de redução da proliferação das células musculares lisas, de seus efeitos anti-inflamatórios, e inibição da produção de renina, contribuindo para o controle da HAS (LEVIN; LI, 2005). A hipovitaminose D está associada ao aumento dos riscos de doenças cardiovasculares, como HAS, obesidade, diabetes *mellitus* (DM) e a síndrome metabólica, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (MICHOS; MELAMED, 2008).

A deficiência de vitamina D também foi associada ao aumento da incidência de esquizofrenia e depressão; a manutenção de níveis adequados de vitamina D contribui para preservação da função cognitiva em idosos (HOLICK, 2007).

A suplementação de vitamina D tem sido considerada terapeuticamente efetiva em vários modelos animais com doenças autoimunes, tais como encefalomielite, artrite colágeno-induzida, DM tipo I, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e LES. Em alguns modelos experimentais de LES, a vitamina D foi capaz de prevenir o desenvolvimento da doença (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007). Um estudo demonstrou que altos níveis circulantes de vitamina D foram associados com menor risco de desenvolvimento de esclerose múltipla (MUNGER et al., 2006).

A forma ativa da vitamina D regula tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, potencializando a resposta inata (monócitos/macrófagos com atividade antimicrobiana e apresentação de antígenos), mas suprimindo a imunidade adaptativa (LT e LB) (CUTOLO; PIZZORNI; SULLI, 2011) (FIGURA 4).

Figura 4: Vitamina D e autoimunidade.



DC-APC: célula dendrítica-célula apresentadora de antígenos; TLR: receptores toll; MΦ: macrófago; Th: resposta T helper; Treg: resposta T reguladora  
 Fonte: Cutolo; Pizzorni; Sulli, 2011.

O papel regulatório da vitamina D sobre o sistema imune inclui efeitos inibitórios em células T, B e dendríticas. As células dendríticas têm papel importante na manutenção da imunidade protetora e da tolerância. A vitamina D inibe a diferenciação de monócitos em células dendríticas, sua maturação e sobrevivência (CUTOLO; OTSA, 2008; KAMEN; ARANOW, 2008).

A vitamina D exerce efeitos sobre as células T e B, modulando sua resposta à ativação. Afeta indiretamente a polarização dos linfócitos T, suprimindo a resposta Th1 e Th17, ao mesmo tempo em que potencializa as respostas Th2 e Treg, promovendo um desvio da resposta imune no sentido de tolerância. Há uma redução da produção de citocinas inflamatórias, como gama-IFN, IL-2, IL-6, IL-12 e IL-23, assim como um aumento de

citocinas anti-inflamatórias, como IL-5 e IL-10 (CUTOLO; PIZZORNI; SULLI, 2011; BAEKE et al., 2010; CUTOLO; OTSA, 2008). Seu papel sobre os LBs consiste em inibir a secreção de anticorpos e produção de autoanticorpos (CUTOLO; OTSA, 2008; KAMEN; ARANOW, 2008; ORBACH et al., 2007).

As propriedades imunológicas supressivas da vitamina D levaram a considerar seu papel em doenças autoimunes como o LES (KAMEN; ARANOW, 2008).

## 2.6 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: EPIDEMIOLOGIA

O aumento da incidência dos casos de LES nos últimos anos não pode ser explicado pela influência dos fatores de risco já tradicionalmente reconhecidos, sugerindo-se a participação de fatores ambientais. A deficiência de vitamina D, atualmente, é considerada epidêmica, podendo estar associada à patogenia do LES (KAMEN; ARANOW, 2008).

A hipovitaminose D é prevalente em todas as faixas etárias em países em desenvolvimento, variando amplamente entre as regiões estudadas. Tal fato ocorre a despeito de alguns desses países situarem-se em regiões com luz solar suficiente para a síntese de vitamina D na maior parte, senão durante todo o ano. Apresenta elevada prevalência na China, Mongólia, África sub-sahariana, Oriente Médio e América Latina (ARABI; EL RASSI; EL-HAJI FULEIHAN, 2010).

Entre os fatores de risco, podemos citar extremos de idade, sexo feminino, inverno, baixo nível socioeconômico, má nutrição, hábitos de vestuário e pele negra (HOLICK, 2007; ARABI; EL RASSI; EL-HAJI FULEIHAN, 2010). Estima-se que cerca de um bilhão de pessoas em todo o mundo apresenta deficiência ou insuficiência de vitamina D, e 20 a 100% de idosos americanos, canadenses e europeus não institucionalizados são portadores de deficiência dessa vitamina (HOLICK, 2007; HOLICK et al., 2011).

No Brasil, alguns poucos estudos realizados nos últimos anos apontam para elevada prevalência de hipovitaminose D em diferentes grupos etários e em ambos os sexos. Os níveis séricos de 25(OH)D foram menores que 20 ng/mL em 60% de estudantes saudáveis com idade entre 16 e 22 anos na cidade de São Paulo (PETERS et al., 2009) e em 57% de um total de 73 médicos residentes de um hospital geral em Porto Alegre (PREMAOR et al., 2008). Em uma coorte de 102 indivíduos idosos saudáveis, com média de idade de 77 anos, no sul do



Brasil, 86% apresentaram níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL (SCALCO et al., 2008).

Maeda e colaboradores (2010) analisaram os fatores determinantes das concentrações da 25(OH)D em diferentes populações da cidade de São Paulo, cidade localizada a uma latitude de 23°34' ao sul. Dos 591 indivíduos avaliados, os níveis de 25(OH)D foram inferiores a 30 ng/mL em 91,5% de 177 indivíduos institucionalizados, 87,6% de 243 idosos da comunidade, 48,5% de 99 idosos fisicamente ativos e 40,3% de 72 controles jovens saudáveis. Estudo realizado na região metropolitana de Belo Horizonte, que avaliou 180 pacientes com endocrinopatias variadas, demonstrou prevalência de insuficiência de 25(OH)D (<32 ng/mL) de 42% (SILVA et al., 2008).

## 2.7 LES E VITAMINA D

Atualmente, na literatura mundial, encontram-se várias referências salientando a elevada prevalência de hipovitaminose D no LES (TABELA 4).

A deficiência de vitamina D no LES pode ser explicada por vários fatores como uso crônico de corticosteroides, envolvimento renal com perda funcional, uso de HXQ, que parece reduzir a conversão da vitamina D<sub>2</sub> em vitamina D<sub>3</sub>, redução da exposição solar, uso de fotoprotetores e anticorpos anti-vitamina D (CARVALHO et al., 2007). A associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e polimorfismos no gene dos RVDs também foi descrita, mas com resultados inconclusivos (SAKULPIPATSIN et al., 2006; HUANG et al., 2002). Estudo recente de metanálise avaliou a participação de polimorfismos dos RVDs na patogenia do LES e Artrite Reumatoide (AR). Os autores concluíram haver uma associação significativa entre o polimorfismo Bsm-I com LES (OR 3,584; IC 95%:1,407-9,130; p=0,007) e nefrite lúpica (OR 3,652; IC 95%: 1,347-9,902; p=0,011) em pacientes asiáticos (LEE et al., 2011).

Monticielo e colaboradores (2012) avaliaram o papel dos polimorfismos Bsm-I e Fok-I dos RVDs em pacientes brasileiros portadores de LES comparados a controles e demonstraram concentrações significativamente superiores de 25(OH)D em pacientes com genótipo Fok-I f/f comparados a pacientes com o genótipo F/F (31,6±14,1 ng/mL versus 23,0±9,2 ng/mL, p=0,004). Anticorpos antivitamina D foram descritos em um grupo de pacientes com LES e síndrome antifosfolípide, havendo associação com anticorpos anti-DNA nativo (CARVALHO et al., 2007).

Estudos experimentais avaliaram a associação entre LES e vitamina D. Estudo *in vitro* realizado por Linker-Israeli e colaboradores (2001), avaliando amostras de sangue de 65 pacientes lúpicos, demonstrou que, quando a vitamina D foi adicionada a células mononucleares do sangue periférico desses pacientes, houve significativa redução da

produção de anticorpos policlonais e anti-DNA nativo pelas células B. Houve também influência sobre a produção de citocinas inflamatórias, com redução dos níveis de IL-6, sugerindo que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pode oferecer novas abordagens para o tratamento clínico do LES.

Dados de modelos animais de doenças autoimunes suportam um papel regulatório *in vivo* da vitamina D na prevenção e melhora da autoimunidade (KAMEN; ARANOW, 2008). Estudos experimentais que utilizaram camundongos MRL/lpr ou NZBxW, que desenvolvem espontaneamente a síndrome *LES-like*, tratados com vitamina D, evidenciaram redução de manifestações dermatológicas, assim como melhora da doença renal e da sobrevida (VAISBERG et al., 2000; LEMIRE; INCE; TAKASHIMA, 1992).

Outro estudo experimental também realizado em camundongos MRL/lpr evidenciou redução da proteinúria, melhora da sobrevida e da artrite quando os animais receberam um análogo sintético da vitamina D (JUNKO et al., 1990). Um terceiro estudo demonstrou efeitos similares da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , quando comparados a altas doses de corticosteroides na prevenção do LES (KOISUMI et al., 1985).

Lerman e colaboradores (2011) demonstraram *in vitro* que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  foi capaz de limitar a ativação de células apresentadoras de antígenos (APCs) induzida pelo IFN-alfa e outros mecanismos independentes em monócitos periféricos de pacientes lúpicos comparados a controles normais, sugerindo um possível papel da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  na redução dos efeitos imunoestimulatórios no LES através da interferência em mediadores inflamatórios solúveis.

A deficiência de vitamina D no LES associa-se a determinadas manifestações clínicas e atividade da doença (TABELA 5).

Tabela 4: Resumo de alguns estudos que investigaram o status de vitamina D no LES.

Referência	País/cidade (latitude)	Estação do ano	N (LES v. Controles)	Ponto de corte para 25(OH)D (insuficiência) (ng/mL)	Níveis inadequados de 25(OH)D (% de pacientes)	25(OH)D (média, ng/mL) (LES v. controles)	Resultados 25(OH)D
Huisman et al, 2001	Ontário(48°N)	Jan-Mar	25 v. 25+	<20	58	18 v. 20	NS
Redlich et al, 2000	Áustria(46-49° N)	NR	30 v. 39	NR	NR	27 v. 21	NS
Teichmann et al, 1999	Alemanha (48-54°N)	NR	20 v. 35 v. 20±	NR	NR	27 v. 19 v. 40	NS
Muller et al, 1995	Copenhague (55°N)	NR	21 v. 72	NR	NR	12 v. 26§	↓ no LES*
Chen et al, 2007	Shangai (31°N)	NR	112 vs. 28	NR	NR	11 v. 59	↓ no LES*
Kim et al, 2011	Coreia (37-40°N)	Mar-Mai	104 v. 49	<30	16	42 v. 52	↓ no LES*
Wright et al, 2009	Filadélfia (39°N)	NR	38 v. 207	≤30	76	18 v. 22	↓ no LES*
Borba et al, 2009	São Paulo (23°S)	Ver-Out	12 v. 24 v. 26α	<20	83	17 v. 44 v. 37	↓ no LES*
Damanhoury et al, 2009	Arábia Saudita (25°N)	Jan-Jun	165 v. 214	<30	99	9 v. 26	↓ no LES*
Kamen et al, 2006	Carolina (33-35°N)	Ano todo	123 v. 240	<30	67	21 v. 27	↓ no LES**
Bultink et al, 2005	Amsterdã (52°N)	Ano todo	107¶	<10	8	NR	NA
Lopez-Robles et al, 2011	Espanha (40°N)	Ano todo	55¶	<30	86	22	NA
Ruiz-Iratorza et al, 2010	Espanha (40°N)	Out-Nov	80¶	<30	71	24	NA
Szodoray et al, 2011	Hungria (47°N)	Jul	177¶	<30	82	26	NA
Toloza et al, 2010	Toronto (43°N)	Ano todo	124¶	<32	67	27	NA
Broder et al, 2010	Nova Iorque (40°N)	Ano todo	123	<30	86	18	NA
Wu et al, 2009	Chicago (41°N)	NR	181¶	<30	62	27	NA
Thudi et al, 2008	Texas (31°N)	NR	37¶	<32	65	30	NA
Ruiz-Iratorza et al, 2008	Espanha (40°N)	Ano todo	92¶	<30	75	22	NA
Bhattoa et al, 2001	Hungria (47°N)	NR	23 v. 40	≤18	65	16	NA
Amital et al, 2010	Europa/Israel (31-48°N)	NR	278 e 100¶	NR	NR	24 e 27	NA
Ben-Zvi et al, 2010	EUA (27-44°N)	NR	140 v. 42 v. 6 v. 10++	NR	NR	14 v. 20 v. 22 v. 28§	NA
Orbach et al, 2007	NR	NR	138¶	NR	NR	12 v. 21	NA

NR, não relatado; NS, não significativo; NA, não avaliado; H: homens; M: mulheres.

+ Grupo controle constituído de pacientes com fibromialgia.

± Coorte de pacientes com LES sem uso de esteroides v. pacientes em uso de esteroides v. controles.

§ Mediana.

α Coorte de pacientes com LES com alta v. baixa atividade de doença v. controles.

¶ Pacientes com LES apenas.

++ Pacientes com LES divididos de acordo com a etnia; afro-americanos v. hispânicos v. asiáticos v. caucasianos. \*p<0,05, \*\*p<0,05 apenas em caucasianos.

Fonte: Adaptado de Breslin et al., 2011.

Estudo piloto realizado por Huisman e colaboradores (2001) avaliou os níveis de vitamina D em mulheres com LES e fibromialgia e demonstrou que metade das pacientes apresentou níveis de 25(OH)D menores que 20 ng/mL. Muller e colaboradores (1995)

avaliaram os níveis de vitamina D em pacientes com LES (n=21), AR (n=29) e osteoartrite (n=12) comparados a grupo controle (n=24). Os autores concluíram que as pacientes lúpicas apresentaram níveis mais baixos de vitamina D comparados aos encontrados em outros grupos (média de 13 ng/mL). Não houve associação significativa entre hipovitaminose D e manifestações clínicas nessa população estudada.

A prevalência da insuficiência de vitamina D em pacientes com LES foi avaliada por Thudi e colaboradores (2008). Os níveis de vitamina D foram menores que 32 ng/mL em 65% das pacientes e em 20% foram menores que 18 ng/mL. O grupo com níveis mais baixos de vitamina D mostrou medidas de atividade da doença, incluindo escores de avaliação global mais elevados. Os autores sugerem que a reposição da vitamina D seria benéfica em pacientes lúpicos com hipovitaminose D, sendo que são necessários estudos prospectivos para avaliar a segurança e eficácia de tal intervenção.

Kamen e colaboradores (2006) avaliaram 123 casos de LES recentemente diagnosticados e 240 controles. Os resultados mostraram que 67% dos pacientes lúpicos apresentaram níveis deficientes de vitamina D e níveis mais reduzidos entre não caucasianos, o que está de acordo com dados da literatura que demonstram maior prevalência de hipovitaminose D em pacientes de pele escura devido a uma menor ativação cutânea da vitamina D pelos raios UVB. Este mesmo estudo evidenciou deficiência grave de vitamina D (menor que 10 ng/mL) em cerca de 18% dos pacientes com associação significativa com doença renal e fotossensibilidade.

Estudo americano observou associação entre deficiência de vitamina D e resposta autoimune aumentada em indivíduos saudáveis com AAN positivo e pacientes portadores de LES. Os autores demonstraram que 69% dos pacientes lúpicos e 71% de indivíduos saudáveis com AAN positivos tiveram níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, quando comparados a controles com AAN negativos (22%). Os pacientes com médias mais baixas de

vitamina D apresentaram maior ativação de LB e maior atividade de IFN-alfa do que os pacientes com suficiência da 25(OH)D, sugerindo que a vitamina D possa desempenhar um papel importante na produção de autoanticorpos no LES (RITTERHOUSE et al., 2011).

Monticielo e colaboradores (2012) avaliaram os níveis de 25(OH)D em 181 pacientes portadores de LES na cidade de Porto Alegre e encontraram média de 25,51±11,43 ng/mL. Quando os pacientes foram classificados de acordo com o status de vitamina D, a seguinte distribuição foi observada: 55 (30,4%) tinham níveis normais, 63 (34,8%) insuficientes, 52 (28,7%) deficientes e 11 (6,1%) níveis de vitamina D considerados críticos.

Tabela 5: Associações entre 25(OH)D e índices de atividade da doença no LES.

Referência	Amostra	Marcador de atividade da doença	Resultados
Amital et al, 2010	378	SLEDAI e ECLAM*	Associação inversa entre 25(OH)D e atividade da doença
Ben-Zvi et al, 2010	198	SLEDAI	Associação inversa entre grau de deficiência de 25(OH)D e SLEDAI
Kim et al, 2011	104	SLEDAI, C3 e Hb	25(OH)D associou-se com C3 e Hb, controlado pelo IMC
Ruiz-Iraztorza et al, 2010	80	SLEDAI e VAS	Associação inversa entre 25(OH)D e VAS, independentemente de idade, SLEDAI e HXQ
Szodoray et al, 2011	177	SLEDAI	25(OH)D mais elevada associou-se com menor SLEDAI
Wu et al, 2009	181	SLEDAI e SDI	25(OH)D associou-se com SLEDAI, controlado pela idade, variação sazonal e etnia, NS após controle pelo IMC
Borba et al, 2009	36	SLEDAI	Associação inversa entre 25(OH)D e SLEDAI
Wright et al, 2009	38	SLEDAI	25(OH)D <10 ng/mL associou-se com SLEDAI mais elevado, ajustado para etnia e IMC
Thudi et al, 2008	37	VAS	25(OH)D <19 ng/mL associou-se com VAS mais elevado
Lopez-Robles et al, 2011	55	SLEDAI	NS
Tolozza et al, 2010	124	SLEDAI-2K	NS
Ruiz-Iraztorza et al, 2008	92	SLEDAI e VAS	NS
Chen et al, 2007	112	SLEDAI	NS
Orbach et al, 2007	138	ECLAM	NS
Muller et al, 1995	21	Índices de atividade da doença**	NS

ECLAM: Consenso Europeu para Medida de Atividade no LES; NS: não significativo; VAS: escala analógica visual.

\*SLEDAI + ECLAM: escores combinados e convertidos a escore padronizado Z; Hb: hemoglobina. C3: complemento 3; HXQ: hidroxicloroquina; SDI: Índice de Dano Sistêmico; VHS: velocidade de hemossedimentação.

\*\*Índices de atividade da doença incluem títulos de anti-DNA, VHS, Hb e concentração de plaquetas e leucócitos.

Fonte: Adaptado de Breslin et al., 2011.

Estudo europeu demonstrou associação inversa entre SLEDAI e ECLAM (Consenso Europeu para Medida de Atividade no LES) e níveis de 25(OH)D (CUTOLO; OTSA, 2008). Estudo multicêntrico recente avaliando pacientes com diagnóstico de LES (n=190) e AR

(n=722) não demonstrou associação entre aumento da ingestão de vitamina D e redução do risco de desenvolvimento dessas doenças (COSTENBADER et al., 2008).

Borba e colaboradores (2009), em estudo transversal desenvolvido na Universidade Federal de São Paulo e Universidade Federal do Paraná, investigaram os efeitos da atividade da doença em 36 pacientes portadoras de LES. Os autores observaram a presença de níveis elevados de IL-6 e TNF-alfa nas pacientes lúpicas, os quais tiveram forte associação com atividade da doença. Alterações da remodelação óssea, com aumento de marcadores de reabsorção óssea demonstraram associação positiva com atividade da doença, independentemente do uso de corticosteroides. Houve ainda alta prevalência de deficiência de 25(OH)D nos pacientes com LES e a vitamina D associou-se inversamente com SLEDAI.

Com o objetivo de avaliar hipovitaminose D na população reumatológica pediátrica, foram selecionadas 38 crianças e adolescentes lúpicos e comparados a 201 controles saudáveis com idade entre 5 e 21 anos, em um hospital pediátrico na Filadélfia, EUA. Os autores desse estudo descrevem a ocorrência de deficiência grave de 25(OH)D (menor que 10 ng/mL) em pacientes com diagnóstico de LES (36,8% vs 9,2%,  $p < 0,001$ ), havendo associação com piores índices de atividade da doença ( $p = 0,01$ ) (WRIGHT et al., 2009).

O *status* de vitamina D foi avaliado em uma coorte de pacientes canadenses com LES do sexo feminino, assim como a associação entre hipovitaminose D e atividade da doença, variáveis clínicas, laboratoriais e DMO. Em 124 pacientes estudadas, 66,7% (n=82) apresentaram níveis de 25(OH)D menores que 32 ng/mL e 17% (n=22) apresentaram níveis de 25(OH)D menores que 16 ng/mL. Houve associação entre hipovitaminose D e estação do ano em que as pacientes foram avaliadas, dose cumulativa de corticoide e creatinina sérica (TOLOZA et al., 2010).

Souto e colaboradores (2011), em estudo recente realizado com 159 pacientes portadoras de LES na cidade do Rio de Janeiro, evidenciaram prevalência de insuficiência de

25(OH)D (<30 ng/mL) e deficiência (<20 ng/mL) em 37,7% e 8,2% das pacientes avaliadas respectivamente. Os níveis da 25(OH)D não foram associados com atividade da doença (SLEDAI-2K), tempo de duração do LES, exposição ao sol, suplementação com vitamina D e uso de corticosteroides.

Robinson e colaboradores (2012) avaliaram a relação entre vitamina D, proteinúria e atividade da doença em uma população pediátrica portadora de LES e Dermatomiosite. Os níveis de 25(OH)D apresentaram associação inversa com o logaritmo natural da relação PLD/creatinina urinária ( $r=-0,63$ ;  $p<0,001$ ) e relação proteína/creatinina urinária ( $r=-0,60$ ;  $p<0,001$ ) nos pacientes portadores de LES, com uma redução na média ajustada da 25(OH)D de 10,9 ng/mL (IC 95%, 5,1-16,8) nos pacientes que apresentaram proteinúria. Foi observada também associação inversa entre SLEDAI, avaliação global pelo médico (AGM) e vitamina D após ajuste para raça e uso de suplementação de vitamina D. Não houve associação com o uso de corticosteroides.

Alguns autores sugerem que a deficiência de vitamina D possa estar associada à baixa DMO no LES (ALELE; KAMEN, 2010; DI MUNNO et al., 2004). O'Reagan e colaboradores (1979) avaliaram 12 adolescentes portadores de LES, em uso crônico de corticoterapia. Os resultados evidenciaram baixa DMO em nove pacientes, sendo que, em sete deles, os níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> estavam abaixo dos valores considerados normais. Estudo americano observou associação inversa entre deficiência de 25(OH)D e DMO na coluna lombar de 107 pacientes lúpicos ( $\beta = -0,10$ ;  $p = 0,047$ ) (BULTINK et al., 2005).

Alguns poucos estudos sobre o efeito da suplementação de vitamina D em pacientes lúpicos que se apresentam com baixos níveis séricos dessa vitamina têm surgido na literatura. Abou-Raya e colaboradores (2011) avaliaram o efeito da suplementação com vitamina D sobre marcadores inflamatórios e hemostáticos no LES. Cento e quarenta e oito pacientes portadores de LES foram incluídos em um estudo clínico randomizado, controlado com



placebo, e comparados a 75 controles saudáveis. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber 2000 Unidades Internacionais (UI)/dia de colecalciferol ou placebo, por seis meses, juntamente com a terapia padrão para o LES.

Os autores encontraram, no período basal, prevalência de insuficiência (10-30 ng/mL) e deficiência (<10 ng/mL) de 25(OH)D em 69% e 39% dos pacientes lúpicos respectivamente. A média da 25(OH)D foi de 19,8 ng/mL nos pacientes comparada a 28,7 ng/mL nos controles. Após seis meses de suplementação, houve redução significativa nos níveis dos marcadores inflamatórios e hemostáticos no grupo de pacientes tratados com colecalciferol quando comparados aos que fizeram uso de placebo apenas. Níveis mais baixos de 25(OH)D associaram-se significativamente com maior atividade da doença ( $p < 0,01$ ). Uma associação inversa foi observada entre 25(OH)D e todos os marcadores estudados, sugerindo uma participação da hipovitaminose D no *status* inflamatório e trombofílico crônicos no LES.

Petri e colaboradores (2011) investigaram a associação entre mudanças nos níveis séricos de 25(OH)D e atividade da doença no LES. Foram avaliados 802 pacientes portadores de LES, com seguimento de 68 semanas. A média/desvio-padrão da 25(OH)D basal foi de  $29,7 \pm 14,4$  ng/mL. Após suplementação com 50000UI semanais de vitamina D naqueles pacientes que apresentaram 25(OH)D basal inferior a 40 ng/mL, os autores observaram melhora na relação proteína/creatinina urinária e nos níveis de complementos séricos C3 e C4.

### **3 HIPÓTESE**

Além de seu efeito clássico na manutenção da homeostase óssea, a vitamina D tem sido reconhecida por exercer papel modulador sobre vários outros sistemas, incluindo o sistema imunológico, o qual foi demonstrado em estudos com animais e em seres humanos. O LES é considerado o protótipo das doenças autoimunes e, atualmente, é descrito prevalência aumentada de hipovitaminose D nessa população. O paciente com LES é orientado a não se expor ao sol, a usar protetor solar, além de fazer uso de medicações que diminuem os níveis de vitamina D. Por conseguinte, nos pacientes com LES a hipovitaminose D poderia exercer influência sobre o desenvolvimento e perpetuação da doença, além de associar-se com manifestações clínicas e laboratoriais, doença mais grave, acometimento renal e baixa densidade mineral óssea.

#### 4 JUSTIFICATIVA

A realização do presente estudo justifica-se pela necessidade de se estudarem os níveis de vitamina D em pacientes lúpicos em nosso meio, assim como a tentativa de se estabelecer uma associação entre hipovitaminose D e determinadas manifestações clínicas da doença.

Atualmente, a deficiência de vitamina D é considerada epidêmica, ocorrendo inclusive em países tropicais e acometendo não somente portadores de doenças crônicas, mas também indivíduos saudáveis. No Brasil, são poucos os estudos avaliando tal prevalência.

Até o momento, não há cura para o LES, sendo que, na dependência da manifestação clínica, há necessidade de imunossupressão severa, o que pode acarretar uma série de efeitos adversos nesses pacientes, inclusive óbito.

Além de estabelecer a prevalência de hipovitaminose D em pacientes lúpicos comparados a controles saudáveis, este estudo poderá contribuir para futuras avaliações como estudos de intervenção para verificar se a simples suplementação de vitamina D poderia contribuir para melhor controle da atividade da doença, reduzindo suas complicações, morbidade e mortalidade, assim como proteção óssea adequada no LES.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência de insuficiência de vitamina D em pacientes com diagnóstico de LES acompanhados nos ambulatórios de Reumatologia do Centro de Atenção à Saúde (CAS)/HU-UFJF e de nefrite lúpica do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da UFJF.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a associação entre níveis de vitamina D em pacientes lúpicos e manifestações clínicas e laboratoriais, como nefrite lúpica, atividade da doença e densidade mineral óssea.

## 6 MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), sob o protocolo de número 007/2010 (APÊNDICE A).

### 6.2 PACIENTES E MÉTODOS

O estudo realizado foi do tipo transversal. Foi realizada revisão de prontuários médicos dos pacientes com LES dos ambulatórios de Reumatologia do CAS/HU-UFJF e de nefrite lúpica do NIEPEN da UFJF. Identificaram-se 126 pacientes elegíveis, os quais foram convidados a participar do estudo. Destes, 45 pacientes concordaram em participar e foram incluídos no estudo. Estabeleceu-se um grupo controle constituído por 25 indivíduos saudáveis, observando-se as mesmas características dos pacientes com relação à idade e ao sexo; e foram convidados aleatoriamente estudantes dos cursos de Medicina da UFJF e de Enfermagem, da Universidade Estácio de Sá, de Juiz de Fora (FIGURA 5).

Como critérios de inclusão, os pacientes deveriam preencher o diagnóstico de LES de acordo com os critérios estabelecidos pelo ACR, ter mais de 18 anos e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B).

Gravidez e/ou presença de doenças sistêmicas que levam a comprometimento renal como DM, vasculites, doenças infecciosas agudas, hepatites virais B e C e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foram considerados critérios de não inclusão.

A definição de nefrite lúpica obedeceu aos critérios do ACR. Caso o paciente tivesse sido submetido a biópsia renal, foi respeitada a classificação de GN lúpica da OMS proposta em 1989 e revisada em 2004. Para avaliação laboratorial do envolvimento renal, foram realizados EAS, hematúria e piúria quantitativas, proteinúria e depuração de creatinina em urina de 24 horas, além do anti-DNA nativo sérico.

### 6.3 PRIMEIRA VISITA

Todo o protocolo foi realizado por um único examinador. Os dados foram coletados de maio de 2010 a março de 2011. Na primeira visita, os pacientes e controles convidados, primeiramente, leram o TCLE e aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram-no. Em seguida, responderam a um questionário estruturado (APÊNCIDE C), abordando as seguintes variáveis clínicas: sexo, idade, raça, estado civil, escolaridade, renda, exposição ao sol (horas por semana), período do ano em que foi realizada a avaliação, uso de protetor solar e tabagismo ativo.

No caso dos pacientes, o questionário também abordou o tempo de duração da doença (em meses) e medicação em uso, entre elas corticoide, difosfato de cloroquina (DFQ) ou HXQ, imunossupressores, drogas antiproteinúricas (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de renina e angiotensina), suplementação com cálcio e vitamina D, bisfosfonatos ou outros medicamentos usados para tratamento de osteoporose. Aqueles pacientes que estavam em uso de suplementação com cálcio e vitamina D foram submetidos a um período de *wash-out* de seis semanas antes da inclusão no estudo.

Em seguida, os pacientes e controles foram submetidos a coleta de sangue e amostra simples de urina, após 12 horas de jejum. Cerca de 5 mL de soro de cada participante foram armazenados em freezer a -80°C para dosagem da 25(OH)D e da citocina inflamatória IL-6.

Os participantes foram também orientados sobre como proceder na coleta da urina de 24 horas que seria entregue na segunda visita.

O exame físico incluiu ectoscopia, com avaliação de mucosas, pesquisa de lesões cutâneas ocasionadas pelo LES (lesões agudas, subagudas, discoides, vasculites) pesquisa de alopecia e exame das cavidades oral e nasal para pesquisa de ulcerações. Foram também avaliados peso (quilogramas), altura (centímetros), IMC, circunferência abdominal, frequência cardíaca, pressão arterial e auscultas cardíaca e pulmonar. O aparelho osteoarticular foi avaliado para pesquisa de artrite.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central/CAS-HU/UFJF: hemograma com plaquetas, velocidade de hemossedimentação (VHS) na primeira hora, PCR-us, AAN, anti-DNA nativo, complementos séricos C3 e C4, HbsAg (antígeno Austrália), anti-HCV (vírus da hepatite C), anti-HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), cálcio total, fósforo, PTH intacto, creatinina, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides (TG), glicemia, proteínas totais, albumina, globulinas, EAS, piúria e hematúria quantitativas. A metodologia utilizada para cada análise, bem como os devidos valores de referência estão listados nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Exames de sangue.

Exame	Método	Referência
Hemoglobina	Schilling	12 a 17 g%
Hematócrito	Schilling	37 a 54 %
Leucograma total	Schilling	3600 a 11000/mm <sup>3</sup>
Linfócitos	Schilling	1000 a 3500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	Schilling	140000 a 500000/mm <sup>3</sup>
VHS	Westergreen	0 a 10mm na primeira hora
PCR-US	Turbidimetria	0,0 a 5,0 mg/L
ANA	IFI (substrato HEp2)	Títulos > 1:80 são positivos
Anti-DNA nativo	IFI	Títulos >1:10 são positivos
C3	Turbidimetria	84 a 193 mg/dL
C4	Turbidimetria	20 a 40 mg/dL
HbsAg	MEIA	Não reagente
Anti-HCV	MEIA	Não reagente
Anti-HIV	CMIA	<0,90S/CO: não reagente; 0,90 a 1,0S/CO: indeterminado; >1,0 S/CO: reagente
Cálcio total	Arsenazo III	8,4 a 10,5 mg/dL
Fósforo	UV	2,5 a 5,6 mg/dL
PTH intacto	CMIA	15,0 a 68,3 pg/mL
Creatinina	JAFFÉ	0,7 A 1,4 mg/dL
Glicemia	TRINDER	70,0 a 99,0 mg/dL
Colesterol total (CT)	TRINDER	140 a 200 mg/dL
HDL	Monofase Direto	40 a 60 mg/dL
LDL	Relação CT - (HDL + LDL)	0 a 129 mg/dL
Triglicérides	TRINDER	65 a 150 mg/dL
Proteínas totais (PT)	BIURETO	6,1 a 7,9 g/dL
Albumina	BCG	3,5 a 4,8 g/dL
Globulina	Relação PT - albumina	2,5 a 3,3 g/dL

g%: gramas/cento; mm<sup>3</sup>: milímetros cúbicos; mm: milímetros; mg/L: miligramas/litro; mg/dL: miligramas/decilitro; pg/mL: picogramas/mililitro; g/dL: gramas/decilitro; IFI: imunofluorescência indireta; Hep2: linhagem de células epiteliais humanas; MEIA: ensaio imunoenzimático de micropartículas; CIMA: imunensaio quimioluminescente de micropartículas; UV: molibdato; BCG: método colorimétrico verde de bromocresol.

Tabela 7: Exames realizados em amostra simples de urina (primeira urina da manhã, jato médio).

Exame	Método	Referência
Proteinúria	Fita de imersão/Reagente de Robert	Ausente/traços/1 a 4 cruces
Hemoglobina	Fita de imersão/Reagente de Johansen	Ausente/presente
Piócitos	Microscopia óptica	Ausente/15-50 por campo: numerosos/>50 por campo: incontáveis
Hemácias	Microscopia óptica	Ausente/quantidade por campo
Cilindros	Microscopia óptica	Ausente/quantidade por campo
Piúria quantitativa	Câmara de Neubauer	Negativo até 5000/mL
Hematúria quantitativa	Câmara de Neubauer	Negativo até 3000/mL



#### 6.4 ANÁLISE 25-HIDROXIVITAMINA D

A dosagem sérica de 25(OH)D foi realizada por HPLC, no laboratório do Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica (NIQUA) da Faculdade de Farmácia da UFJF. Para cada 500 microlitros ( $\mu\text{L}$ ) da amostra (soro), foram adicionados 350  $\mu\text{L}$  de metanol, n-propanol (80:20). O conteúdo dos frascos foi homogeneizado em vórtex por 30 segundos. A vitamina D foi extraída com 2 mL de hexano por 3 vezes (3 x 60 segundos). As fases foram separadas por centrifugação (3.500 rotações por minuto/15 minutos), e a fase orgânica foi transferida para um tubo cônico e submetido à secagem sob nitrogênio. O resíduo foi ressuspenso em 100  $\mu\text{L}$  de fase móvel.

Para a realização da análise cromatográfica, foi utilizado um sistema da Shimadzu (Tóquio, Japão) equipado com detector de fotiodo (série SPD-10<sup>A</sup> vp), em comprimento de onda fixo de 265 nanômetros (nm) e uma bomba quaternária. A separação foi realizada com uma coluna de fase reversa (4,6 x 150 mm; tamanho da partícula de 5  $\mu\text{m}$ ) (Nova Analítica - São Paulo, Brasil) e mantida a 30°C. A fase móvel foi constituída por uma mistura de 760 mL de metanol e 240 mL de água, e o fluxo foi de 1 mL/minuto, empregando eluição isocrática. O volume injetado foi de 25  $\mu\text{L}$ . A aquisição dos dados foi realizada por meio do software CLASS-Vp versão 5.42.

Todos os reagentes foram de grau analítico, os solventes de pureza cromatográfica e a água ultrapurificada foi obtida com o sistema Master System (Gehaka - São Paulo, Brasil).

#### 6.5 ANÁLISE INTERLEUCINA-6

A IL-6 foi dosada pela técnica de imunoenensaio enzimático competitivo (ELISA). Foi seguido o protocolo específico de acordo com o fabricante (Quantikine R&D Systems,

Minneapolis, MN, USA). Às placas previamente sensibilizadas com o anticorpo de captura, foram adicionados 100 µl do diluente específico e 100 µl das amostras e do padrão de citocina nos respectivos poços. As placas foram então incubadas por 2 horas a temperatura ambiente e, em seguida, lavadas com tampão de lavagem específico por quatro vezes. O anticorpo de detecção conjugado foi adicionado nos poços (200 µl) e as placas foram incubadas por 2 horas a temperatura ambiente e, em seguida, lavadas com tampão de lavagem específico por quatro vezes. A reação foi revelada pela adição do substrato e, por fim, bloqueada com ácido sulfúrico 2N e a leitura feita em leitor de microplacas (SPECTRAMAX 190, Molecular Devices) a 450 nm.

A quantidade da citocina foi calculada a partir das curvas-padrão, obtidas pelas diferentes concentrações dos recombinantes para IL-6 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

## 6.6 SEGUNDA VISITA

A segunda visita ocorreu quatro dias após a primeira e, nessa ocasião, os participantes entregaram a urina de 24 horas no Laboratório do CAS/HU-UFJF. Neste material, foram avaliados depuração de creatinina corrigida para superfície corpórea, proteinúria e calciúria (TABELA 8).

Tabela 8: Exames realizados em amostra de urina de 24 horas.

<b>Exame</b>	<b>Método</b>	<b>Referência</b>
Depuração de creatinina corrigido	Cinetico	H: 85 a 125ml/min/1,73m <sup>2</sup> M: 75 a 115ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Proteinúria	Vermelho de pirogalol	<150mg/24 horas
Calciúria	O-Cresolfaleína	42 a 353mg/24 horas

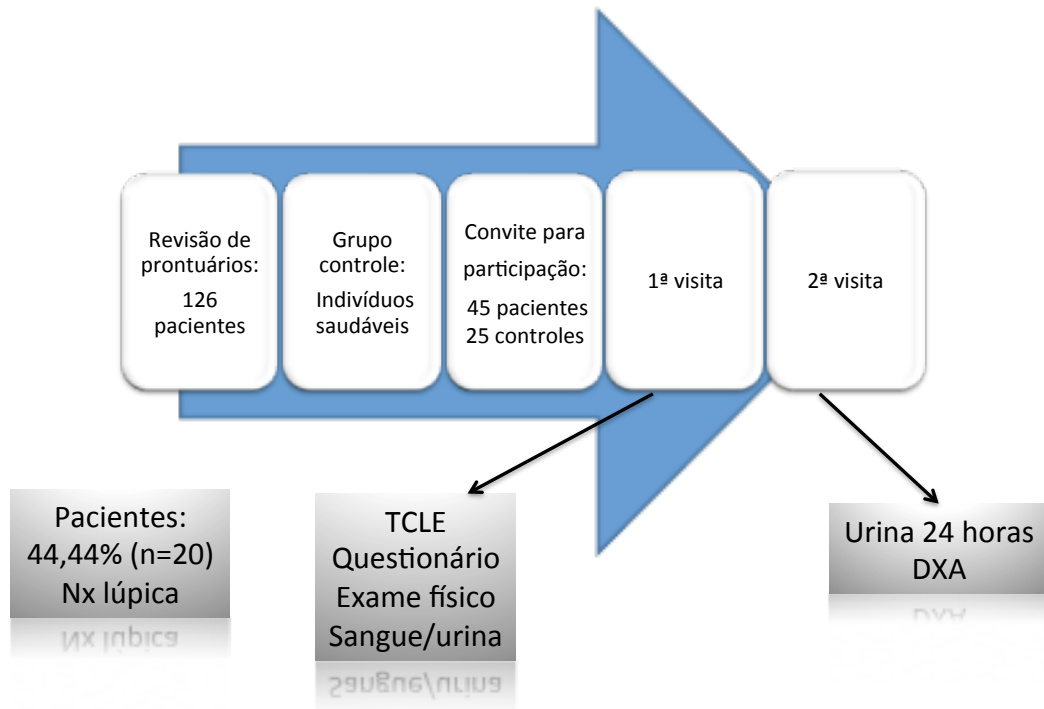
Em seguida, os participantes foram submetidos a aquisição da DMO pela DXA (absorciometria com emissão de energia dupla), em aparelho GE, LUNAR DPXIQ. Foram analisados o corpo inteiro, coluna lombar segmento L1 a L4 e fêmur proximal.

A classificação da OMS para o diagnóstico de osteoporose baseado na análise do T-score (comparação da DMO com adultos jovens) foi originalmente desenvolvida para mulheres brancas pós-menopausadas, dessa forma, esse esquema de classificação não pode ser totalmente aplicável às mulheres pré-menopausadas, homens e pacientes não caucasianos portadores de LES (LEE; RAMSEY-GOLDMAN, 2005).

Quando a análise da DMO pela DXA for aplicada no contexto clínico do LES, que acomete predominantemente mulheres jovens, o Z-score (comparação da DMO com indivíduos da mesma idade) deverá ser considerado para análise dos resultados, sendo que valores até -2,0 desvios-padrão abaixo da média são considerados normais e, abaixo de tal valor, considera-se baixa DMO (LEE; RAMSEY-GOLDMAN, 2005), critérios esses respeitados no presente estudo.

Figura 5: Algoritmo do estudo.

## Desenho do Estudo



### 6.7 ANÁLISE DA ATIVIDADE DA DOENÇA

A atividade sistêmica da doença foi avaliada pelo SLEDAI (APÊNDICE C), AGM, PCRus, dosagem sérica das frações do complemento C3 e C4, além da IL-6.

### 6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A amostra do estudo foi estabelecida por conveniência. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e a estatística descritiva foi realizada através da verificação da mediana (mínimo-máximo) para as variáveis contínuas, e a frequência absoluta e relativa foi utilizada para as variáveis categóricas. As diferenças entre os grupos de

pacientes e controles foram avaliadas pelos testes não paramétricos de Mann-Whitney quando as variáveis foram ordinais ou intervalares e qui-quadrado quando as variáveis foram nominais.

A comparação entre os subgrupos de pacientes com insuficiência e suficiência de vitamina D e o grupo controle foi realizada pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis quando as variáveis foram ordinais ou intervalares e pelo teste de qui-quadrado quando essas foram nominais.

Foi também realizado o ajuste do modelo de regressão logística multivariada para estimar a odds ratio (OR) entre a 25(OH)D e *status* (doentes ou controles), raça, IMC, exposição ao sol e estação do ano. Para essa análise, as variáveis foram categorizadas da seguinte maneira: 25(OH)D (0: >30 ng/mL; 1: < 30 ng/mL), *status* (0: controle; 1: paciente), raça (0: não-branca; 1: branca), IMC (0: > 30; 1 < 30), exposição ao sol (0: 0 a 3 horas/semana; 1: > 3 horas por semana) e estação do ano (0: primavera/verão; 1: outono/inverno).

A associação entre a 25(OH)D e as variáveis clínicas e laboratoriais estudadas foi calculada pelos coeficientes de correlação de Spearman e Pearson. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados evidência de rejeição à hipótese nula. Analisaram-se os dados por meio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Inc, Chicago, IL, EUA, 2011, versão 19.0.

## **7 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Parte dos resultados e discussão será apresentada sob a forma de um artigo científico, intitulado “Insuficiência de Vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistêmico: prevalência e fatores associados”, submetido à Revista Brasileira de Reumatologia, na modalidade de artigo original. Em seguida, serão apresentados resultados adicionais que fazem parte de um segundo artigo que está em fase de elaboração.

## 7.1 ARTIGO 1

**INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS.**

**Viviane Angelina de Souza<sup>1</sup>, Marcus Gomes Bastos<sup>2</sup>, Antônio Scafuto Scotton<sup>3</sup>, Nádia Rezende Barbosa Raposo<sup>4</sup>, Daniele Maria Knupp de Souza<sup>5</sup>, Luiz Carlos Ferreira de Andrade<sup>6</sup>**

- 1- Mestranda do programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira. Coordenadora do Programa de Residência Médica em Reumatologia da UFJF.
- 2- Coordenador do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia da UFJF e Chefe do Departamento de Clínica da Faculdade de Medicina da UFJF.
- 3- Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Reumatologia da FAMED da UFJF. Mestre em Reumatologia pela UNIFESP.
- 4- Doutora em Toxicologia.
- 5- Mestranda em Ciências Biológicas – ICB/UFJF.
- 6- Professor da FAMED (Nefrologia) e orientador do PPgSaúde da UFJF (MG).

Esse artigo original está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, concentração em Saúde Brasileira, núcleo de Nefrologia e ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Viviane Angelina de Souza

viviane.angelina@uol.com.br

Rua Padre Café 472, apto 801, São Mateus. Juiz de Fora (MG) 36016450.

Não há conflitos de interesse.

Apoio financeiro: Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN).

LES e vitamina D

## CONCLUSÃO

No presente estudo, a prevalência de hipovitaminose D mostrou-se elevada nos pacientes portadores com LES. Níveis insuficientes de 25(OH)D associaram-se com tempo de duração da doença e uso de hidroxicloroquina. Dadas as evidências do papel imunomodulador da vitamina D, recomenda-se que os pacientes portadores de LES sejam rotineiramente rastreados para hipovitaminose D e que aqueles com níveis insuficientes recebam suplementação adequada.



## 7.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO COMPLEMENTARES

### 7.2.1 RESULTADOS COMPLEMENTARES

Os resultados e discussão que se seguem fazem parte do segundo artigo que está em fase de elaboração.

### **CONCLUSÃO**

O grupo de pacientes com 25(OH)D <30 ng/ml apresentou maior prevalência de uso de corticoide e de hematúria ao EAS que o grupo com níveis  $\geq 30$  ng/ml. Os níveis de IL-6 foram superiores no grupo com insuficiência de vitamina D comparado ao grupo com suficiência e controles. Houve fraca evidência de associação inversa entre vitamina D e IL-6. Não se observou associação entre vitamina D e as variáveis utilizadas para avaliação da nefrite lúpica. O modelo de regressão logística multivariado evidenciou maior chance de ocorrer 25(OH)D < 30 ng/mL no grupo de pacientes lúpicos que nos controles, quando ajustado para raça, IMC, exposição ao sol e estação do ano.

## **8 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A hipovitaminose D mostrou-se prevalente no LES em nosso estudo, comparados aos controles saudáveis, apesar de nos encontrarmos em um país tropical. Não foi observada associação significativa entre os níveis de vitamina D e nefrite lúpica, atividade da doença e densidade mineral óssea. A vitamina D associou-se com uso de hidroxicloroquina e tempo de duração da doença.

Considerando-se o referencial teórico existente atualmente na literatura, sugerimos que os pacientes portadores de LES sejam rotineiramente avaliados quanto à insuficiência de vitamina D e que, aqueles com níveis insuficientes, recebam suplementação adequada. Entretanto, mais estudos clínicos randomizados são necessários para avaliar a influência da vitamina D no LES, além de se estabelecerem quais os níveis adequados para que a vitamina D possa exercer seus efeitos imunomoduladores nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

ABOU-RAYA, S.; ABOU-RAYA, A.; HELMII, M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and haemostatic markers in SLE patients: a randomized placebo-controlled trial. **Ann Rheum Dis**, v. 70, suppl. 3, p. 315, May, 2011.

ABU-SHAKRA, M. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictorvariables for mortality. **J Rheumatol**, v. 22, no. 7, p. 1265-70, Jul. 1995.

ADORINI, L.; PENNA, G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. **Nat Clin Pract Rheumatol**, v. 4, no. 8, p. 404-12, Aug. 2008.

ALELE, J. D.; KAMEN, D. L. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. **Autoimmun Rev**, v. 9, no. 3, p. 137-9, Jan. 2010.

ALMEHED, K. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female Systemic Lupus Erythematosus patients – Extended report. **Rheumatology**, v. 46, no. 7, p. 1185-90, Jul. 2007.

AMEZCUA-GUERRA, L. M. et al. C-reactive protein and complement components but not other acute-phase reactants discriminate between clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. **Clin Lab**, v. 57, no. 7-8, p. 607-13, 2011.

AMITAL, H. et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: Is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? **Ann Rheum Dis**, v. 69, no. 6, p. 1155-7, Jun. 2010.

ANDERSON, S. Proteinuria. In : GREENBERG, A. **Primer on Kidney Diseases**. Orlando: Academic Press Inc, 1998. p. 42-6.

AOKI, S. et al. Function of osteoprotegerin as a traffic regulator for RANKL is crucial for controlled osteoclastogenesis. **J Bone Miner Res**, v. 25, no. 9, p. 1907-21, Sep. 2010.

APPEL, G. B. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. **Medicine (Baltimore)**, v. 57, no. 5, p. 371-410, Sep. 1978.

ARABI, A.; EL RASSI, R.; EL-HAJI FULEIHAN, G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. **Nat Rev Endocrinol**, v. 6, no. 10, p. 550-61, Oct. 2010.

ARBUCKLE, M. R. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v. 349, no. 16, p. 1526-33, Oct. 2003.

ARNSON, Y., AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Ann Rheum Dis**, v. 66, no. 9, p. 1137-42, Sep. 2007.

ATHERTON, K. et al. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. **Ann Rheum Dis**, v. 68, no. 6, p. 817-22, Jun. 2009.

AUSTIN, H. A. 3<sup>rd</sup> et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. **Kidney Int**, v. 45, no. 2, p. 544-50, Feb. 1994.

BAECHLER, E. C. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 100, no. 5, p. 2610-5, Mar. 2003.

BAEKE, F. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. **Curr Opin Pharmacol**, v. 10, no. 4, p. 482-96, Aug. 2010.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, no. 2, p. 248-53, Mar-Apr. 2010.

BARR, S. G. et al. Patterns of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 42, no. 12, p. 2682-8, Dec. 1999.

BEN-ZVI, I. et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. **PLoS ONE**, v. 16, no. 5, p. e9193, Feb. 2010.

BHATTOA, H. P. et al. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**, v. 21, no. 3, p. 97-102, Nov. 2001.

BIJL, M. et al. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in Systemic Lupus Erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. **Ann Rheum Dis**, v. 65, no. 1, p. 57-63, Jan. 2006.

BIKLE, D. D. Vitamin D: an ancient hormone. **Exp Dermatol**, v. 20, no. 1, p. 7-13, Jan. 2011.

BINKLEY, N.; KRUEGER, D.; LENSMEYER, G. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. **J Clin Densitom**, v. 12, no. 4, p. 417-27, Oct-Dec. 2009.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **Am J Clin Nutr**, v. 84, no. 1, p. 18-28, Jul. 2006.

BONAKDAR, Z. S. et al. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, v. 20, no. 11, p. 1155-60, Oct. 2011.

BOUMPAS, D. T. et al. Systemic Lupus Erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. **Ann Intern Med**, v. 123, no. 1, p. 42-53, Jul. 1995.

BORBA, V. Z. et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. **Osteoporos Int**, v. 20, no. 3, p. 427-33, Mar. 2009.

BRESLIN, L. C. et al. An evaluation of vitamin D status in individuals with systemic lupus erythematosus. **Proc Nutr Soc**, v.70, no. 4, p. 399-407, Nov. 2011.

BRODER, A.R; TOBIN, J. N.; PUTTERMAN, C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: A retrospective comparison of three chronic diseases. **Arthritis Res Ther**, v. 12, no. 5, p. R191, May 2010.

BULTINK, I. E. et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 52, no. 7, p. 2044-50, Jul. 2005.

BUYON, J. P. Systemic Lupus Erythematosus, Clinical and Laboratory Features. In: KLIPPEL, J. H. et al. **Primer on the Rheumatic Diseases**. 13<sup>th</sup> ed. New York, Springer, 2008. p. 303-18.

CAMERON, J. S. Lupus nephritis. **J Am Soc Nephrol**, v. 10, no. 2, p. 413-424, Feb. 1999.

CARVALHO, J. F. et al. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1109, p. 550-7, Aug. 2007.

CASH, H. et al. Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Faslpr mice: the IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 37, no. 1, p. 60-70, Jan. 2010.

CHAPUY, M. C. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. **Osteoporos Int**, v. 7, no. 5, p. 439-43, May 1997.

CHEN, S. et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. **J Immunol**, v. 179, no. 3, p. 1634-47, Aug. 2007.

CHICHE, L.; JOURDE, N.; MANCINI, J. Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus. **Lancet**, v. 377, n. 9783, p. 2080-1, Jun. 2011.

CHUN, H. Y. et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. **J Clin Immunol**, v.27, no. 5, p. 461-6, Sep. 2007.

COSTENBADER, K. H. et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end stage renal disease due to Lupus Nephritis in the United States from 1995 to 2006. **Arthritis Rheum**, v. 63, no. 6, p. 1681-1688, Jun. 2011.

COSTENBADER, K. H. et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. **Ann Rheum Dis**, v. 67, no. 4, p. 530-5, Apr. 2008.

CUTOLO, M.; OTSA, K. Review: vitamin D, immunity and lupus. **Lupus**, v. 17, no. 1, p. 6-10, Jan. 2008.

CUTOLO, M.; PIZZORNI, C.; SULLI, A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, v. 11, no. 2, p.84-7, Dec. 2011.

DAMANHOURI, L. H., et al. Vitamin D deficiency in Saudi patients with systemic lupus erythematosus. **Saudi Med J**, v. 30, no. 10, p. 1291-95, Oct. 2009.

DAVAS, E. M. et al. Serum IL-6, TNFalpha, p55 srTNFalpha, p75srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol**, v. 18, no. 1, p. 17-22, Jan. 1999.

DI MUNNO, O. et al. Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 13, no. 9, p. 724-30, Sep. 2004.

ECKARDT, K. U. et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis-a position statement from KDOQI and KDIGO. **Am J Kidney Dis**, v. 53, no. 6, p. 915-20, Jun. 2009.

FERNANDES, N. M. et al. Geography of peritoneal dialysis in Brazil: analysis of a cohort of 5,819 patients (BRAZPD). **J Bras Nefrol**, v. 32, no. 3, p. 268-74, Jul-Sep. 2010.

FIROOZ, N. et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 20, no. 6, p. 588-97, May 2011.

FRANSEN, J. H. et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther**, v. 12, no. 2, p. 207, Mar. 2010.

GINZLER, E. M.; SCHORN, K. Outcome and prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 14, p. 67-68, 1988.

GLADMAN, D. D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol**, v. 29, no. 2, p. 288-91, Feb. 2002.

HAREL, M.; SHOENFELD, Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? **Ann N Y Acad Sci**, v. 1069, p. 322-45, Jun. 2006.

HEANEY, R. P. et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. **J Am Coll Nutr**, v. 22, no. 2, p. 142-6, Apr. 2003.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 40, no. 9, p. 1725, Sep. 1997.

HOLICK, M. F et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metabol**, v. 96, no. 7, p. 1911-30, Jul. 2011.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, no. 3, p. 266-81, Jul. 2007.

HOLICK, M. F. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, no. 6, p. 3215-24, Jun. 2005.

HOLICK, M. F.; MACLAUGHLIN, J. A.; DOPPELT, S. H. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. **Science**, v. 211, no. 4482, p. 590-3, Feb. 1981.

HUANG, C. M. et al. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 11, no. 1, p. 31-4, Jan. 2002.

HUISMAN, A. M. et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 28, no. 11, p. 2535-9, Nov. 2001.

HUONG, D. L. et al. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus. A study of 180 patients from a single centre. **Medicine (Baltimore)**, v. 78, no. 3, p. 148-66, May 1999.

ILLEI, G. G. et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. **Arthritis Rheum**, v. 62, no. 2, p. 542-52, Feb. 2010.

JARDINET, D. et al. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. **Rheumatology (Oxford)**, v. 39, no. 4, p. 389-92, Apr. 2000.

JUNKO, A. et al. ABE, J. et al. Prevention of immunological disorders in MRL/I mice by a new synthetic analogue of vitamin D<sub>3</sub>: 22-oxa-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokio)**, v. 36, no. 1, p. 21-31, Feb. 1990.

KAMEN, D. L.; ARANOW, C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**, v. 20, no. 5, p. 532-7, Sep. 2008.

KAMEN, D. L.; ARANOW, C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. **Curr Rheumatol Rep**, v. 10, no. 4, p. 273-80, Aug. 2008.



KAMEN, D. L. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, v. 5, no. 2, p. 114-7, Feb. 2006.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. **Am J Kidney Dis**, v. 39, no. 2, Suppl. 1, p. S1-266, Feb. 2002.

KIM, H. et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**, v. 31, no. 9, p. 1189-94, Sep. 2011.

KIPEN, Y. et al. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 26, no. 2, p. 310-7, Feb. 1999.

KIROU, K. A. et al. Activation of interferon-alpha pathway identifies a subgroup of Systemic Lupus Erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. **Arthritis Rheum**, v. 52, no. 5, p. 1491-503, May 2005.

KIRSZTAJN, G. M.; BASTOS, M. G. Proposta de uniformização da coleta de dados do PREVINA-SE – oportunidade de conhecermos a parte submersa do “iceberg” Doença Renal Crônica no Brasil. **J Bras Nefrol**, v. 29, p. 193-5, 2007.

KOISUMI, T. et al. Effects of corticosteroid and 1,24R-dihydroxyvitamin D3 administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-lpr/lpr mice. **Int Arch Allergy Appl Immunol**, v. 77, no. 4, p. 396-404, 1985.

LANNA, C. C. D.; FERREIRA, G. A.; TELLES, R. W. Lupus Eritematoso Sistêmico. In: CARVALHO, M. A. P.; LANNA, C. C. D.; BERTOLO, M. B. **Reumatologia, diagnóstico e tratamento**. 3<sup>rd</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 364-85.

LATEEF, A.; PETRI, M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**, v. 22, no. 5, p. 504-9, Sep. 2010.

LEANDRO, M. J. et al. B-cell depletion in the treatment of patients with Systemic Lupus Erythematosus: a longitudinal study of 24 patients. **Rheumatology**, v. 44, no. 12, p. 1542-45, Dec. 2005.

LEE, C.; RAMSEY-GOLDMAN, R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. **Rheum Dis Clin N Am**, v. 31, no. 2, p. 363-85, May 2005.

LEE, Y. H. et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. **Mol Biol Rep**, v.38, no. 6, p. 3643-51, Aug. 2011.

LEMIRE, J. M.; INCE, A.; TAKASHIMA, M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. **Autoimmunity**, v. 12, no. 2, p. 143-48, 1992.

LERMAN, M.; BURNHAM, J.; BEHRENS, E. 1,25 dihydroxyvitamin D3 limits monocyte maturation in lupus sera. **Lupus**, v. 20, no. 7, p. 749-53, Jun. 2011.

LEVIN, A.; LI, Y. C. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? **Kidney Int**, v. 68, no. 5, p. 1973-81, Nov. 2005.

LI, Y. C. Renoprotective effects of vitamin D analogs. **Kidney International**, v. 78, no. 2, p. 134-9, Jul. 2010.

LINKER-ISRAELI, M. et al. Vitamin D3 and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. **Clinical Immunology**, v. 99, no. 1, p. 82-93, Apr. 2001.

LIU, P. T. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**, v. 311, no. 5768, p. 1770-3, Mar. 2006.

LIU, Z.; DAVIDSON, A. BAFF and selection of autoreactive B cells. **Trends Immunol**, v. 32, n. 8, p. 388-94, Aug. 2011.

LÓPEZ-ROBLES, C. et al. Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus in the south of Spain. **Lupus**, v. 20, no. 3, p. 330-1, Mar. 2011.

MAEDA, S.S.; SARAIVA, G.; LAZARETTI-CASTRO, M. The Sao Paulo vitamin D evaluation study-SPADE. **Conectividade óssea - informativo oficial da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica**, ed. 27, ano XVI, p. 4, Out-Dez. 2010.

MANDERSON, A. P.; BOTTO, M.; WALPORT, M. J. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. **Ann Rev Immunol**, v. 22, p. 431-56, 2004.

MANZI, S.; KAO, A. H. Systemic Lupus Erythematosus. Treatment and assessment. In: KLIPPEL, J. H. et al. **Primer on the Rheumatic Diseases**. 13<sup>th</sup> ed. New York, Springer, 2008. p. 327-38.

MATRAT, A. et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. **Lupus**, v. 20, no. 1, p. 28-34, Jan. 2011.

MCLEAN, R. R. et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. **N Engl J Med**, v. 350, no. 20, p. 2042-9, May 2004.

MENDOZA-PINTO, C. et al. Risk factors of vertebral fractures in women with Systemic Lupus Erythematosus. **Clin Rheumatol**, v. 28, no. 5, p. 579-85, May 2009.

MICHOS, E. D.; MELAMED, M. L. Vitamin D and cardiovascular disease risk. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 11, no. 1, p. 7-12, Jan. 2008.

MOK, C.C. et al. Vitamin D deficiency as a marker for disease activity and damage in Systemic Lupus Erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. **Lupus**, v. 21, no. 1, p. 36-42, Jan. 2012.

MOK, C.C. et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. **Rheumatology (Oxford)**, 2011. Disponível em [www.rheumatology.oxfordjournals.org](http://www.rheumatology.oxfordjournals.org), on January 12, 2012.

MONTICIELO, O. A. et al. The role of BsmI and FokI vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, v. 21, no. 1, p. 43-52, Jan. 2012.

MÜLLER, K. et al. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 14, no. 4, p. 397-400, Jul. 1995.

MUNGER, K. L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. **JAMA**, v. 296, no. 23, p. 2832-8, Dec. 2006.

MURAKAMI, M.; NISHIMOTO, N. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. **Curr Opin Rheumatol**, v. 23, no. 3, p. 273-7, May 2011.

O'HARE, A. M. et al. Age affects outcomes in Chronic Kidney Disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, no. 10, p. 2758-65, Oct. 2007.

ORBACH, H. et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases. **Ann NY Acad Sci**, v. 1109, p. 385-400, Aug. 2007.

O'REGAN, S. et al. Reduced serum 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. **Acta Paediatr Scand**, v. 68, no. 1, p. 109-11, Jan. 1979.

PANOPALIS, P.; YAZDANY, J. Bone health in systemic lupus erythematosus. **Curr Rheumatol Rep**, v. 11, no. 3, p. 177-84, Jul. 2009.

PETERS, B. S. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Ann Nutr Metab**, v. 54, no. 1, p. 15-21, Mar. 2009.

PETRI, M. et al. Increase in vitamin D improves urine protein/creatinine ratio and complement in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.63, S10, Nov. 2011.

PISETSKY, D. S. Systemic Lupus Erythematosus. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: KLIPPEL, J. H. et al. **Primer on the Rheumatic Diseases**. 13<sup>th</sup> ed. New York, Springer, 2008. p. 319-26.

PONS-ESTEL, G. J. et al. Understanding the epidemiology and progression of Systemic Lupus Erythematosus. **Semin Arthritis Rheum**, v. 39, no. 4, p. 257-68, Feb. 2010.

POWE, C. E. et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. **J Bone Miner Res**, v. 26, no. 7, p. 1609-16, Jul. 2011.

PREMAOR, M. O. et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. **J Endocrinol Invest**, v. 31, no. 11, p. 991-5, Nov. 2008.

RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Mechanisms of Disease – Systemic Lupus Erythematosus. **N Engl J Med**, v. 358, no. 9, p. 929-39, Feb. 2008.

REDLICH, K. et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, v. 59, no. 4, p. 308-10, Apr. 2000.

RHEW, E. Y. et al. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of follow up in women with and without systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 35, no. 2, p. 230-6, Feb. 2008.

RITTERHOUSE, L. L. et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, v. 70, no. 9, p. 1569-74, Sep. 2011.

ROBINSON, A. B. et al. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with Systemic Lupus Erythematosus and Juvenile Dermatomyositis. **J Pediatr**, v. 160, no. 2, p. 297-302, Feb. 2012.

RÖNNBLM, L.; ALM, G. V.; ELORANTA, M. L. The type I interferon system in the development of lupus. **Semin Immunol**, v. 23, no. 2, p. 113-21, Apr. 2011.

ROSEN, C. J. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. **N Engl J Med**, v. 364, no. 3, p. 248-54, Jan. 2011.

RUIZ-IRAZTORZA, G. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. **Rheumatology**, v. 47, no. 6, p. 920-3, Jun. 2008.

RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, no. 8, p. 1160-5, Aug. 2010.

SAKULPIPATSIN, W. et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther**, v. 8, no. 2, p. R48, Mar. 2006.

SANCHEZ-RIERA, L. et al. Osteoporosis and fragility fractures. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 24, no. 6, p. 793-810, Dec. 2010.

SCALCO, R. et al. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. **Endocrine**, v. 33, no. 1, p. 95-100, Feb. 2008.

SCHMAJUK, G. et al. Osteoporosis screening, prevention and treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the SLE quality indicators. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, no. 7, p. 993-1001, Jul. 2010.

SESSO, R. C. et al. Brazilian dialysis census. **J Bras Nefrol**, v. 32, no. 4, p. 374-8, Dec. 2010.

SILVA, B. C. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, no. 3, p. 482-8, Apr. 2008.

SOUTO, M. I. D. et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. **Lupus**, v. 20, no. 10, p. 1019-26, Oct. 2011.

STOLINA, M. et al. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses. **Clin Immunol**, v. 109, no. 3, p. 347-54, 2003.

SZODORAY, P. et al. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: Data from a single registry in Hungary. **Scand J Rheumatol**, v. 40, no. 2, p. 122-6, Mar. 2011.

TACKEY, E.; LIPSKY, P. E.; ILLEI, G. G. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 13, no. 5, p. 339-43, May 2004.

TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 25, no. 11, p. 1271-7, Nov. 1982.

TEICHMANN, J. et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. **Rheumatol Int**, v. 18, no. 4, p. 137-40, Mar. 1999.

TELLES, R. W. et al. Frequency of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Brazilian Journal of Rheumatology**, v. 47, n. 3, p. 165-73, 2007.

TELLES, R. W. et al. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. **Lupus**, v. 17, no. 2, p. 105-13, Feb. 2008.

THACHER, T. D.; CLARKE, B. L. Vitamin D insufficiency. **Mayo Clin Proc**, v. 86, no. 1, p. 50-60, Jan. 2011.

THOMAS, M. K. et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. **N Engl J Med**, v. 338, no. 12, p. 777-83, Mar. 1998.

THUDI, A. et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. **Am J Med Sci**, v. 335, no. 2, p. 335-99, Feb. 2008.

TOLOZA, S. M. et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. **Lupus**, v. 19, no. 1, p. 13-9, Jan. 2010.

TONELLI, M. et al. Proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease. **Ann Int Med**, v. 154, no. 1, p. 12-21, Jan. 2011.

TSOKOS, G. C. Systemic Lupus Erythematosus. **N Engl J Med**, v. 365, no. 22, p. 2110-21, Dec. 2011.

UROWITZ, M. B. et al. The bimodal mortality in Systemic Lupus Erythematosus. **Am J Med**, n. 60, v. 2, p. 221-5, Feb. 1976.

UROWITZ, M. B. et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. **Lupus**, v. 16, no. 9, p. 731-5, Sep. 2007.

VAISBERG, M. W. et al. Influence of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice. **J Clin Lab Anal**, v. 14, no. 3, p. 91-6, 2000.

WALPORT, M. J. Complement – first of two parts. **N Engl J Med**, v. 344, no. 14, p. 1058-66, Apr. 2001.

WANG, T. T. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. **J Immunol**, v. 173, no. 5, p. 2909-12, Sep. 2004.

WARD, M. M.; PYUN, E.; STUDENSKI, S. Long term survival in Systemic Lupus Erythematosus. Patients characteristics associated with poorer outcomes. **Arthritis Rheum**, v. 38, no. 2, p. 274-83, Feb. 1995.

WEENING, J. J. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, no. 2, p. 241-50, Feb. 2004.

WRIGHT, T. B. et al. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. **J Pediatr**, v. 155, no. 2, p. 260-5, Aug. 2009.

WU, P. W. et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 61, no. 10, p. 1387-95, Oct. 2009.

YURASOV, S. et al. Defective B cell tolerance checkpoints in Systemic Lupus Erythematosus. **J Exp Med**, v. 201, no. 5, p. 703-11, Mar. 2005.



## APÊNDICE A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

## Parecer nº. 007/2010

**Protocolo CEP-UFJF:** 007/2010 **FR:** 311568 **CAAE:** 0001.0.420.000-10

**Projeto de Pesquisa:** Níveis séricos de vitamina D em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico: associação com nefrite lúpica, atividade da doença e densidade mineral óssea.

**Versão do Protocolo e Data:** 26/01/2010

**Grupo:** III.

**Pesquisador Responsável:** Viviane Angelina de Souza

**TCLE:** 26/01/2010

**Pesquisadores Participantes:** Luiz Carlos Ferreira de Andrade  
Marcus Gomes Bastos

**Instituição:** Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

**Sumário/comentários do protocolo:**

- **Justificativa:** Dados da literatura corroboram a associação entre hipovitaminose D em pacientes portadores de lúpus e maior incidência de nefrite, doença sistêmica mais grave e ocorrência de baixa densidade mineral óssea. Níveis deficientes de vitamina D em uma população de pacientes portadores de lúpus sendo que este grupo mostrou medidas de atividade da doença, incluindo escores de avaliação global mais elevado. Seguindo as evidências de grandes estudos clínicos prospectivos de artrite reumatóide e diabetes tipo I que sugerem um importante papel da vitamina D como um fator ambiental modificável em doenças auto-imunes, recentemente 123 casos foram diagnosticados de lúpus comparados a controles. Cerca de 67% dos pacientes lúpicos apresentaram níveis deficientes de vitamina D, dentre eles, 18% com deficiência grave (níveis menores que 10ng/ml) onde ocorreu associação significativa com doença renal e fotossensibilidade. Dados reforçam a importância de se estudar os níveis de vitamina D em pacientes lúpicos em nosso meio, assim como estabelecer uma associação entre hipovitaminose D e determinadas manifestações clínicas da doença, seu grau de atividade e densidade mineral óssea.
- **Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico e sua associação com nefrite lúpica, atividade sistêmica da doença e densidade mineral óssea.
- **Metodologia:** Os pacientes selecionados serão submetidos a uma primeira visita clínica. Na segunda visita, os pacientes serão submetidos à coleta dos exames laboratoriais. Na terceira visita os pacientes serão submetidos à densitometria óssea pela DXA (absortimetria de raios-x em dupla energia).
- **Revisão e referências:** atualizada, sustentam os objetivos do estudo.
- **Critérios de participação:** Todos os pacientes maiores de 18 anos.
- Serão excluídos do trabalho os pacientes portadores de doenças sistêmicas outras que levem a comprometimento renal, como diabetes *mellitus*, vasculites sistêmicas, doenças infecciosas agudas, portadores de hepatite pelos vírus B e C, assim como pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida Humana. Será estabelecido grupo controle pareado por idade e sexo.
- **Orçamento** e responsável pelo financiamento da pesquisa são apresentados e o responsável pela pesquisa será a Fundação IMEPEN..
- **Cronograma:** contem agenda para realização de diversas etapas de pesquisa, observando que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê. Início desta etapa previsto para fevereiro de 2010.
- Identificação dos riscos e desconfortos possíveis e benefícios esperados estão discriminados adequadamente no corpo do projeto.

Prof.ª Dra. Angélica Maria Colli  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

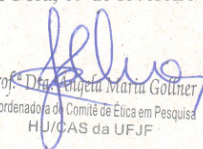


UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador.
- **Pesquisador** apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.
- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.  
Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

**Situação:** Projeto Aprovado Ad-Referendum, e será apresentado na reunião ordinária de 22 de fevereiro de 2010.

Juiz de Fora, 09 de fevereiro de 2010.

  
Prof. Dra. Angela Maria Gollner  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

RECEBI

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2010

ASS: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF

*JUIZ DE FORA - MG – BRASIL*

NÚCLEO DE NEFROLOGIA- Pós-Graduação em Saúde: Área de Concentração em Saúde Brasileira

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: VIVIANE ANGELINA DE SOUZA

ENDEREÇO: RUA DELFIM MOREIRA, 222 BAIRRO GRANBERY

CEP: .36016-450 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 3215-2609

E-MAIL: VIVIANE.ANGELINA@UOL.COM.BR

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O(A) Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASSOCIAÇÃO COM NEFRITE LÚPICA, ATIVIDADE DA DOENÇA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA”. Neste estudo, pretendemos avaliar os níveis de vitamina D no sangue em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico e associar sua deficiência com a presença de doença renal, atividade da doença e baixa massa óssea.

O motivo que nos leva a estudar este tema é a alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico, sendo que estes pacientes geralmente apresentam maior acometimento do rim, tendência a ter doença mais grave e baixa massa óssea.

Para este estudo, adotaremos os seguintes procedimentos: após serem selecionados, os pacientes que concordarem em participar do estudo serão submetidos a uma primeira visita, na qual serão avaliadas as seguintes características: sexo (feminino ou masculino), idade, raça (branca, negra ou parda), tempo que o paciente tem a doença, qual o tempo que ele fica exposto ao sol durante a semana, qual a época do ano (verão, outono, inverno ou primavera) em que a avaliação está sendo realizada, uso de protetor solar, se é fumante ou não e quais os medicamentos que está em uso. Em seguida, na segunda visita, os pacientes serão submetidos a coleta de sangue, urina (amostra simples) e urina de 24 horas, para realização dos seguintes exames: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação,

proteína C reativa, fator antinúcleo, anti-DNA nativo, 25-hidroxivitamina D, complementos C3, C4 e CH-50, exames para hepatite pelo vírus B e C, anti-HIV, cálcio, fósforo, paratormônio, creatinina, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, proteínas total e frações, interleucina-6, elementos anormais e sedimento urinário, piúria e hematuria quantitativas, depuração de creatinina em urina de 24 horas, proteinúria e calciúria de 24 horas, creatinina. Na terceira visita, os pacientes serão submetidos a uma densitometria óssea, que é o exame utilizado para avaliar a massa óssea.

Não haverá risco, se, por ventura, houver, será ressarcido pelo pesquisador responsável.

Para participar deste estudo, você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro LOCAL DO ESTUDO e a outra será fornecida a você.

Não haverá risco, se por ventura houver será ressarcido pelo pesquisador responsável.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASSOCIAÇÃO COM NEFRITE LÚPICA, ATIVIDADE DA DOENÇA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que, a qualquer momento, poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o

CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA

PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27

CEP 36036-110

E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

## APÊNDICE C

## INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PARTE 1DADOS PESSOAIS

- 1) Nome (iniciais apenas): \_\_\_\_\_
- 2) Prontuário: \_\_\_\_\_
- 3) Idade: \_\_\_\_\_ anos
- 4) Sexo: ( )Feminino ( )Masculino
- 5) Cor: ( )Branca ( )Não Branca
- 6) Grau de escolaridade: ( ) sem escolaridade ( ) fundamental ( ) médio ( ) superior
- 7) Renda mensal média: ( ) 500 a 1000 reais ( ) 1000 a 2000 reais ( ) mais que 2000 reais
- 8) Estado Civil: ( ) solteiro ( ) casado/união estável ( ) viúvo/divorciado
- 9) Tempo de duração da doença: \_\_\_\_\_ anos
- 10) Tempo de exposição ao sol (horas/semana): ( ) menor que 1 hora ( ) 1 a 2 horas ( ) 3 a 4 horas ( ) 4 a 5 horas ( ) maior que 5 horas
- 11) Uso de protetor solar: ( ) sim ( ) não  
Em caso afirmativo: FPS \_\_\_\_\_  
Número de aplicações diárias: ( ) 1 ( ) 2 ( ) maior que 2
- 12) Tabagismo: ( ) sim ( ) não Se tabagista: maços/ano \_\_\_\_\_  
Ex-tabagista: ( ) sim ( ) não  
Se ex-tabagista, tempo em anos desde a interrupção: \_\_\_\_\_
- 13) Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_
- 14) Estação do ano: ( ) verão ( ) outono ( ) inverno ( ) primavera

## 15) Medicação em uso: (tempo de uso e dose diária)

\*Corticoide ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

\*Difosfato de cloroquina ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

\*Hidroxicloroquina ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

\*Imunossuppressores ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, listar quais, dose diária e tempo de uso:

---

---

---

---

---

---

---

\*Medicações anti-hipertensivas (antiproteinúricas) ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, listar quais, dose diária e tempo de uso:

---

---

---

---

\*Suplementação com cálcio e vitamina D ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, listar a dose e tempo de uso, tempo de interrupção:

---

---

\*Bisfosfonatos ou outra medicação para tratar osteoporose ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo, listar qual medicamento, dose e tempo de uso:

---

---

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS****PARTE 2****EXAME FÍSICO**

## 1) Ectoscopia:

\*Corado ( ) sim ( ) não

Se não, quantificar em hipocorado ( ) +/4 ( ) ++/4 ( ) +++/4 ( ) ++++/4

\*Hidratado ( ) sim ( ) não

Se não, quantificar em desidratado ( ) +/4 ( ) ++/4 ( ) +++/4 ( ) ++++/4

\*Pele:

Lesões cutâneas compatíveis com: ( ) LE agudo ( ) LE sub-agudo ( ) LE discóide

\*Alopecia ( ) sim ( ) não

## 2) Cavidades oral e nasal, presença de ulcerações: ( ) sim ( ) não

3) Peso: \_\_\_\_\_ kg

4) Altura: \_\_\_\_\_ cm

## 5) Aparelho cardiovascular:

a. FC: \_\_\_\_\_ bpm

b. PA: \_\_\_\_\_ mmHg

## 6) Aparelho respiratório:

a. FR: \_\_\_\_\_ ipm

b. Ausculta respiratória ( ) normal ( ) alterada

Se alterada, especificar:

---

---

---

## 7) Aparelho osteoarticular: (considerar 2 ou mais articulações)

a. Presença de artrite: ( ) sim ( ) não.



**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

**PARTE 3**

**Lúpus Eritematoso Sistêmico – Índice de Atividade da Doença  
SLEDAI**

Avaliação global do médico \_\_\_\_\_  
0- nenhum 1- leve 2- moderado 3-grave

Alteração presente no momento da avaliação ou nos dez dias anteriores.

<b>Pontuação</b>	<b>Presente</b>	<b>Alteração</b>	<b>Definição</b>
8	<input type="checkbox"/>	Convulsão	Início recente. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou drogas.
8	<input type="checkbox"/>	Psicose	Incapacidade para desempenhar funções da vida diária por distúrbio grave de percepção da realidade. Excluir uremia e drogas.
8	<input type="checkbox"/>	Síndrome organocerebral	Alteração da função mental, com prejuízo de orientação, memória ou outra função de inteligência, de início súbito e flutuação dos sintomas. Excluir causas metabólicas, infecciosas, drogas.
8	<input type="checkbox"/>	Distúrbios visuais	Alterações em retina pelo LES. Excluir hipertensão, infecções ou drogas.
8	<input type="checkbox"/>	Distúrbio de nervo craniano	Início recente de distúrbio sensitivo ou motor envolvendo nervos cranianos.
8	<input type="checkbox"/>	Cefaleia lúpica	Cefaleia grave persistente, pode ser migrânea, mas deverá ser não responsiva a analgésicos narcóticos.
8	<input type="checkbox"/>	Acidente vascular cerebral	Início recente. Excluir aterosclerose.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculite	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos em dedos ou periungueais, infartos, telangiectasias, biópsia ou angiografia comprovando vasculite.
4	<input type="checkbox"/>	Artrite	Mais de 2 articulações com dor ou sinais de inflamação.
4	<input type="checkbox"/>	Miosite	Dor/fraqueza proximal, elevação de CPK/aldolase, ENMG ou biópsia compatíveis.
4	<input type="checkbox"/>	Cilindros urinários	Cilindros celulares granulosos ou hemáticos.
4	<input type="checkbox"/>	Hematúria	> 5 hemácias/campo. Excluir infecções, cálculos ou outras causas.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinúria	> 0,5g/24h. Início recente ou aumento recente de mais que 0,5g/24h.
4	<input type="checkbox"/>	Piúria	> 5 piócitos/campo. Excluir infecção.
2	<input type="checkbox"/>	Rash recente	Início recente ou recorrência de rash inflamatório.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	Início recente ou recorrência.
2	<input type="checkbox"/>	Úlceras mucosas	Início recente ou recorrência de ulcerações orais ou nasais.

<b>Pontuação</b>	<b>Presente</b>	<b>Alteração</b>	<b>Definição</b>
2	<input type="checkbox"/>	Pleurite	Dor torácica pleurítica, atrito ou derrame pleural, espessamento pleural.
2	<input type="checkbox"/>	Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos 1 dos seguintes: atrito, derrame ou alterações compatíveis ao ECG.
2	<input type="checkbox"/>	Complemento baixo	Redução no CH-50, C3 ou C4.
2	<input type="checkbox"/>	Aumento de anti-DNA	Aumento de 25% dos títulos de anti-DNA pelo método de Farr ou acima do limite inferior para outros testes laboratoriais.
1	<input type="checkbox"/>	Febre	Maior que 38°C. Excluir infecção.
1	<input type="checkbox"/>	Plaquetopenia	Menor que 100000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
1	<input type="checkbox"/>	Leucopenia	Leucócitos abaixo de 3000/mm <sup>3</sup> . Excluir drogas.

ESCORE TOTAL: \_\_\_\_\_

Flare leve/moderado <input type="checkbox"/>	Flare grave <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mudança no SLEDAI > 3	<input type="checkbox"/> Mudança no SLEDAI > 12
<input type="checkbox"/> Início ou piora lesão discóide, fotossensível, LE profundo, vasculite cutânea, LE bolhoso. Úlceras nasofaríngeas Pleurite Pericardite Artrite Febre (LES)	<input type="checkbox"/> Início ou piora neurolúpus Vasculite Nefrite Miosite Plaqueta < 60000/mm <sup>3</sup> Hb < 7% ou ↓ Hb > 3% ↑ prednisona (dobro da dose) PDN >0,5mg/kg/dia ou hospitalização
<input type="checkbox"/> ↑ PDN <0,5mg/kg/dia	<input type="checkbox"/> PDN >0,5mg/kg/dia
<input type="checkbox"/> AINH ou HXQ	<input type="checkbox"/> CYC, MTX, AZA, hospitalização (LES)
<input type="checkbox"/> ≥ 1,0 PGA, mas não superior a 2,5.	<input type="checkbox"/> ≥ PGA superior a 2,5.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_