

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**DILMERSON DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À  
FRAGILIDADE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Natália Maria da Silva Fernandes**

**Coorientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos**

**Juiz de Fora  
2013**

**DILMERSON DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À  
FRAGILIDADE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Dissertação de Mestrado  
apresentada ao curso de mestrado  
em saúde- área de concentração em  
saúde brasileira do programa de pós-  
graduação em saúde da faculdade de  
medicina da Universidade Federal de  
Juiz de Fora, como requisito parcial  
para obtenção do título de mestre em  
saúde.**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Natália Maria da Silva Fernandes**

**Coorientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos**

**Juiz de Fora  
2013**

**DILMERSON DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À  
FRAGILIDADE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Dissertação de Mestrado  
apresentada ao curso de mestrado  
em saúde- área de concentração em  
saúde brasileira do programa de pós-  
graduação em saúde 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. Dr. Emerson Filipino Coelho  
Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP

---

Prof. Dr. Herval de Lacerda Bonfante  
Universidade Federal de Juiz de Fora- UFJF

---

Prof. Dr. Henrique Novais Mansur  
Universidade Salgado de Oliveira- UNIVERSO

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meu pai e minha saudosa mãe pela longa investida na formação de meu caráter. Aos amigos Henrique N. Mansur por todo apoio e dedicação durante esta trajetória e Viviane A. Souza por ser responsável pelo meu despertar científico. Ao Dr. Marcus G. Bastos por toda a confiança depositada em mim e à Dra. Natália M. S. Fernandes por todo conhecimento transmitido, e que mesmo quando longe sempre se fez muito presente. Agradeço a minha esposa Thaís O. Da Dalt pelo apoio e compreensão durante toda minha ausência em incontáveis momentos importantes e sobretudo a Deus, por ter colocado cada um destes em meu caminho, proporcionando assim este momento impar de alegria e realização.

*"A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."*

Galileu Galilei

## RESUMO

**Introdução:** O termo fragilidade, ao longo do tempo, vem sendo incorporado ao vocabulário de outros profissionais de saúde, além de geriatras e gerontólogos, ainda que não haja consenso em torno de sua utilização. Fragilidade pode ser sinônimo de incapacidade ou dependência para realização de atividades da vida diária, porém, recentemente, alguns autores vêm tentando padronizar sua definição, utilizando critérios para classificar esta síndrome. Anteriormente, acreditava-se que ela acometia somente idosos, mas agora é vista como algo mais complexo e que pode estar relacionada a desfechos desfavoráveis, mesmo em outras faixas etárias. Outros grupos etários vêm sendo alvo de pesquisas sobre a fragilidade, que está sendo relacionada a doenças crônico-degenerativas como: obesidade, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças cardiovasculares. Uma das hipóteses para a relação entre fragilidade e outras patologias, mesmo em jovens, é um desequilíbrio entre a produção de citocinas, levando à elevação de marcadores inflamatórios, além de um desequilíbrio do sistema neuroendócrino. Estas alterações levam à diminuição da massa magra com consequente sarcopenia, fraqueza muscular, exaustão e inatividade física. Sabendo que o lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem como consequência a dor, fadiga, redução da massa óssea e o uso de imunossupressores em seu tratamento, notadamente os corticosteróides, acredita-se haver uma relação entre fragilidade e LES. O **objetivo** do presente estudo foi avaliar a prevalência, fatores clínicos, laboratoriais e a qualidade de vida (QV), associados à fragilidade nesta população. **Pacientes e Métodos:** Realizamos um estudo transversal, onde foram considerados elegíveis todos os pacientes atendidos pelo ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os critérios de inclusão foram: pacientes com mais de 18 anos de idade com LES diagnosticado de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia, ter idade mínima de 18 anos e ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de não inclusão foram: pacientes sintomáticas do ponto de vista osteomioarticular, grávidas, com diabetes mellitus, doenças auto-imunes, doenças infecciosas agudas, hepatites virais B e C e SIDA. O Grupo Controle foi constituído por indivíduos saudáveis, pareados por idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC) Avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas, atividade da doença (SLEDAI) e laboratoriais. Fragilidade foi avaliada segundo critério adaptado do proposto por FRIED. **Análise Estatística:** Foi realizada uma estatística descritiva, a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk e as variáveis são descritas como média  $\pm$  desvio padrão ou porcentagem conforme a característica da variável. As variáveis do grupo paciente e do grupo controle foram comparadas através do Teste T de Student ou  $\chi^2$ . A comparação entre os grupos classificados como frágeis, pré frágeis e não frágeis foram realizadas através de ANOVA ou  $\chi^2$ . A associação de fatores clínicos, laboratoriais e síndrome da fragilidade foram feitas através da correlação de Pearson ou Spearman. Foi calculado o odds ratio para fragilidade entre os grupos e adotado intervalo de confiança igual a 95% ( $p \leq 0,05$ ). Todas as análises foram realizadas com a utilização do pacote estatístico SPSS versão 15.0. **Resultados:** Foram avaliadas 33 pacientes e 26 controles. A prevalência de fragilidade foi de 7 (21%) no grupo de pacientes e 0 (0%) no grupo controle, com um OR (15,0; IC: 0,81 a 276,16,  $p = 0,068$ ). Observamos ainda correlação entre fragilidade IMC ( $p = 0,01$ ,  $r = -0,041$ ), SLEDAI ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,44$ ), dose de corticóide ( $p = 0,001$ ,  $r = 0,56$ ) e número de imunossupressores ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,37$ ). Dentre as variáveis laboratoriais houve correlação entre fragilidade e hemoglobina sérica ( $p = 0,001$ ,  $r = -0,56$ ), globulina sérica ( $p = 0,04$ ,  $r = 0,35$ ), VHS ( $p = 0,005$ ,  $r = 0,47$ ), PCR ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,37$ ) e IL6 ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,43$ ) e tendência com cálcio sérico ( $p = 0,06$ ,  $r = -0,036$ ) e FAN ( $p = 0,08$ ,  $r = 0,30$ ). Ao avaliarmos

os domínios do SF-36 e a classificação de Fragilidade nos pacientes com LES, percebemos que apenas do Estado Geral de saúde foi estatisticamente significativo ( $p= 0,001$ ), enquanto Dor e Vitalidade apresentaram tendência com os valores ( $p= 0,073$ ) e ( $p= 0,09$ ). Em relação à composição corporal, observamos que os pacientes com LES e frágeis apresentaram maior média de massa magra com menor massa gorda comparados a outros grupos: IMC não frágil:  $30,38 \text{ Kg/m}^2$ , pré-frágil  $27,76 \text{ Kg/m}^2$  e frágil  $21,70 \text{ Kg/m}^2$  ( $p= 0,049$ ), percentual de gordura não frágil:  $39,56\%$ , pré-frágil  $39,57\%$  e frágil  $30,01\%$  ( $p= 0,009$ ), percentual de massa magra não frágil:  $55,12\%$ , pré-frágil  $55,64\%$  e frágil  $65,56\%$  ( $p= 0,008$ ), DMO Lombar não frágil:  $1,32 \text{ g/cm}^2$ , pré-frágil  $1,06 \text{ g/cm}^2$  e frágil  $1,07 \text{ g/cm}^2$  ( $p= 0,057$ ). **Conclusão:** Concluímos que houve uma maior prevalência da Síndrome da fragilidade entre pacientes que em controles (7 (21,21%) entre pacientes e 0 (0%) entre controles), associada principalmente a marcadores inflamatórios (VHS,  $p=0,011$ ; PCR,  $p= 0,053$  e IL-6,  $p=0,041$ ). A avaliação da Fragilidade permitiu ainda nesta amostra, uma visão mais ampla do paciente que a avaliação dos domínios da qualidade de vida propostos pelo SF-36 isoladamente. Sobre a composição corporal vale ressaltar que nossos achados não corroboram com os vistos anteriormente na literatura. Contudo destacamos a baixa representatividade da amostra para avaliar este parâmetro e a necessidade de um delineamento de estudo prospectivo para acompanhamento dos possíveis desfechos.

**Palavras-chave:** Fragilidade, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Inflamação.

## ABSTRACT

**Introduction:** The term frailty, over time, has been used into the vocabulary of other health professionals, as well as geriatricians and gerontologists, although there is no consensus on its use. Frailty can be synonymous with disability or dependence in activities of daily life, but recently, some authors have attempted to standardize its definition, using criteria to classify this syndrome. Previously, it was believed that she attacked solely elderly, but is now seen as something more complex and may be related to unfavorable outcomes, even in other age groups. Other age groups have been the target of research about the frailty, being related to chronic diseases such as obesity, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. One hypothesis for the relationship between frailty and other diseases, even in young people, is an imbalance between the production of cytokines, leading to elevation of inflammatory markers, as well as an imbalance in the neuroendocrine system. These changes lead to a decrease in lean body mass with consequent sarcopenia, muscle weakness, exhaustion and physical inactivity. Knowing that lupus erythematosus (SLE) has the effect of pain, fatigue, bone loss and the use of immunosuppressive drugs in their treatment, especially corticosteroids, is believed to be a relationship between fragility and LES. The aim of this study was to evaluate the prevalence, clinical, laboratory and quality of life (QOL), associated with frailty in this population. **Patients and Methods:** We performed a cross-sectional study, which were all eligible patients seen by rheumatology clinic of the University Hospital of the Juiz de Fora Federal University. Inclusion criteria were: patients older than 18 years diagnosed with SLE according to the criteria established by the American College of Rheumatology and have signed the informed consent form. The inclusion criteria were: symptomatic patients from the standpoint osteomioarticular, pregnant women with diabetes mellitus, other autoimmune diseases, acute infectious diseases, viral hepatitis B and C and AIDS. The control group consisted of healthy subjects, matched for age, sex and body mass index (BMI). Sociodemographic, clinical and laboratory data as well as disease activity (SLEDAI) were collected from medical records. Frailty was assessed according to criteria adapted by Fried. **Statistical analysis:** We performed descriptive statistics, normality was evaluated by Shapiro and Wilk. Variables were described as mean  $\pm$  standard deviation or percentage as the characteristic of each variable. The variables in the patient group and the control group were compared using the Student T test or  $\chi^2$ . The comparison between groups classified as frail, pre frail and non-frail were performed using ANOVA or  $\chi^2$ . The correlation of clinical, laboratory data and frailty syndrome were made by Pearson or Spearman correlation. We calculated the odds ratio for frailty among groups and adopted the confidence interval equal to 95% ( $p \leq .05$ ). All analyzes were performed using the statistical package SPSS version 15.0. **Results:** We evaluated 33 patients and 26 controls. The prevalence of frailty was 7 (21%) in the group of patients and 0 (0%) in the control group, with a confidence interval (15.0). We also observed weak correlation between BMI ( $p = 0.01$ ,  $r = -0, 041$ ), SLEDAI ( $p = 0.01$ ,  $r = 0.44$ ), corticosteroid dose ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.56$ ) and the number of immunosuppressants ( $p = 0.03$ ,  $r = 0.37$ ). Among the laboratory variables correlation between frailty and hemoglobin ( $p = 0.001$ ,  $r = -0.56$ ), serum globulin ( $p = 0.04$ ,  $r = 0.35$ ), ESR ( $p = 0.005$ ,  $r = 0.47$ ), CRP ( $p = 0.03$ ,  $r = 0.37$ ), IL6 ( $p = 0.01$ ,  $r = 0.43$ ) and tendency related to serum calcium ( $p = 0.06$ ,  $r = -0.036$ ) and ANA ( $p = 0.08$ ,  $r = 0.30$ ). When evaluating the SF-36 and the classification of Frailty in SLE patients, we realized that only the State General health was statistically significant ( $p = 0.001$ ), while Pain and Vitality tended to values ( $p = 0.073$ ) and ( $p = 0.090$ ). Regarding body composition, we observed that patients with SLE and frail had

higher average lean mass with less body fat compared to other groups: BMI not fragile: 30.38 kg/m<sup>2</sup>, pre-frail and 27.76 kg/m<sup>2</sup> fragile 21.70 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.049$ ), body fat percentage is not fragile: 39.56%, 39.57% pre-frail and frail 30.01% ( $p = 0.009$ ), percent lean mass not fragile: 55.12%, 55.64% pre-frail and frail 65.56% ( $p = 0.008$ ). **Conclusion:** We conclude that there was a higher prevalence of frailty syndrome in patients than in controls (0 (0%) among controls and 7 (21.21%) among patients), mainly associated with inflammatory markers (VHS,  $p = 0.011$ , PCR,  $p = 0.053$  and IL-6,  $p = 0.041$ ). The evaluation of this sample also allowed Frailty, a broader patient's assessment of the areas proposed in quality of life by SF-36 alone. About the data on body composition is noteworthy that these do not corroborate those seen previously in the literature. However we emphasize the low representativeness of the sample to evaluate this parameter and the need for a randomized prospective study to monitor the possible outcomes.

**Keywords:** Frailty, Systemic Lupus Erythematosus, Inflammation.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AF – Atividade Física.

AVD - Atividades da Vida Diária.

DCV - Doença Cardiovascular.

DMO – Densidade Mineral Óssea.

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

DRC - Doença Renal Crônica.

IMC - Índice de Massa Corporal.

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico.

QV - Qualidade de Vida.

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

UFJF - Universidade Federal de Juiz de Fora.

## **LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

<b>FIGURA 1:</b> Ciclo da Fragilidade Crescente.	<b>22</b>
<b>FIGURA 2:</b> Algoritmo do Estudo	<b>44</b>
<b>TABELA 1:</b> Definição de fragilidade segundo JOHANSEN et al. (2007)	<b>26</b>
<b>TABELA 2:</b> Componentes e Métodos de Avaliação da Fragilidade	<b>27</b>
<b>TABELA 3:</b> Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico Revisada em 1997.	<b>30</b>
<b>TABELA 4:</b> Lúpus Eritematoso Sistêmico- Índice de Atividade da Doença. SLEDAI	<b>32</b>
<b>TABELA 5:</b> Definição do Grau de Atividade da Doença.	<b>34</b>
<b>TABELA 6:</b> Exames de sangue.	<b>47</b>
<b>TABELA 7:</b> Exames Realizados em Amostra de Urina de 24 horas.	<b>48</b>

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>18</b>
2.1. FRAGILIDADE	18
2.1.1. Fragilidade no Idoso	22
2.1.2. Fragilidade e Doenças Crônicas	23
2.1.3. Classificação de Fragilidade	26
2.2. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	29
2.3. FRAGILIDADE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	38
2.3.1. Por que Fragilidade e Lúpus Eritematoso Sistêmico?	38
2.3.2. Por que Fragilidade no Escopo de Educadores Físicos?	39
<b>3. HIPÓTESE</b>	<b>41</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA</b>	<b>42</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>43</b>
<b>6. PACIENTES E MÉTODOS</b>	<b>44</b>
6.1. DESENHO DO ESTUDO	44
6.1.2. População e Amostra	44
6.2. AVALIAÇÕES	45
6.2.1. Avaliação Médica, Laboratorial e da Densidade Mineral Óssea	45
A- PRIMEIRA VISITA	45
B- SEGUNDA VISITA	48
6.2.2. Avaliação da Fragilidade	49
C- TERCEIRA VISITA	49
6.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	51

<b>7. RESULTADOS</b>	<b>52</b>
7.1 INFLAMAÇÃO ESTÁ ASSOCIADA À SÍNDROME DE FRAGILIDADE EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. UM ESTUDO TRANSVERSAL.	53
7.2 OUTROS RESULTADOS:	69
7.2.1 Qualidade de vida e Fragilidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.	69
7.2.2 Composição corporal e fragilidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	72
<b>8. CONCLUSÃO</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>76</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>81</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Embora não haja um consenso sobre a definição do termo fragilidade, este tem sido usado frequentemente por geriatras e gerontólogos. Ela pode ser sinônimo de outros termos como incapacidade, dependência em Atividades da Vida Diária (AVD), idosos debilitados, entre outros (CLEGG, 2011).

O conceito de fragilidade vem sofrendo modificações, inicialmente era descrita apenas como incapacidade física em idosos que dependiam de cuidadores (WOODHOUSE et al, 1988). Posteriormente outros autores perceberam que a fragilidade era uma síndrome mais complexa e observaram que esta associava-se a desfechos desfavoráveis (ROCKWOOD et al, 1994).

Woodhouse e O`Mahony (1997) afirmam que, independentemente da idade, o paciente frágil, exposto a uma carga de estresse externo, torna-se cada vez menos capaz de se adaptar a desafios do ambiente, refletindo em um aumento da probabilidade de morte após grandes eventos, como um grave trauma, sepse ou cirurgia. No entanto, podem contribuir para isso eventos menores, como ferimentos graves, infecções e ou uso imprudente de drogas.

Rockwood et al. (1994) afirmam que outros autores compartilham desta visão na qual a fragilidade é fator de risco de quedas, hospitalizações e até morte. Além disso, o declínio funcional ocasionado pela idade normalmente leva ao isolamento social do idoso, acarretando problemas psicológicos como ansiedade e depressão, o que contribui para o sedentarismo, agravando mais o quadro de declínio funcional (ROCKWOOD et al, 1999).

Já Fried et al. (2001) apresentam uma definição operacional de fragilidade. Estes a conceituam como uma síndrome de diminuição da resistência e reservas, na qual um ciclo de exacerbação do declínio em múltiplos sistemas resulta em um déficit de energia,

sarcopenia, diminuição da força muscular e da tolerância ao esforço. A diminuição da função de muitos sistemas está relacionada ao processo de envelhecimento, como desequilíbrio neuroendócrino, disfunção imunológica e alterações osteoneuromusculares. De acordo com essa definição, exaustão, perda de peso, pouca força de preensão, baixa velocidade de marcha e baixo dispêndio de energia seriam características identificadoras da síndrome da fragilidade (FRIED et al, 2001).

A maior parte dos estudos relacionados à fragilidade é realizada na população idosa e ressalta-se o fato de a população mundial continuar a envelhecer, daí a importância de se conceituar bem a fragilidade. Karnik e Mazzatti em 2009 em seu estudo de revisão constataram que 20% a 30% da população com idade acima de 75 anos foi considerada frágil e que esta fragilidade aumenta consideravelmente com o avançar da idade.

Outros grupos também vêm sendo alvo de pesquisas sobre o assunto e, em alguns destes grupos, têm-se encontrado altos índices de fragilidade. Johansen et al. (2007), estudando indivíduos com Doença Renal Crônica (DRC), encontraram mais de 40% de sujeitos frágeis na população com menos de 40 anos. Uma das hipóteses para a relação entre fragilidade e outras patologias, mesmo em jovens, é o desequilíbrio de citocinas, levando à elevação de marcadores inflamatórios e a uma má regulação do sistema neuroendócrino. Como visto também nos estudos de Walston et al. (2002) e Ahmed et al, (2007).

A associação da fragilidade com alterações nutricionais foi observada por Espinoza e Walston (2005), que afirmam que muitos hormônios e nutrientes, inclusive a Vitamina D, podem desempenhar papel importante na prevenção e/ou tratamento da fragilidade. Hubbard et al. (2010) constataram que houve uma relação consistente entre as medidas de fragilidade e índice de massa corporal (IMC) onde a menor prevalência desta foi encontrado entre aqueles que possuíam o índice de massa corporal (IMC) adequado e que

os indivíduos com maior circunferência abdominal eram significativamente mais frágeis. Sugerem ainda que os benefícios de dieta e exercícios em idosos obesos devem ser foco de estudos futuros.

Cook et al. (2009) afirmam que a avaliação da fragilidade, *status* funcional e desempenho físico trazem informações úteis que complementam a avaliação global do paciente com DRC, que uma maior compreensão e reconhecimento da fragilidade e de como intervir com sucesso será fundamental para aperfeiçoar o desempenho físico, promover a independência funcional, melhoria da qualidade de vida (QV) e sobrevivência de idosos, seja qual for a fase da DRC em que se encontrem.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, inflamatória do tecido conjuntivo, que atinge múltiplos órgãos, podendo afetar articulações, pele, rins, pulmões, sangue e sistema nervoso central, tendo como principais causas para o aumento da morbidade, complicações relacionadas à inflamação crônica e uso de medicamentos por longo período, incluindo doença arterial coronariana e fraturas osteoporóticas (SCHMAJUK et al., 2010).

Segundo Nakashima et al. (2011), a maior parte dos estudos com dados epidemiológicos do LES vem dos EUA e Inglaterra; no Brasil, existe pouca literatura a respeito, a primeira pesquisa realizada na cidade de Natal – RN, aponta uma incidência de 8,7 casos para cada 100.000 habitantes enquanto o estudo realizado em Cascavel - RS mostra 4,8 casos por 100.000 habitantes, esta diferença pode ser explicada pelas taxas mais altas de incidência de raios ultravioleta B em Natal - RN (devido à sua localização geográfica), além de outros fatores envolvidos como a composição étnica e econômica uma vez que Natal – RN tem um percentual superior de pardos e negros quando comparados à população de Cascavel- RS (55,4% a 20, 2%). Referências internacionais mostram uma variação entre 1,15 e 9,3 casos para cada 100.000 habitantes/ano.

Balsamo e Santos-Neto (2011), em uma extensa revisão sobre lúpus e fadiga, afirmam que existem poucos estudos realizados que buscam identificar estratégias não farmacológicas que possam ser empregadas na prevenção ou tratamento desta nos pacientes com LES, as principais conclusões, ao final desta revisão, foram: os pacientes com LES têm menor capacidade cardiovascular que pessoas saudáveis, assim como aptidão física, força muscular e capacidade funcional. Afirmam também que os efeitos de um programa de exercícios para a redução da fadiga em portadores de LES ainda não estão suficientemente estabelecidos.

Alguns autores, como Walston et al. (2002) e Wu et al. (2009), encontraram associação entre fragilidade e marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. O primeiro avaliou 4.753 idosos com doença cardiovascular e diabetes mellitus, 229 (6,3%) dos indivíduos foram identificados como frágeis 2147 (45,3), como pré-frágeis e 2289 (48,3%), como frágeis; ainda observou-se que a média da Proteína C-reativa analisada foi maior dentre os indivíduos frágeis comparados aos não frágeis (5,5 e 2,7 mg/L) respectivamente. No segundo, 90 idosos chineses foram avaliados, sendo 21 (23,3%) frágeis 56 (62,2%) pré-frágeis e 13 (14,4%) não frágeis, onde os indivíduos considerados frágeis apresentaram maior mediana do soro 8-OHdG (marcador de estresse oxidativo) quando comparados aos pré- frágeis e não frágeis (2,5 ng/mL, 2,3 ng/mL e 1,0 ng/mL) respectivamente, além de maior mediana do PCR (2,5 ng/ml, 1,8 ng/mL e 1,7 ng/mL). Onde o alto estresse oxidativo ficou caracterizado pelo alto nível do soro 8-OHdG independentemente associado à fragilidade nesta amostra.

Sabendo que o LES é uma doença autoimune, que apresenta aumento dos marcadores inflamatórios e que apresenta sintomas como dor, fadiga, alteração da composição corporal, redução da massa óssea, acreditamos haver uma relação entre fragilidade e LES.

Vale ressaltar que todas estas variáveis são diretamente relacionadas ao fenótipo da fragilidade proposto pelos autores dos estudos mencionados anteriormente, mesmo quando realizados em populações distintas dos idosos, como portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), DRC e doenças cardiovasculares (DCV) (GALIZIA et al., 2011; AFILALO, 2011).

Segundo Mancuso et al. (2011), a promoção da atividade física deve ser prioridade para a população em geral, incluindo os pacientes com doenças crônicas. Afirmam ainda que a esta atividade pode ser particularmente importante para os pacientes com LES, pois o estilo de vida sedentário já é um fator de risco desproporcionalmente alto para eventos cardiovasculares, entre outros efeitos adversos à saúde.

O LES é, pois, uma doença sistêmica que apresenta sinais e sintomas associados à fragilidade. Portanto, nossa hipótese é de que pacientes com LES possam apresentar a síndrome da fragilidade, que, diagnosticada no início, possibilitará intervenções precoces que possam melhorar a QV destes pacientes.

Assim sendo, este estudo tem por objetivo avaliar a prevalência da síndrome de fragilidade em uma população de pacientes com LES, bem com avaliar os fatores clínicos, laboratoriais e a qualidade de vida associados à síndrome de fragilidade nesta população.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. FRAGILIDADE

O termo fragilidade faz parte do vocabulário comum de geriatras e gerontólogos, embora não haja consenso quanto à sua definição. Fragilidade pode ser definida ou ser sinônimo de incapacidade, dependência em AVD, de comorbidade ou de idosos mais debilitados e vulneráveis (ROCKWOOD et al. 1994).

Podemos descrever a história desta síndrome começando em 1988. Woodhouse et al. definem como frágeis pessoas como mais de 65 anos, dependentes de terceiros para execução de suas atividades diárias e frequentemente necessitadas de cuidados institucionais (WOODHOUSE, 1988).

Rockwood et al. (1994) definiram fragilidade como uma complexa interação de problemas médicos e sociais, resultando na diminuição da capacidade de responder ao estresse associado ao declínio no desempenho funcional. Os autores propuseram um modelo dinâmico de fragilidade, no qual fatores positivos como saúde, práticas saudáveis, recursos financeiros, suporte familiar, bem como fatores negativos, como doenças, incapacidades físicas e mentais, dependências de terceiros, sobrecarga dos cuidadores, interagiriam determinando se idosos são saudáveis ou frágeis. Se os aspectos positivos excedessem os aspectos negativos, os idosos seriam saudáveis. Se os aspectos negativos se sobrepusessem aos aspectos positivos, os idosos não poderiam permanecer independentes e viver na comunidade, sendo estes idosos frágeis institucionalizados. Existiria ainda uma terceira situação, na qual haveria um equilíbrio precário entre aspectos positivos e negativos, caracterizando os idosos instáveis.

Tinetti et al. (1995), em estudo sobre quedas em idosos frágeis e não frágeis, sugeriram uma classificação de fragilidade. A partir da observação, durante um ano, de quatro fatores independentes relacionados à incontinência urinária (1- tempo de reação para levantar de uma cadeira, 2- diminuição da força de preensão manual, 3- diminuição da visão e audição, 4- grande grau de ansiedade) sugeriram que a predisposição para síndromes geriátricas e dependência funcional pode comprometer a capacidade de compensação frente à situação de maior demanda.

Woodhouse et al. (1997), após uma visão mais ampla, alegaram que, no caso de situações de grande demanda, em pacientes frágeis, o organismo torna-se cada vez menos capaz de se adaptar aos desafios do ambiente (interno e/ou externo) e, independentemente da idade, isso pode ocorrer por conta de estresse externo, refletindo em um aumento da probabilidade de morte, após grandes eventos como um grave trauma, sepse ou cirurgia. No entanto, mesmo eventos menores, como ferimentos graves, infecções e ou uso imprudente de drogas podem contribuir para isso.

Partindo da visão de que fragilidade não pode ser caracterizada apenas como incapacidade física, Paw et al. (1999) definiram-na como inatividade física combinada com uma ingestão energética menor do que 7,6 MJ por dia ou perda de peso maior do que 4kg nos últimos cinco anos ou índice de massa corporal menor do que 23,5kg/m. Nesse estudo, a inatividade física, combinada com a perda de peso, foi considerada a melhor definição operacional de fragilidade, pois essa combinação foi capaz de discriminar os idosos comunitários com o pior perfil de saúde (maior número de doenças, pior autopercepção de saúde e de nível de atividade física) e com maior incapacidade funcional (maior nível de dependência, menor força de preensão, de velocidade de marcha, de equilíbrio de pé e sentado).

Também neste ano, Rockwood et al. (1999) descreveram a fragilidade como sendo fator de risco de mortalidade, institucionalização, hospitalização e quedas. Além disso, o declínio funcional ocasionado pela idade normalmente leva ao isolamento social do idoso, acarretando problemas psicológicos como ansiedade e depressão, o que contribui para o sedentarismo, agravando mais o quadro de declínio funcional.

No ano de 2001, na Conferência Nacional do Instituto Nacional do Envelhecimento e da Sociedade Americana de Geriatria, Fried et al. (2001) apresentaram uma definição operacional de fragilidade baseada no estudo longitudinal Cardiovascular *Health Study*. Esta definição conceitua fragilidade como uma síndrome de diminuição da resistência e reservas fisiológicas, na qual um ciclo de exacerbação de mútuo declínio em múltiplos sistemas resulta em um déficit de energia, sarcopenia, diminuição da força muscular e tolerância ao esforço.

A diminuição da função de muitos sistemas está relacionada ao processo de envelhecimento, como desregulação neuroendócrina, disfunção imunológica e alterações osteoneuromusculares. De acordo com essa definição, exaustão, perda de peso, baixa força de prensão, lentidão da velocidade de marcha e baixo dispêndio de energia seriam características identificadoras da síndrome da fragilidade (FRIED et al., 2001).

Em 2004, Fried et al. (2004) definiram fragilidade como um estado de alta vulnerabilidade e efeitos adversos à saúde, incluindo dependência física, instabilidade, quedas, necessidade de cuidados duradouros e mortalidade, sendo os critérios mais comuns a perda de massa magra, força muscular, desnutrição, reduzida capacidade física e baixo desempenho na caminhada. Esta é uma das definições mais aceitas.

Rockwood et al. (2005) afirmam que a fragilidade passou a ser reconhecida como uma síndrome que possui impacto em desfechos como óbito e hospitalizações e que, desde então, vários estudos vêm tentando definir melhor esta síndrome.

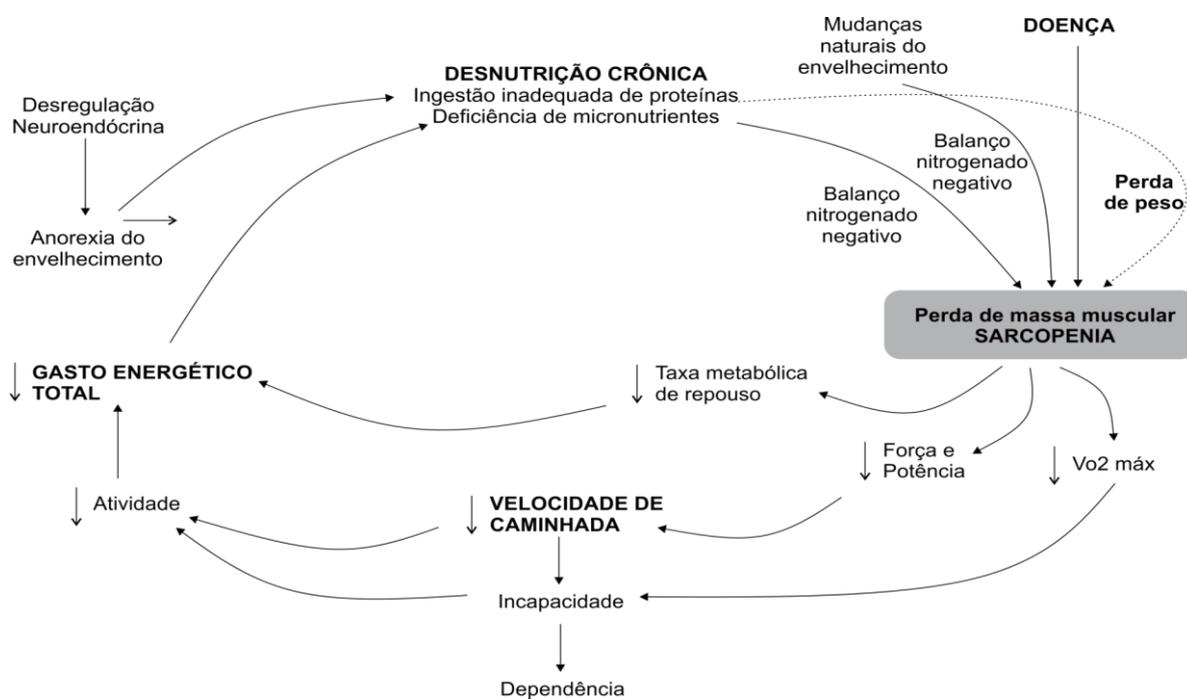
Johansen et al. (2007) definiram fragilidade como um constructo multidimensional, que reflete o declínio da saúde e a incapacidade que pode ser observada nos idosos. Avaliando uma coorte de 2.275 adultos com doença renal crônica em estágio final, objetivando determinar a prevalência e os preditores de fragilidade nesta população, concluíram que, nestes pacientes, a definição desta é semelhante à estabelecida para idosos. Enfatizam ainda o fato de não haver interação entre idade e fragilidade, sugerindo assim que esta e seus componentes sejam relevantes tanto nos pacientes mais jovens quanto nos mais velhos em diálise.

Outros importantes autores concordam com esta definição, apesar de trabalharem com pequenas diferenças conceituais. Para Shilipak et al. (2004), fragilidade é a perda de reservas funcionais e da habilidade de responder a estímulos.

Segundo Armstrong et al. (2010), a fragilidade é hoje reconhecida como uma questão importante para a saúde pública por pesquisadores e médicos, mesmo sendo seu conceito ainda controverso. Existem duas correntes principais para o significado de fragilidade: a primeira a considera sinônimo de comorbidades, incapacidade e idade avançada, a segunda considera estas três condições insuficientes para explicar a mesma.

Clegg (2011) relata não haver um conceito clínico completamente consolidado sobre fragilidade, mas chama atenção para um consenso que vem emergindo sobre o fenótipo da fragilidade, onde esta começa a se desenvolver como consequência do declínio de vários componentes do sistema fisiológico, resultando, assim, em vulnerabilidade e mudanças súbitas do estado de saúde desencadeadas por eventos estressores relativamente menores, que formam o “ciclo” da fragilidade crescente (figura 1), em que os fatores que levam à fragilidade vão aumentando e dando origem a novos fatores de risco, tornando cada vez maior a fragilidade.

FIGURA 1 – Ciclo da Fragilidade Crescente.



*Fried et al. (2001).*

### 2.1.1. Fragilidade no Idoso

Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, há mudanças nas condições de saúde, especialmente na população idosa, com o aumento de doenças crônico-degenerativas, morbidade, incapacidade funcional e mortalidade. Estas mudanças possuem um grande impacto sobre as famílias, as formas de cuidado formal e informal e sobre o sistema de saúde e, por esta razão, os estudos sobre fragilidade foram realizados inicialmente nesta população (PARAHYBA e SIMÕES, 2006).

Os estudos sobre a prevalência de fragilidade na população americana idosa alcançam valores de 6,9% (FRIED, 2001) a 16,3% (WOODS, 2005). No estudo de Fried (2001), dos sujeitos frágeis avaliados, após 84 meses, 43% foram a óbito, e daqueles denominados pré-frágeis (possuem um ou dois critérios de fragilidade), 23% faleceram, enquanto dos não frágeis, somente 12% tiveram esse desfecho.

Ahmed (2007) afirma, em seu estudo, que 3% a 7% dos idosos entre 65 e 75 anos de idade são frágeis e, entre os com mais de 90 anos de idade, este percentual atinge mais de 32%. Ainda mostra que 7% dos idosos frágeis não têm nenhuma doença e que 25% apresentam diagnóstico de apenas uma comorbidade.

Karnik e Mazzatti (2009) ressaltam o fato de a população mundial continuar a envelhecer e daí a importância de se conceituar bem a fragilidade. Nesse mesmo estudo, mostram que 20% a 30% da população com idade acima de 75 anos são considerados frágeis e que esta fragilidade aumenta consideravelmente com o avançar da idade.

Estudos realizados na população idosa brasileira em diferentes regiões do país mostram que as mulheres idosas apresentaram maior incapacidade funcional que os homens idosos. Há aumento do nível de incapacidade funcional com o aumento da idade. Idosos mais pobres e com menor nível educacional apresentaram maior prevalência de incapacidade funcional do que idosos com maior nível educacional e renda mais elevada (CHAMOWICZ, 1997; MELZER E PARAHIBA, 2004; PARAHIBA e SIMÕES, 2006).

Lebrão e Laurenti (2005), no Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento), em São Paulo, demonstraram que 19,2% dos idosos da amostra apresentavam limitações funcionais que impediam o autocuidado e 26,5% destes demonstravam dificuldades no desempenho de AVDs, necessitando de ajuda de terceiros.

### **2.1.2. Fragilidade e Doenças Crônicas**

A fragilidade vem sendo estudada constantemente na população idosa, e algumas patologias também apresentam alta prevalência de fragilidade, como a DRC. Quanto a esta, inclusive, tem se demonstrado que pode afetar indivíduos jovens, como no estudo de Johansen et al. (2007), que encontrou mais de 40% de sujeitos frágeis na população com

menos de 40 anos. Uma das hipóteses para a relação entre fragilidade e outras patologias, mesmo em jovens, é a desregulação de citocinas, levando à elevação de marcadores inflamatórios e a uma má regulação do sistema neuroendócrino (WALSTON et al, 2002; AHMED et al, 2007).

Espinoza e Walston (2005) afirmam que muitos hormônios e nutrientes, inclusive a Vitamina D, podem desempenhar papel importante na prevenção e/ ou tratamento da fragilidade. Além de alertarem também para associação de marcadores inflamatórios com a síndrome da fragilidade. Uma vez que estes são fortemente associados a reações fisiológicas adversas, como Sarcopenia (perda da força e massa muscular em decorrência do envelhecimento), perda de peso e suscetibilidade a inflamações.

Singh et al.(2008), em seu artigo de revisão, chamam atenção para o fato de a expectativa de vida estar aumentando, o que vem resultando em uma maior população com doenças agudas e cardiovasculares e tentam, a partir daí, considerar o papel da fragilidade nestes pacientes e propor caminhos que permitam aos médicos reconhecê-la e sua importância na prática diária.

Cook (2009) salienta que fragilidade, baixo desempenho físico, deficiência e síndromes geriátricas são comuns em idosos com doença renal, mesmo em fase inicial. E sugere que intervenções com exercícios podem ter inúmeros benefícios para esta população, melhorando a função física e mobilidade. Afirma ainda que a avaliação da fragilidade, *status* funcional e desempenho físico traz informações úteis que complementam a avaliação global do paciente com DRC, que uma maior compreensão e reconhecimento da fragilidade e como intervir com sucesso são fundamentais para otimizar o desempenho físico, promover a independência funcional e melhoria da QV e sobrevivência de idosos, seja qual for a fase da DRC em que se encontrem.

Em recente estudo, Chang et al. (2011) analisaram a relação entre fragilidade e o número de doenças crônicas associadas à inflamação em uma base populacional de mulheres idosas. Ficou constatado que cada doença relacionada aumenta em duas vezes a probabilidade de o paciente se tornar frágil. Os autores ainda sugerem que o primeiro passo para impedir ou reduzir a sarcopenia, aumentar a vitalidade e a função física seria o tratamento com exercícios de resistência, suplementação nutricional e uma constante revisão da rotina de medicamentos.

Fragilidade também vem sendo avaliada em pacientes com outras doenças crônicas. Afilalo (2011) afirma que a fragilidade e doença cardiovascular (DCV) estão associadas, que 25% a 50% de pacientes com DCV são diagnosticados como frágeis, dependendo da escala de fragilidade adotada, sendo que, principalmente, pacientes submetidos a procedimentos invasivos, doença coronária e ou doença arterial são mais propensos a sofrerem efeitos adversos se comparados com pacientes não frágeis.

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam alta prevalência de fragilidade. Galizia et al. (2011) demonstraram que alta prevalência de fragilidade em pacientes com DPOC é característica de idosos. Examinaram, em seu estudo, o papel preditivo da fragilidade em longo prazo na mortalidade de indivíduos com e sem DPOC. Ao final deste, concluíram que a pontuação da fragilidade foi preditora de mortalidade em indivíduos sem e mais ainda com DPOC. Sendo assim, afirmam que fragilidade pode ser um fator prognóstico para identificar indivíduos portadores de DPOC com alto risco de mortalidade.

Hubbard et al. (2010), em uma tentativa de correlacionar fragilidade à IMC e obesidade abdominal em idosos, realizaram estudo longitudinal com 3.055 idosos de uma comunidade, no qual a fragilidade foi definida por um índice de prejuízos acumulados e pelo fenótipo proposto por Fried et. al. O IMC foi dividido em cinco categorias, e a

circunferência abdominal de 88 ou mais centímetros para mulheres e de 102 ou mais centímetros para homens foi definida como alta. Ao final, constataram que houve uma relação consistente entre as medidas de fragilidade, que a menor prevalência desta foi encontrada naqueles que possuíam também o menor IMC e que os com maior circunferência abdominal eram significativamente mais frágeis. Sugerem ainda que os benefícios de dieta e exercícios em idosos obesos devem ser foco de estudos futuros.

Fragilidade vem sendo foco de estudos em várias doenças crônicas, notadamente em populações idosas e, em todos os estudos citados, esta se correlaciona com piores desfechos.

### 2.1.3 Classificação de Fragilidade

Existem várias classificações para a Síndrome da Fragilidade, Johansen et al. (2007) utilizaram os critérios apresentados na tabela 1:

<b>TABELA 1: Definição de fragilidade segundo JOHANSEN et al. (2007)</b>	
<b>Componentes da Fragilidade</b>	<b>Método de Avaliação</b>
Fraqueza Muscular	Domínio da Função Física (SF-36) < 75 pontos
Exaustão	Domínio da Vitalidade (SF-36) < 55 pontos
Inatividade Física	Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre? Diariamente; quatro a cinco vezes por semana; duas a três vezes por semana; quase nunca; nunca. Se respondessem “quase nunca ou nunca”, eram considerados inativos.
Perda de Peso Não Intencional	Sub ou malnutrido, caquexia, avaliada por dados “abstratos” (avaliação do prontuário do paciente) dentro de 30 dias antes da entrada no estudo.

Outros autores, como Woods et al. (2005), desenvolveram outras metodologias para diagnosticar a fragilidade. No presente estudo, a avaliação da fragilidade será realizada utilizando-se de um critério adaptado do proposto por Fried et al. (2001).

Essa avaliação, que os autores chamaram de “fenótipo da Fragilidade”, utiliza os seguintes critérios:

- a) Fraqueza: Teste de preensão manual com utilização de Dinamômetro Hidráulico, estratificados por idade e IMC.
- b) Frequência de AF: Pergunta sobre frequência de atividade física
- c) Exaustão: Duas questões do questionário CES-D.
- d) Perda de peso não intencional: Avaliado pelo prontuário do paciente.

Os critérios com os respectivos métodos de avaliação são apresentados na tabela 2 abaixo:

**Tabela 2- Componentes e Métodos de Avaliação da Fragilidade.**

Componentes da Fragilidade	Método de Avaliação			
Fraqueza Muscular (Força de Preensão Manual - kgf)	Estratificação por gênero e IMC:			
	Homens		Mulheres	
	IMC $\leq$ 24 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 29 kg/f	IMC $\leq$ 23 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 17 kg/f
	IMC 24.1-26 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 30 kg/f	IMC 23.1-26 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 17.3 kg/f
	IMC 26.1 – 28 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 30 kg/f	IMC 26.1-29 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 18 kg/f
	IMC $>$ 28 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 32 kg/f	IMC $>$ 29 kg/m <sup>2</sup>	Força $\leq$ 21 kg/f
Exaustão (CES – D)	a) Eu senti que tudo que fiz foi com esforço; b) Eu não pude fazer; Quantas vezes na última semana você se sentiu assim?			

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raramente ou nunca = 0</li> <li>• 1 ou 2 dias = 1</li> <li>• 3 ou 4 dias = 2</li> <li>• <math>\geq 5</math> dias = 3</li> </ul> <p>Resposta 2 ou 3 é critério de Exaustão.</p>
Inatividade Física	Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre? Diariamente; quatro a cinco vezes por semana; duas a três vezes por semana; quase nunca; nunca. Se respondessem “quase nunca ou nunca”, eram considerados inativos.
Perda de Peso Não Intencional (Composição Corporal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de peso <math>\geq 5</math>kg no último ano, avaliado pelo prontuário do paciente ou por entrevista com o mesmo.</li> </ul>

O indivíduo que se enquadrava no critério de fraqueza muscular obtinha dois pontos e, para os demais critérios, um ponto cada. Os sujeitos que não pontuaram foram considerados não frágeis. Se somassem um ou dois pontos, eram classificados como pré-frágeis e três ou mais pontos, frágeis.

Este foi o critério escolhido para a avaliação da fragilidade, por ser hoje um dos mais utilizados para tal, além de ter significativa relação custo-benefício. Este critério foi adaptado do estabelecido por Fried et.al. (2001), uma vez que a avaliação da Qualidade de Vida (Q.V.) não foi realizada através do questionário *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* por ser este questionário específico para avaliação da Q.V. em indivíduos com insuficiência cardíaca, sendo utilizado para tal o questionário SF-36, versão validada em português do Medical Outcome Study 36, que tem por objetivo avaliar a percepção dos indivíduos quanto ao seu próprio estado de saúde.

## 2.2. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Existem três tipos de Lúpus: lúpus eritematoso sistêmico, lúpus discóide e lúpus induzido por drogas, sendo que, em todas as suas formas, ocorre em uma proporção de três mulheres para cada homem. O lúpus discóide é limitado à pele e identificado por inflamações cutâneas na face, nuca e couro cabeludo. O lúpus induzido por drogas ocorre como consequência da utilização de determinados medicamentos e seus sintomas são parecidos com os do LES (VARGAS E ROMANO, 2009).

O LES é uma doença autoimune, inflamatória no tecido conjuntivo, que afeta múltiplos órgãos, podendo afetar articulações, pele, rins, pulmões, sangue e sistema nervoso central. Nos últimos 50 anos, a mortalidade relacionada ao LES diminuiu significativamente; sendo assim, os pacientes com LES estão vivendo mais, o que leva ao aumento da morbidade por complicações relacionadas a extensos períodos de inflamação e usos de medicamentos em longo prazo, incluindo doença arterial coronariana, osteoporose e fraturas (SCHMAJUK et al., 2010).

Sua evolução clínica caracteriza-se por períodos de atividade intercalados com remissão. A população afro-americana apresenta prevalência da doença aumentada em cerca de três vezes, desenvolve o lúpus em idade mais precoce e com morbidade/mortalidade relacionada à doença aumentada quando comparada com caucasianos. Fatores étnicos, genéticos, ambientais e socioeconômicos estão envolvidos em sua patogenia. Entretanto, diferenças genéticas e socioeconômicas não explicam o significativo aumento na prevalência de LES nos últimos 20 anos, assim como a influência de diferenças geográficas, sugerindo a importância do envolvimento de fatores ambientais (KAMEN e ARANOW, 2008).

Segundo Nakashima et al. (2011), a maior parte dos estudos sobre dados epidemiológicos vem dos EUA e Inglaterra; no Brasil existe pouca literatura a respeito. Referências internacionais mostram uma variação entre 1,15 e 9,3 casos para cada 100.000 habitantes/ano. No Brasil, a primeira pesquisa epidemiológica foi realizada na cidade de Natal (RN) e apontou 8,7/100.000 habitantes/ano (PEREIRA VILAR e SATO; 2002), muito acima dos dados internacionais publicados. Por outro lado, no estudo de Pereira Vilar e Sato, realizado na cidade de Cascavel (PR), foi estimado 4,8/100.000 habitantes/ano. Esta diferença pode ser explicada pela incidência maior de raios ultravioleta em Natal (RN).

O diagnóstico do LES é realizado utilizando os critérios de classificação propostos, em 1982, pelo *American College of Rheumatology*, e revisados em 1997. E se baseia na presença de pelo menos quatro dos 11 critérios citados na tabela a seguir:

---

**TABELA 3: Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico Revisada em 1997**

---

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.

6. Serosite: pleural (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).

7. Comprometimento renal: Proteinúria persistente ( $>0,5\text{g/dia}$  ou 3+) ou cilindrúria anormal.

8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).

9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que  $4.000/\text{mL}$  em duas ou mais ocasiões), ou linfopenia (menor que  $1.500/\text{mL}$  em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que  $100.000/\text{mL}$  na ausência de outra causa).

10. Alterações imunológicas: anticorpo antiDNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em:

a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;

b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.

11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

---

A avaliação da atividade da doença é feita através da aplicação do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), uma lista de manifestações em órgãos, em que o médico avaliador decide se cada uma das manifestações se encontra presente ou não, nos últimos dez dias. Cada manifestação tem um peso de acordo com o órgão acometido. As manifestações são ponderadas para totalizar a pontuação final. O questionário SLEDAI, assim como sua definição, são descritos abaixo, nas tabelas 4 e 5.

**TABELA 4: 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 duas 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 granulados 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.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurite	Dor torácica pleurítica, atrito ou derrame pleural, espessamento pleural.
2	<input type="checkbox"/>	Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos um 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 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
1	<input type="checkbox"/>	Leucopenia	Leucócitos abaixo de 3.000/mm <sup>3</sup> . Excluir drogas.

**ESCORE TOTAL:**

**TABELA 5: Definição da Atividade da Doença.**

Leve/moderado	Grave
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança no SLEDAI <math>\geq 3</math></li> <li>• Início ou piora lesão discoide, fotossensível, LE profundo, vasculite cutânea, LE bolhoso.</li> <li>• Úlceras nasofaríngeas</li> <li>• Pleurite</li> <li>• Pericardite</li> <li>• Artrite</li> <li>• Febre (LES)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança no SLEDAI <math>\geq 12</math></li> <li>• Início ou piora neurolúpus</li> <li>• Vasculite</li> <li>• Nefrite</li> <li>• Miosite</li> <li>• Plaqueta <math>&lt; 60.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Hb <math>&lt; 7\%</math> ou <math>\downarrow</math> Hb <math>&gt; 3\%</math></li> <li>• <math>\uparrow</math> prednisona (dobro da dose)</li> <li>• PDN <math>&gt; 0,5\text{mg/kg/dia}</math> ou hospitalização</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\uparrow</math> PDN <math>&lt; 0,5\text{mg/kg/dia}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDN <math>&gt; 0,5\text{mgkg/dia}</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINH ou HXQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYC, MTX, AZA, hospitalização (LES)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1,0</math> PGA, mas não superior a 2,5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> PGA superior a 2,5.</li> </ul>

O tratamento medicamentoso do LES deve ser individualizado e dependerá do órgão ou sistema acometido, bem como da gravidade dos mesmos. No caso de acometimentos múltiplos, deve ser sempre orientado para o mais grave. Não havendo resposta a uma droga, devem-se fazer combinações. O uso contínuo de antimaláricos é indicado para reduzir a atividade da doença e tentar poupar a utilização de corticoides (independentemente do órgão ou sistema acometido) e, em pacientes controlados, ajuda a reduzir a possibilidade de episódios de atividade da doença.

Outros benefícios relacionados ao uso de antimaláricos são: melhora do perfil lipídico, redução do colesterol sérico e elevação do HDL – colesterol, bem como redução do risco de trombose. Além dos antimaláricos, outras drogas muito utilizadas no tratamento para a modulação do sistema imunológico são os glicocorticoides e

imunossupressores (geralmente quando há envolvimento renal, do sistema nervoso, dos pulmões ou vasculite). É importante também a utilização de fotoprotetores aplicados diariamente e reaplicados ao longo do dia nas áreas expostas à claridade. A cloroquina, um antimalárico, é recomendada tanto nas formas mais leves quanto nas mais graves e deve ser mantida, mesmo com a doença em período remissivo, pois auxilia no controle do LES. Sintomas mais leves podem ser tratados com analgésicos e antiinflamatórios (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011).

Segundo Santos et al. (2010), o distúrbio nutricional mais descrito em pacientes com LES é o excesso de peso e este, por sua vez, desencadeia inflamação sistêmica. Neste estudo, que teve por objetivo avaliar o estado nutricional e a atividade física de pacientes com LES, bem como características associadas aos distúrbios nutricionais, ficou evidente que 73% dos pacientes analisados usavam corticoides, 61,7% usavam antimaláricos, 57,7 faziam uso de algum imunossupressor. Destaca-se ainda o fato de que as pacientes com sobrepeso e obesas apresentaram maior dano do LES segundo critérios de classificação estabelecidos no *SLICC/ACR* ( Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus) do que as eutróficas.

Mok et al. (2008) avaliaram pacientes lúpicos submetidos a altas doses de glicocorticoides e perceberam que, após seis meses, houve aumento do percentual de gordura, redução da massa magra e redução da densidade mineral óssea. Além de uma redistribuição desta gordura corporal, provocando um acúmulo maior na região abdominal. Eles ainda atribuíram aos glicocorticoides uma contribuição para a diminuição da massa óssea e sugerem que medidas preventivas devam ser tomadas para com os pacientes que recebem altas doses dessa droga.

Daleboudt et al. (2011) investigaram dois protocolos de tratamento para nefrite lúpica e suas relações com a QV dos pacientes: o do *National Institute of Health*,

caracterizado por alta dose de Ciclofosfamida (droga imunossupressora), e o Euro-Lúpus, com uma dose baixa da mesma droga. A qualidade de vida dos dois grupos foi avaliada e os integrantes do Euro- Lúpus tenderam a apresentar QV maior em quatro das sete escalas do SF-36, além de sentirem menor carga de náuseas ou vômito. A fadiga foi o sintoma mais preocupante (nos dois grupos). Elevados níveis de fadiga e QV mais baixa foram indicativos de baixos níveis de sorocomplemento C4 (isto é, elevada atividade imunológica).

Yee et al. (2005), ao avaliar saúde óssea, através de questionário sobre fatores de risco para osteoporose e drogas usadas, além do índice de dano acumulado e relatos de fraturas ocorridas após o surgimento do LES e sem traumas, observaram que a média de idade dos 242 pacientes avaliados era de 39,9 anos, entre os quais a média de tempo da doença foi de sete anos, e 50,8% apresentaram DMO reduzida e 10,3% estavam na faixa de osteoporose. Fraturas por osteoporose foram detectadas em 9,1% dos pacientes. O fato de não serem afro-caribenhos e a exposição maior que 10mg de prednisona ao dia foram significativamente associados à baixa DMO. Sendo assim, os autores concluíram que baixa DMO, osteoporose e fraturas por fragilidade parecem ser prevalentes em pacientes com LES, enquanto esteroides não foram um fator de risco independente para fraturas.

Zubieta et al. (2007), em artigo de revisão, usaram dados obtidos através do Medline e EMBASE, anexados entre janeiro de 1970 a junho de 2006, com a finalidade de chegar a um consenso sobre quais instrumentos devem ser recomendados para futuros estudos na avaliação de fadiga em pacientes com LES. Foram identificados 34 estudos que utilizavam instrumentos para avaliação da fadiga nestes pacientes. Ao final do estudo, recomendam a avaliação da fadiga nos pacientes com LES através da Escala de Severidade da Fadiga, em que o individuo avaliado responde, segundo uma escala de 1 a 7, onde 1 significa forte discordância com a afirmação do questionário e 7 corresponde a concordo

plenamente, a nove questões relacionadas à interferência da fadiga em suas atividades diárias. Os autores ainda ressaltam a necessidade de estudos mais aprofundados sobre a utilização de novos instrumentos para tal.

Balsamo e Santos-Neto (2011) afirmam que existem poucos estudos realizados que buscam identificar estratégias não farmacológicas que possam ser empregadas na prevenção ou tratamento da fadiga nos pacientes com LES. As principais conclusões, ao final desta revisão foram: os pacientes com LES têm menor capacidade cardiovascular que pessoas saudáveis, assim como aptidão física, força muscular e capacidade funcional. Afirmam também que os efeitos de um programa de exercícios para a redução da fadiga em portadores de LES ainda não estão bem estabelecidos.

Sabendo que o LES tem como consequência a dor, fadiga, redução da massa óssea e que uma possível causa é a inflamação, acreditamos, haver uma relação entre fragilidade e LES, visto que alguns autores, como Walston et al. (2002) e Wu et al. (2009), encontraram associação entre fragilidade e marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo (proteína C reativa (PCR), Albumina e 8-OHdG).

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. Ela é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa) (GOMES et al, 2009). A IL-6 é um importante marcador inflamatório envolvido numa série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado, estando envolvida na regulação metabólica da própria PCR. Tal como o seu receptor (gp130), é amplamente expressa durante a reação inflamatória, produzindo efeitos indesejáveis em vários órgãos (GOMES et al, 2009). A IL-6 normalmente é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes. Como observado no

trabalho de Borba et. al. (2009) em estudo onde após avaliar IL-6 em pacientes com diagnóstico de LES em diferentes níveis de atividade da doença encontrou maiores níveis desta citocina dentre os pacientes com maior atividade da doença.

Vale ressaltar que todas estas variáveis são diretamente relacionadas ao fenótipo da fragilidade proposto pelos autores dos estudos mencionados anteriormente, mesmo quando realizados em populações distintas como idosos, portadores de DRC.

## 2.3. FRAGILIDADE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

### 2.3.1. Por que fragilidade e Lúpus Eritematoso Sistêmico?

No dia 11 de outubro de 2011, foi realizada uma busca sobre o assunto nas seguintes bases de dados PUBMED, EMBASE, WEB OF SCIENCE E COCHRANE, e os termos utilizados para tal foram: *lupus and elderly frail*, *lupus and frail*, *lupus and frailty*, *lupus and fragility*. No PUBMED, foram encontrados 22 artigos, sendo que nenhum deles aborda a síndrome da fragilidade; no WEB OF SCIENCE, dos 11 artigos encontrados, apenas um aborda o termo fragilidade e lúpus, porém em idosos.

Neste estudo prospectivo citado, Judy e Davis (1998) procuram determinar a prevalência de determinados anticorpos em várias doenças contestando a hipótese de que estes anticorpos estão elevados em pacientes com resultado de imunossenescência. Ao final do estudo, o que fica claro é que a prevalência dos autoanticorpos medida não foi elevada em idosos saudáveis, e autoanticorpos como DNAn e antígenos nucleares são específicos para estados de doenças em todos os grupos de pacientes idosos. Portanto, o significado clínico de autoanticorpos em pacientes idosos está mais relacionado com o

estado de saúde global do que com efeitos do envelhecimento, não abordando especificamente a síndrome fragilidade e sim o envelhecimento.

No EMBASE, foram encontrados 96 artigos, sendo que nenhum aborda a síndrome da fragilidade; na COCHRANE, nenhum artigo foi encontrado. Conforme visto na revisão citada, hoje existe uma lacuna na literatura no que diz respeito a estudos que relacionem fragilidade e LES.

Diante do acometimento sistêmico do LES e de sua associação com vários dos critérios de fragilidade existentes, conclui-se ser provável que tal patologia esteja diretamente associada ao fenótipo da fragilidade. Este é o racional que norteia nosso estudo que visa relacionar fragilidade e LES.

Uma intervenção precoce pode inibir ou impedir os desfechos relacionados à fragilidade nos pacientes com LES, podendo diminuir a incapacidade para o trabalho, permitir um estilo de vida ativo, além proporcionar maior autoestima e redução de custos com o tratamento da doença e seus agravos.

### **2.3.2. Por que Fragilidade no Escopo de Educadores Físicos?**

Segundo Mancuso et al. (2011), a promoção da atividade física (AF) deve ser prioridade para os pacientes com LES, pois o estilo de vida sedentário já é um fator de risco desproporcionalmente alto para eventos cardiovasculares, entre outros efeitos adversos à saúde. Neste ensaio, que teve por objetivo avaliar AF em 50 pacientes com LES e comparar os níveis da mesma com variáveis clínicas e psicossociais, como fadiga, depressão e estresse, observou-se que a proporção de pacientes que atingiram a meta de AF proposta foi baixa, havendo bom desempenho apenas no teste de caminhada proposto.

Baker e Pope (2009) realizaram busca em várias bases de dados com a finalidade de identificar publicações referentes à incapacidade para o trabalho em pacientes com LES. Foram encontrados 26 estudos que levaram à conclusão de que os custos com LES são altos, devido ao desemprego, principalmente dos pacientes mais jovens. Ainda identificaram que alguns fatores de risco associados à incapacidade, como atividade da doença, duração da dor, fadiga, entre outros, devem ser alvo de intervenções para prevenir o desemprego.

O que desponta como consenso é o fato de que, embora a AF deve ser restrita no período em que a doença se apresenta de forma muito ativa, ressalta-se a importância de a mesma ser realizada de forma regular e progressiva, com a finalidade de melhorar o condicionamento cardiovascular, manter a massa muscular e evitar ou retardar a redução de massa óssea, além de diminuir a probabilidade da ocorrência de doenças cardiovasculares (SANTOS et al, 2010).

### **3. HIPÓTESE**

O LES é uma doença sistêmica que apresenta sinais e sintomas associados à síndrome de fragilidade, portanto nossa hipótese é de que pacientes com LES idosos ou não, possam apresentar a síndrome da fragilidade e/ou fatores associados a esta, a qual, diagnosticada no início, possibilitará intervenções precoces que podem melhorar a QV destes pacientes.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

O LES é uma doença sistêmica que apresenta sinais e sintomas que podem estar associados à fragilidade. Além disso, existe hoje uma lacuna na literatura relacionada ao tema, ao diagnóstico precoce desta síndrome e aos fatores associados à mesma. O diagnóstico precoce possibilitará intervenções que podem melhorar a QV deste pacientes.

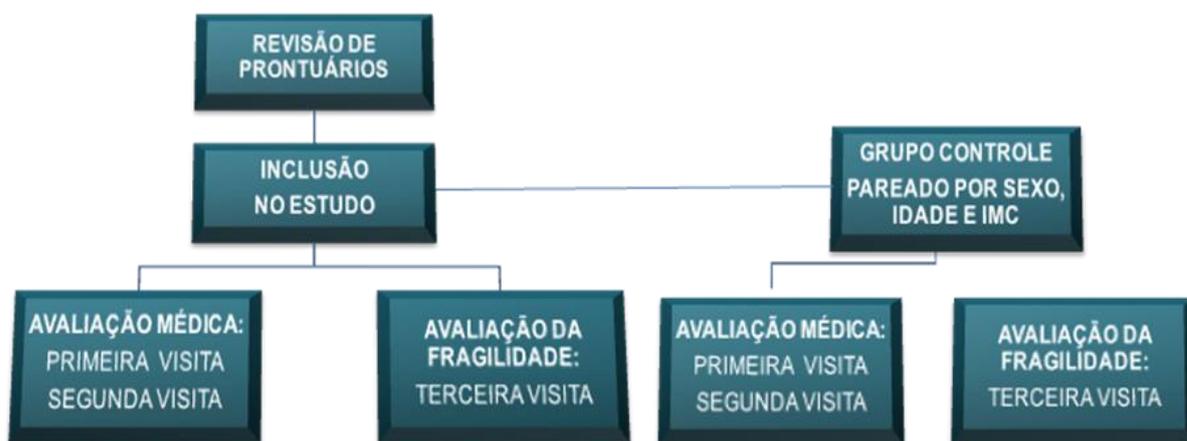
## **5. OBJETIVOS**

5.1- Avaliar a prevalência da síndrome de fragilidade em uma população de pacientes com LES.

5.2- Avaliar os fatores clínicos, laboratoriais e a qualidade de vida associados à síndrome de fragilidade nesta população.

## 6. PACIENTES E MÉTODOS

FIGURA 2: Algoritmo do estudo:



### 6.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo Transversal aninhado (nested cross-sectional study).

#### 6.1.2. População e Amostra

A Amostra foi selecionada por conveniência, onde foram considerados elegíveis todos os pacientes atendidos no ambulatório de Lúpus do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Foram avaliados todos os pacientes que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1). Trata-se de pacientes participantes do estudo: “NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASSOCIAÇÃO COM NEFRITE LÚPICA, ATIVIDADE DA DOENÇA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA”

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), CAAE 0001.0.420.000-10 (Anexo 2).

Critérios de Inclusão: os pacientes diagnosticados como portadores de LES de acordo com os critérios estabelecidos pelo ACR (Anexo 3), idade a partir de 18 anos e assinatura do TCLE.

Critérios de Não Inclusão: pacientes grávidas ou que apresentassem outras doenças sistêmicas que levam a comprometimento renal, como diabetes mellitus, vasculites, doenças infecciosas agudas, hepatites virais B e C e SIDA.

Grupo Controle: Estabeleceu-se um grupo controle constituído por indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo.

## 6.2. AVALIAÇÕES

### **6.2.1- Avaliação Médica, Laboratorial e da Densidade Mineral Óssea:**

#### A- 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 que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE. Em seguida, responderam a um questionário estruturado em que foram abordadas 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 a presença de comorbidades, o tempo de duração da doença (em meses) e medicação em uso, entre elas

corticoide (dose e tempo de uso), difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina, imunossupressores, drogas antiproteinúricas, suplementação com cálcio e vitamina D, bisfosfonatos ou outros medicamentos usados para tratamento de osteoporose. Aqueles pacientes que estiveram 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.

A atividade sistêmica da doença foi avaliada pelo SLEDAI-2K (Anexo 4).

Em seguida, os pacientes e controles foram submetidos à coleta de sangue e amostra simples de urina, após 12 horas de jejum. Cerca de 5mL de soro de cada participante foi armazenado em freezer a -80°C para dosagem da 25(OH)D e citocinas inflamatórias 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 (kg), altura (cm), IMC, circunferência abdominal, frequência cardíaca, pressão arterial e ausculta cardíaca e pulmonar. O aparelho osteoarticular foi avaliado para pesquisa de artrite.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do CAS/HU-UFJF: hemograma com plaquetas, VHS na primeira hora, PCR-US, FAN, anti-DNA nativo, complementos séricos C3 e C4, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, cálcio total, fósforo, PTHi, creatinina, colesterol total, HDL, LDL, glicemia, proteínas totais, albumina, globulinas, EAS, piúria e hematúria quantitativas. A análise da 25(OH) vitamina D e interleucina 6 foi realizada no Laboratório Central do HU/UFJF.

**TABELA 6: Exames de sangue.**

<b>Exame</b>	<b>Método</b>	<b>Referência</b>
Hemoglobina	Schilling	12 a 17g/dL
Hematócrito	Schilling	37 a 54 g/dL
Leucograma total	Schilling	3.600 a 11.000/mm <sup>3</sup>
Linfócitos	Schilling	1.000 a 3.500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	Schilling	140.000 a 500.000/mm <sup>3</sup>
VHS	Westergreen	0 a 10mm na primeira hora
PCR-US	Turbidimetria	0,0 a 5,0mg/L
FAN	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
PTHi	CMIA	15,0 a 68,3 pg/mL
Creatinina	JAFFÉ	0,7 A 1,4 mg/dL
Colesterol total	TRINDER	140 a 200 mg/dL
HDL	Monofase Direto	40 a 60 mg/dL
LDL	REL	0 a 129 mg/dL
Triglicérides	TRINDER	65 a 150 mg/dL
Proteínas totais	BIURETO	6,1 a 7,9 g/dL
Albumina	BCG	3,5 a 4,8 g/dL
Globulina	REL	2,5 a 3,3 g/dL
Vitamina D	HPLC	< 30 nmol/L (insuficiência)
IL6	ELISA	

## B- 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 avaliadas depuração de creatinina corrigida para superfície corpórea, proteinúria e calciúria, como descrito na tabela abaixo.

**TABELA 7: Exames realizados em amostra de urina de 24 horas.**

<b>Exame</b>	<b>Método</b>	<b>Referência</b>
Depuração de creatinina corrigido	Cinético	H: 85 a 125 mL/min/1,73m <sup>2</sup> M: 75 a 115 mL/min/1,73m <sup>2</sup>
Proteinúria	Vermelho de pirogalol	<150 mg/ 24 horas
Calciúria	O-Cresolftaleína	4 mg/kg/ 24 horas

Em seguida, os participantes foram submetidos à aquisição da densidade mineral óssea 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.

Quando a análise da DMO pela DXA for aplicada no contexto clínico do LES, 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 densidade mineral óssea (LEE; RAMSEY-GOLDMAN, 2005), dados esses respeitados no presente estudo.

### **6.2.2- Avaliação de Fragilidade**

#### **C- TERCEIRA VISITA**

Uma semana após a segunda visita, o participante também respondeu ao SF-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey), que é um questionário genérico que foi validado e traduzido em pacientes com artrite reumatoide (CICONELLI, 1999) (anexo 5).

Este questionário é constituído de 36 itens, em que se avalia de forma subjetiva as seguintes dimensões ligadas à qualidade de vida: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para cada paciente e para cada uma das oito dimensões, obtém-se um escore que varia de 0 a 100 onde 0 identifica maior comprometimento e 100, nenhum comprometimento. O questionário foi aplicado pelo próprio pesquisador.

Os participantes também foram submetidos ao índice de Katz (anexo 6), para que fosse avaliada sua capacidade funcional em relação a suas atividades básicas de vida diária, composta por seis atividades: banhar-se, vestir-se, utilizar o banheiro, transferir-se de um lugar a outro, continência e alimentar-se.

Responderam a questões sobre a frequência com que realiza alguma AF, tendo como opção de resposta: diariamente, 4 a 5x por semana, 2 a 3x por semana, nunca, ou quase nunca e também se houve perda de peso não intencional no último ano.

Responderam também a duas questões sobre exaustão do questionário CES-D. 1- eu senti que tudo que eu fiz foi um esforço e 2 - eu senti que não poderia ir. O participante tinha como opções de resposta: pouco ou nenhum tempo, algum ou pouco tempo, uma quantidade moderada de tempo ou a maior parte do tempo. A resposta era dada segundo a última semana.

A força muscular foi avaliada por dinamometria de membros superiores, com a utilização do dinamômetro JAMAR™, que apresenta força de preensão manual, variando de 0 a 90 kg, segundo protocolo proposto por Niebuhr e Marion (1987), em que cada indivíduo, separadamente, realizou os testes.

Antes do início da avaliação, os pacientes realizaram aquecimento articular de punho. Os exercícios foram executados lentamente, com respiração normal e durante 10 segundos. Após cada movimento, descanso de mais 10 segundos. Cada exercício foi repetido duas vezes, de modo a causar a sensação confortável de alongamento.

A posição utilizada para realização do teste foi: sentada, ombro aduzido e levemente rotacionado, cotovelo a 90°, antebraço em posição neutra com o punho entre 0° e 30° em dorso-flexão e entre 0° e 15° de desvio ulnar, apoiado levemente pelo examinador.

O valor máximo entre três tentativas com três minutos de repouso foi o considerado. Os valores registrados não foram divulgados aos indivíduos para se evitar um ambiente de competição ou interpretações inadequadas do teste.

Uma vez na posição correta, cada paciente executa o esforço máximo nos testes, com orientações verbais de incentivo por parte do avaliador durante os 5 segundos (exemplo: “um, dois, três, JÁ!... FORÇA!... FORÇA!... FORÇA!... ISSO!... Relaxe...”).

### 6.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma estatística descritiva, a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk e as variáveis foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão ou percentagem conforme a característica da variável. As variáveis do grupo paciente e do grupo controle foram comparadas através do Teste T ou  $\chi^2$ . A comparação entre os grupos classificados como frágeis, pré frágeis e não frágeis foram realizadas através de ANOVA ou  $\chi^2$ . A associação de fatores clínicos, laboratoriais e síndrome da fragilidade foram feitas através da correlação de Pearson ou Spearman. Foi calculado o odds ratio para fragilidade entre os grupos e adotado intervalo de confiança igual a 95% ( $p \leq 0,05$ ). Todas as análises foram realizadas com a utilização do pacote estatístico SPSS versão 15.0.

## **7. RESULTADOS**

Os resultados alcançados ao concluir este trabalho são descritos nos tópicos 7.1 (Artigo submetido à revista *Lupus*, na sua versão compilada à esta obra em anexo) os resultados que não foram descritos neste artigo são apresentados no tópico 7.2 subdivididos em 7.2.1 Qualidade de vida e fragilidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e 7.2.2 Composição corporal e fragilidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

7.1 INFLAMAÇÃO ESTÁ ASSOCIADA À SÍNDROME DE FRAGILIDADE EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. UM ESTUDO TRANSVERSAL.

**Dílmerson de Oliveira<sup>1,2</sup>, Viviane Angelina de Souza<sup>1,2</sup>, Henrique de Novais Mansur<sup>1,2,3</sup>, Santiago Tavares Paes<sup>2</sup>, Nádia Rezende Barbosa Raposo<sup>2</sup>, Marcus Gomes Bastos<sup>1,2</sup>, Natália Maria da Silva Fernandes<sup>1,2</sup>.**

1- *Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia)*

2- *Universidade Federal de Juiz de Fora.*

3- *Universidade Salgado de Oliveira.*

**Autor correspondente:** Dílmerson de Oliveira

**Endereço:** Av: Agilberto Costa, n° 640, São Benedito, CEP: 36061-140 Juiz de Fora- MG, Brasil.

**e-mail:** [dilmerson@yahoo.com.br](mailto:dilmerson@yahoo.com.br)

**Conflito de Interesses:** Não há

**Resumo:**

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, inflamatória do tecido conjuntivo que afeta múltiplos órgãos e tecidos. Embora não haja um consenso sobre a definição do termo fragilidade, é fato que esta determina aumento da morbimortalidade. Pacientes com LES apresentam sinais e sintomas que podem estar associados à fragilidade. O **objetivo** deste estudo foi avaliar a prevalência e os fatores associados à síndrome de fragilidade em pacientes com LES e controles saudáveis.

**Pacientes e Métodos:** Realizamos um estudo transversal, onde foram considerados elegíveis todos os pacientes atendidos pelo ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os critérios de inclusão foram: pacientes com mais de 18 anos de idade com LES diagnosticado de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia, ter idade mínima de 18 anos e ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de não inclusão foram: pacientes sintomáticas do ponto de vista osteomioarticular, grávidas, com diabetes mellitus, outras vasculites, doenças infecciosas agudas, hepatites virais B e C e SIDA. O Grupo Controle foi constituído por indivíduos saudáveis, pareados por idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC). Avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas, atividade da doença (SLEDAI) e laboratoriais. Fragilidade foi avaliada segundo critério proposto por FRIED. **Resultados:** Foram avaliadas 33 pacientes e 26 controles. A prevalência de fragilidade foi de 7 (21%) no grupo de pacientes e 0 (0%) no grupo controle, com um OR(11,8, intervalo de confiança: 0,64 a 217,32). Observamos ainda correlação entre fragilidade IMC ( $p=0,01$ ,  $r=-0,041$ ), SLEDAI ( $p=0,01$ ,  $r=0,44$ ), dose de corticóide ( $p=0,001$ ,  $r=0,56$ ) e número de imunossupressores ( $p=0,03$ ,  $r=0,37$ ). Dentre às variáveis laboratoriais houve correlação entre fragilidade e hemoglobina sérica ( $p=0,001$ ,  $r=-0,56$ ), globulina sérica ( $p=0,04$ ,  $r=0,35$ ), cálcio sérico ( $p=0,06$ ,  $r=-0,036$ ), FAN ( $p=0,08$ ,  $r=0,30$ ),

VHS ( $p=0,005$ ,  $r=0,47$ ), PCR ( $p=0,03$ ,  $r=0,37$ ) e IL6 ( $p=0,01$ ,  $r=0,43$ ). **Discussão:** Houve maior prevalência da síndrome de fragilidade entre pacientes com LES comparados aos controles e esta esteve associada principalmente a marcadores inflamatórios (VHS, PCR e IL6).

**Uni- termos:** Lúpus Eritematoso Sistêmico, Inflamação, Fragilidade.

## Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, inflamatória do tecido conjuntivo que afeta múltiplos órgãos e tecidos. Nos últimos 50 anos, a mortalidade relacionada a esta doença diminuiu significativamente, acarretando uma maior sobrevivência dos pacientes e conseqüentemente provocando um aumento na morbidade por complicações relacionadas aos extensos períodos de inflamação e uso de medicamentos em longo prazo, incluindo doença arterial coronariana, osteoporose e fraturas.<sup>1</sup>

A maior parte dos estudos epidemiológicos hoje encontrados na literatura sobre LES vem dos Estados Unidos e da Inglaterra. No Brasil, existem poucos estudos sobre o tema. Referências internacionais apontam uma variação entre 1,15 e 9,3 casos por 100.000 habitantes/ano<sup>2</sup>. No Brasil a primeira pesquisa foi desenvolvida na cidade de Natal, Rio Grande do Norte (RN) e apontou 8,7/100.000 habitantes/ano, valor este muito acima dos dados internacionais. Já em estudo realizado na cidade de Cascavel, Rio Grande do Sul, a estimativa foi de 4,8 para 100.000 habitantes/ano.<sup>3</sup>

Embora não haja um consenso sobre a definição do termo fragilidade, este vem sendo frequentemente utilizado por gerontólogos e geriatras. Este termo pode ser sinônimo de outros termos como incapacidade, dependência em atividades da vida diária, idosos debilitados dentre outros. O conceito de Fragilidade vem sofrendo modificações; alguns autores acreditavam que este poderia ser descrito como incapacidade física em idosos<sup>4</sup>, mais tarde, a partir de um estudo longitudinal (*Cardiovascular Health Study*), foi apresentada uma definição operacional de Fragilidade. Esta foi conceituada como síndrome de diminuição de resistência e reservas, na qual um ciclo de exacerbação de mútuo declínio em múltiplos sistemas resulta em um déficit de energia, sarcopenia, diminuição da força muscular e tolerância ao esforço.<sup>5</sup>

Uma revisão realizada em 2011 aponta o fato de que pacientes com LES possuem menor capacidade cardiovascular que pessoas saudáveis, bem como aptidão física, força muscular e capacidade funcional. Afirma, ainda, existirem poucos estudos que buscam estratégias não farmacológicas para prevenção ou tratamento da fadiga nestes pacientes.<sup>6</sup>

Estudo publicado em 2009 evidencia relação entre níveis deficientes de vitamina D e níveis elevados das citocinas inflamatórias (IL-6, IL-1, IL-6R) à redução da densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com LES, aqueles que apresentaram menor DMO foram os com níveis mais elevados de citocinas inflamatórias<sup>7</sup>. Sobre a associação entre inflamação e síndrome da fragilidade, um recente estudo de revisão sobre a síndrome da fragilidade e inflamação mostra que há evidências sobre associação de níveis elevados de marcadores inflamatórios a esta síndrome e que estes podem desempenhar importante papel direta ou indiretamente na patogênese desta em idosos.<sup>8</sup>

Nossa hipótese é que pacientes com LES, que é uma doença que apresenta sinais e sintomas que podem estar associados à síndrome da Fragilidade, possam apresentar esta síndrome, que, se for diagnosticada no início, possibilitaria intervenções precoces para melhora da qualidade de vida dos mesmos.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e os fatores associados à síndrome de fragilidade em pacientes com LES e controles saudáveis.

## **Pacientes e Métodos**

Realizamos um estudo transversal, onde foram considerados elegíveis todos os pacientes atendidos pelo ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os critérios de inclusão foram: ser paciente diagnosticado com o LES de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia<sup>9</sup>, ter idade mínima de 18 anos e ter assinado o termo de

consentimento livre e esclarecido. Os critérios de não inclusão foram: pacientes sintomáticas do ponto de vista osteomioarticular, grávidas, com diabetes mellitus, outras vasculites, doenças infecciosas agudas, hepatites virais B e C e SIDA. O Grupo Controle foi constituído por indivíduos saudáveis, pareados por idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC).

Avaliadas variáveis sociodemográficas: sexo, idade, raça, estado civil, escolaridade, renda, clínicas (pressão arterial (PA), IMC, comorbidades, uso de protetor solar, tabagismo, tempo de duração da doença, atividade da doença (SLEDAI)<sup>10</sup> e medicações em uso. Laboratorialmente foram analisados: hemograma completo, VHS, PCR-us, FAN, anti-DNA nativo, C3, C4, HbsAG, anti-HCV, anti-HIV, cálcio total, fósforo, PTHi, creatinina, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, proteínas totais, albumina, globulina, vitamina D (1,25), IL6.

A Fragilidade foi avaliada segundo critério proposto por FRIED et al.<sup>5</sup> composto pelos domínios fraqueza muscular avaliado pela força de preensão manual com a utilização do dinamômetro, exaustão através das questões do CES-D<sup>11</sup>, inatividade física (através de interrogatório sobre a frequência com a qual o indivíduo pratica atividade física) e perda de peso não intencional avaliada por interrogatório e pelo prontuário do paciente.

### **Análise Estatística**

Foi realizada uma estatística descritiva, a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk e as variáveis foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão ou percentagem conforme a característica da variável. As variáveis do grupo paciente e do grupo controle foram comparadas através do Teste T ou  $\chi^2$ . A comparação entre os grupos classificados como frágeis, pré frágeis e não frágeis foram realizadas através de ANOVA ou  $\chi^2$ . A associação de fatores clínicos, laboratoriais e síndrome da fragilidade foram feitas através

da correlação de Pearson ou Spearman. Foi calculado o odds ratio para fragilidade entre os grupos e adotado intervalo de confiança igual a 95% ( $p \leq 0,05$ ). Todas as análises foram realizadas com a utilização do pacote estatístico SPSS versão 15.0.

## Resultados

De um total de 126 pacientes com LES, foram avaliadas 33 pacientes. Foram incluídas um total de 59 mulheres (33 pacientes e 26 controles). A tabela 1 mostra variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais comparadas entre pacientes e controles. Vemos que não houve diferença entre o grupo paciente e o grupo controle com relação à idade ( $p=0,106$ ). Podemos observar diferença estatisticamente significativa entre o grupo paciente e controles com relação a raça ( $p=0,001$ ) e escolaridade ( $p=0,001$ ). A prevalência de fragilidade foi 79% de não frágeis e 21% de frágeis no grupo de pacientes, no grupo controle não foram encontrados indivíduos frágeis ( $p=0,006$ ), OR= 15,0; IC: 0,81 a 276,16,  $p=0,068$ ). Com relação à comorbidades apenas 6% (3) dos pacientes, sendo estas classificadas como frágeis, apresentavam fibromialgia, a qual não foi verificada em nenhum dos controles.

Ainda na tabela 1, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre o IMC ( $p=0,078$ ). Porém, houve diferença entre o controle e pacientes na pressão arterial sistólica (PAS) ( $p=0,001$ ), pressão arterial diastólica (PAD) ( $p=0,001$ ), número de Linfócitos ( $p=0,033$ ), VHS ( $p=0,001$ ), IL-6 ( $p=0,021$ ), Cálcio sérico ( $p=0,037$ ), 25 (OH) vitamina D ( $p=0,001$ ), colesterol HDL ( $p=0,004$ ) e Triglicérides ( $p=0,020$ ).

Na tabela 2 avaliamos separadamente controles e pacientes com relação à fragilidade e encontramos no grupo controle que houve diferença entre não frágeis, pré-frágeis e frágeis nas variáveis, número de aplicações do filtro solar ( $p=0,041$ ) e creatinina ( $p=0,039$ ). No grupo paciente observamos diferença entre os grupos nas variáveis, IMC

( $p=0,049$ ), % gordura ( $p=0,042$ ), % massa magra ( $p=0,031$ ), dose corticóide ( $p=0,002$ ), SLEDAI ( $p=0,041$ ), hemoglobina sérica ( $p=0,001$ ), hematócrito ( $p=0,005$ ), VHS ( $p=0,011$ ), proteína C reativa (PCR) ( $p=0,053$ ), cálcio sérico ( $p=0,040$ ), colesterol total ( $p=0,023$ ) e interleucina-6 (IL-6) ( $p=0,041$ ).

Observamos ainda que, no grupo pacientes, houve correlação entre fragilidade IMC ( $p=0,01$ ,  $r=-0,041$ ), SLEDAI ( $p=0,01$ ,  $r=0,44$ ), dose de corticóide ( $p=0,001$ ,  $r=0,56$ ) e número de imunossupressores ( $p=0,03$ ,  $r=0,37$ ). Com relação às variáveis laboratoriais houve correlação entre fragilidade e hemoglobina sérica ( $p=0,001$ ,  $r=-0,56$ ), globulina sérica ( $p=0,04$ ,  $r=0,35$ ), VHS ( $p=0,005$ ,  $r=0,47$ ), PCR ( $p=0,03$ ,  $r=0,37$ ) e IL6 ( $p=0,01$ ,  $r=0,43$ ) e tendência com relação ao cálcio sérico ( $p=0,06$ ,  $r=-0,036$ ) e FAN ( $p=0,08$ ,  $r=0,30$ ),.

## **Discussão**

Houve maior prevalência da síndrome de fragilidade entre pacientes com LES comparados aos controles e esta esteve associada principalmente a marcadores inflamatórios (VHS, PCR e IL6).

Dentre as variáveis clínicas, houve uma maior prevalência da síndrome da fragilidade entre os pacientes com menor IMC. A maior prevalência desta síndrome também foi observada nos pacientes submetidos às maiores doses de corticóides. Estudo realizado por Moretto et al., publicado em 2012, como parte do projeto FIBRA<sup>12</sup>, avaliou 3075 idosos de seis cidades brasileiras e após analisar os dados referentes a gênero, faixa etária, IMC, circunferência da cintura, relação cintura quadril e os componentes do fenótipo da fragilidade, constataram que na população estudada houve associação da desnutrição e elevada adiposidade abdominal com a síndrome da fragilidade.

Pacientes com maior atividade da doença (SLEDAI), maior nível de marcadores inflamatórios apresentaram maior prevalência da síndrome de fragilidade, assim como estes marcadores (VHS, PCR, IL6) estiveram associados positivamente com esta em nosso estudo. Este resultado corrobora com os encontrados em vários estudos em pacientes idosos citados na revisão realizada por Li, Manwani e Leng 2011<sup>8</sup> bem como em estudo realizado por Roy 2011<sup>13</sup>, que evidenciam o fato de que elevado estado inflamatório ou uma inflamação crônica podem desempenhar um papel importante direta ou indiretamente (sob influência em outros componentes do sistema fisiológico) na patogênese da síndrome da fragilidade.

Outro dado que merece destaque é o fato de não ter ocorrido diferença na massa óssea, avaliada pela densitometria óssea entre pacientes com LES e fragilidade a despeito do cálcio sérico ser menor, porém sem relevância clínica, neste grupo. A diminuição da massa óssea está associada com síndrome da fragilidade como mostra estudo realizado em 2002<sup>14</sup> assim como pacientes com LES, apresentam menor massa óssea pelo uso de corticóides.<sup>15</sup>

Como observado em nosso estudo, pacientes com LES e síndrome de fragilidade apresentaram menor IMC e maior inflamação. Com relação à composição corporal, é sabido que a síndrome de fragilidade está associada à sarcopenia em pacientes idosos, como evidencia o estudo de Fried et al<sup>16</sup>. Assim também, pacientes com LES apresentam modificação da composição corporal pela atividade inflamatória da doença causando catabolismo protéico e pelo uso de corticóides que aumentam a massa gorda.<sup>15</sup>

O ciclo da fragilidade crescente proposto por Fried et al. em 2001, conceitua a fragilidade como uma síndrome de diminuição da resistência e reservas, na qual um ciclo de exacerbação do declínio em múltiplos sistemas resulta em um déficit de energia, sarcopenia, diminuição da força muscular e tolerância ao esforço. A diminuição da função

de muitos sistemas está relacionada ao processo de envelhecimento, como desequilíbrio neuroendócrino, disfunção imunológica e alterações osteoneuromusculares. De acordo com essa definição, exaustão, perda de peso, fraca força de preensão, lentidão da velocidade de marcha e baixo dispêndio de energia seriam características identificadoras da síndrome da fragilidade<sup>5</sup>. Algumas doenças aumentam a prevalência desta síndrome independentemente da idade como já é bem demonstrado, por exemplo, em doença renal crônica<sup>17</sup> e doenças cardiovasculares<sup>18</sup>. Do mesmo modo, este estudo demonstra que pacientes com LES estão mais sujeitos a apresentar esta importante síndrome que se correlaciona com piores desfechos, mesmo na ausência de comorbidades outras<sup>5</sup>.

Sendo este estudo transversal, não nos permite fazer inferências causais, porém mostra associações passíveis de intervenção médica e não médica neste grupo de pacientes. Ressaltamos ainda que, do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que mostra associação entre Fragilidade e LES.

**Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais da população geral, controles e pacientes:**

	Geral	controles	Pacientes	p value
Idade	34,08 ± 9,1	31,92 ±9,25	35,79 ±8,76	0,106
Sexo				
Feminino	59 (100%)	26 (100%)	33 (100%)	
Raça				
Branca	39(66,1%)	23 (88,46%)	16 (48,48%)	0,001
Não Branca	20 (33,9%)	3 (11,54%)	17 (51,52%)	
Estado Civil				
Solteira	29 (49,20%)	14 (53,85%)	15 (45,45%)	0,103
Casada	25 (42,4%)	12 (46,15%)	13 (39,39%)	
Divorciada	2 (3,4%)	0 (0%)	2 (6,06%)	
Viúva	3 (5,1%)	0 (0%)	3 (9,09%)	
Renda				
Não possui renda	11 (18,6%)	5 (19,23%)	6 (18,18%)	0,495
1 a 2 Salários	33 (55,9%)	9 (34,62%)	24 (72,73%)	
3 a 4 Salários	5 (8,5%)	3 (11,54%)	2 (6,06%)	
> 4 Salários	3 (5,1%)	2 (7,69%)	1 (3,03%)	
Não Declarada	7 (11,9%)	7 (26,92)	0 (0%)	
Escolaridade				
Analfabeto	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (3,03%)	0,001
Ensino Fundamental	14 (23,7%)	2 (7,69%)	12 (36,36%)	
Ensino Médio	22 (37,7%)	6 (23,08%)	16 (48,48%)	
Superior	22 (37,7%)	18 (69,23%)	4 (12,12%)	
Tabagismo				
Não	53 (89,8%)	24 (92,31%)	29 (87,88%)	0,457
Sim	6 (10,2%)	2 (7,69%)	4 (12,12%)	
Fragilidade				
Não Frágil	7 (11,86%)	5 (19,23%)	2 (6,06%)	0,013
Pré Frágil	45 (76,27%)	21 (80,77%)	24 (72,73%)	
Frágil	7 (11,86%)	0 (0%)	7 (21,21%)	
IMC	25,5 (± 5,6)	26,6 (±6,30)	24 (±4,40)	0,078
PAS (mmHg)	122,5 ±23,9	104,7 ±10,2	132,7 ±23,6	0,001
PAD (mmHg)	80 ±8,2	72,6 ±9,3	90 ±14,7	0,001
Hemoglobina (g%)	13,0 ±1,2	13,21 ±0,6	12,94 ±1,3	0,434
Hematócrito (%)	39,6 ±3,5	39,8 ±1,83	39,4 ±4,22	0,698

Leucócitos (/100) (mm <sup>3</sup> )	6973,2 ±2950,9	6905,2 ±176888,0	7012,4 ±3480,7	0,884
Linfócitos (/100) (mm <sup>3</sup> )	1868,4 ±858,9	2199,6 ±703,8	1677,6 ±891,3	0,033
Plaquetas (/1000) (mm <sup>3</sup> )	259217,3 ±92146,9	289000 ±113865,9	242069,6 ±73550,3	0,077
VHS (mm)	30,6 ±25,7	16,7 ±10,8	38,5 ±28,5	0,001
PCR (mg/L)	6,8 ±10,5	3,2 ± 3,2	8,9 ±12,5	0,062
IL-6 (pg/mL)	4,4 ±2	0,9 ±0,7	7,3 ±7,3	0,021
Cálcio (mg/dL)	9,7 ±0,8	10,0 ±0,9	9,5 ±0,7	0,037
Fósforo (mg/mL)	3,8 ±0,5	3,8 ±0,4	3,8 ±0,5	0,767
Calciúria 24 horas	106 ±67,3	100,0 ±61,2	109,6 ±71,0	0,304
25 (OH) vitamina D	40,6 ±7,5	45,7 ±5,4	37,8 ±7,1	0,001
PTH (pg/mL)	58,6 ±71,1	45,1 ±17,7	66,3 ±87,9	0,641
Creatinina (mg/dL)	0,7 ±0,3	0,6 ±0,1	0,7 ±0,3	0,116
Colesterol Total (mg/dL)	196,2 ±41,3	194,1 ±43,0	197,5 ±40,9	0,781
HDL (mg/dL)	59,8 ±16,5	68,4 ±17,5	54,9 ±13,9	0,004
LDL (mg/dL)	111,4 ±29,7	107,6 ±33,4	113,5 ±27,7	0,497
Triglicérides (mg/dL)	122,6 ±65,9	92,8 ±59,8	139,8 ±63,8	0,02
Glicose (mg/dL)	77,8 ±9,5	78,5 ±6,6	77,4 ±11,0	0,68
Prot. Total (g/dL)	7,2 ±0,6	7,0 ±0,4	7,3 ±0,6	0,064
Albumina (g/dL)	3,8 ±0,5	3,8 ±0,6	3,9 ±0,44	0,831
Globulina (g/dL)	3,3 ±0,7	3,1 ±0,6	3,4 ±0,6	0,104

\*p refere-se à comparação de controles e pacientes.

IMC- índice de Massa Corpórea; PAS- Pressão Arterial sistólica; PAD- Pressão arterial Diastólica; VHS- Velocidade de Hemo- Sedimentação; PCR- Proteína C- Reativa; IL-6- Interleucina- 6; PTH- Hormônio da Paratireóide; HDL- Lipoproteína de Alta Intensidade; LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade; DMO- Densidade Mineral Óssea.

**Tabela 2- Comparação fragilidade e dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais entre grupos**

	Controles			p value	pacientes			p value
	não Frágil	pré frágil	frágil		não Frágil	pré frágil	frágil	
	(méd ±DP)	(méd ±DP)	(méd ±DP)		(méd ±DP)	(méd ±DP)	(méd ±DP)	
Idade (anos)	30,20 ±10,64	32,33 ±9,14	-	0,653	41,50 ±9,19	36,79 ±8,33	30,71 ±9,16	0,175
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,79 ±2,76	24,55 ±4,64	-	0,218	30,38 ±7,27	27,76 ±6,24	21,70 ±3,61	0,049
PAS (mmHg)	112,00 ±13,03	102,14 ±8,01	-	0,061	120,00 ±14,14	137,08 ±23,30	121,42 ±24,10	0,229
PAD (mmHg)	74,00 ±5,47	72,14 ±10,50	-	0,714	90,00 ±0,00	92,91 ±15,73	80,00 ±8,16	0,126
Tempo de duração (meses)	-	-	-	-	126,00 ±127,27	87,29 ±67,72	56,57 ±34,44	0,362
FPS (sim/não)	-	-	-	0,439	3,00 ±0,00	2,91 ±1,38	3,14 ±0,89	0,918
Nº de aplicações	1,80 ±0,83	0,92 ±0,73	-	0,041	1,00 ±0,00	1,29 ±0,90	1,85 ±0,89	0,288
Dose corticóide (mg de prednisona)	-	-	-	-	5,00 ±0,00	15,83 ±11,19	35,71 ±19,88	0,002
Nº de Imunossuppressores	-	-	-	-	0,00 ±0,00	1,16 ±1,34	2,57 ±2,87	0,104
SLEDAI	-	-	-	-	3,00 ±4,24	9,21 ±6,16	14,42 ±5,15	0,041
Hemoglobina (g/dL)	13,22 ±0,50	13,20 ±0,73	-	0,972	13,90 ±1,55	13,31 ±0,77	11,38 ±1,96	0,001
Hematócrito (g/dL)	39,98 ±2,15	39,75 ±1,78	-	0,823	41,60 ±5,09	40,57 ±2,69	35,15 ±5,93	0,005
Leucócitos (/100) (mm <sup>3</sup> )	6700,00 ±1874,83	6978,57 ±1795,79	-	0,772	4700,00 ±1555,63	7783,33 ±3447,70	5030,00 ±3146,74	0,113
Linfócitos (/100) (mm <sup>3</sup> )	2507,40 ±1048,30	2089,78 ±546,32	-	0,267	1474,00 ±48,08	1858,66 ±951,27	1115,42 ±504,25	0,144
Plaquetas (/1000) (mm <sup>3</sup> )	255400,00 ±40543,80	301000,00 ±1,29	-	0,458	195500,00 ±9192,38	245679,16 ±78904,57	243000,00 ±73550,39	0,664
VHS (mm/h)	15,40 ±5,54	17,28 ±12,31	-	0,748	24,00 ±24,04	31,70 ±20,27	66,00 ±39,31	0,011
PCR (mg/L)	1,32 ±1,28	3,99 ±3,41	-	0,110	5,70 ±7,21	6,25 ±4,40	18,99 ±24,72	0,053
Cálcio (mg/dL)	9,88 ±0,97	10,15 ±0,91	-	0,586	9,15 ±0,07	9,77 ±0,63	9,07 ±0,77	0,040

Fósforo (mg/mL)	3,78 ±0,21	3,81 ±0,42	-	0,908	3,10 ±0,70	3,88 ±0,48	3,95 ±0,78	0,167
PTH (pg/mL)	40,56 ±17,35	46,77 ±18,24	-	0,518	51,55 ±4,17	71,34 ±102,84	53,65 ±17,59	0,877
Creatinina (mg/dL)	0,7400 ±0,11	0,62 ±0,09	-	0,039	0,75 ±0,07	0,81 ±0,41	0,74 ±0,28	0,903
Colesterol total (mg/dL)	216,80 ±42,72	186,07 ±41,64	-	0,177	139,50 ±9,19	208,00 ±35,65	178,14 ±45,46	0,023
HDL (mg/dL)	75,60 ±25,06	65,92 ±14,39	-	0,304	43,00 ±12,72	57,54 ±13,03	49,28 ±15,96	0,183
LDL (mg/dL)	124,40 ±24,22	101,71 ±34,93	-	0,201	84,00 ±16,97	119,16 ±27,49	102,85 ±24,90	0,116
Triglicérides (mg/dL)	83,40 ±50,48	96,21 ±64,24	-	0,693	62,00 ±22,62	149,25 ±61,96	129,71 ±66,68	0,161
Glicose (mg/dL)	80,60 ±7,98	77,85 ±6,23	-	0,442	74,50 ±10,60	77,79 ±11,89	77,00 ±9,14	0,920
Proteína total (g/dL)	6,92 ±0,54	7,06 ±0,44	-	0,564	6,90 ±1,27	7,31 ±0,59	7,68 ±0,87	0,294
Albumina (g/dL)	3,64 ±0,99	3,95 ±0,42	-	0,345	3,95 ±0,49	3,93 ±0,47	3,77 ±0,37	0,703
Globulina (g/dL)	3,38 ±1,07	3,04 ±0,497	-	0,354	2,95 ±0,77	3,37 ±0,60	3,88 ±0,86	0,135
IL6 (pg/mL)	4,71 ±4,06	3,38 ±2,49	-	0,349	1,63 ±0,01	3,09 ±2,76	15,26 ±21,12	0,041
25 (OH)D (ng/mL)	44,80 ±2,93	46,15 ±6,20	-	0,650	40,45 ±4,31	37,65 ±7,14	37,88 ±8,27	0,874

\*p refere-se à comparação entre grupos não- frágil, pré-frágil e frágil.

## Referências:

1. SCHMAJUK, G.; YELIN, E.; CHAKRAVARTY, E.; NELSON, L. M.; PANOPOLIS, P.; YAZDANY, J. Osteoporosis Screening, Prevention, and Treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 7, p. 993–1001, 2010.
2. NAKASHIMA, C. A. K.; GALHARDO, A. P.; SILVA, J. F. M. S.; FIOREZZANO, G. R.; SANTOS, A. B. S.; LEITE, M. F. S.; NOGUEIRA, M. A.; MENOLLI, P. V. S.; MENOLLI, R. A. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. **Revevista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.
3. VILAR, M. J.P.; SATO, E. I. Estimating of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus**, n. 11, p. 528 – 532, 2002.
4. WOODHOUSE, K. W.; WYNNE, H.; BAILLIE, S.; JAMES, O. F. Rawlins, M. D. Who are the frail elderly? **The Quarterly journal of medicine**, v. 68, p. 505-506, 1988.
5. FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A. B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W. J.; BURKE, G.; MCBURNIE, M. A. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **The Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 56, n. 3, p. 146-156, 2001.
6. BALSAMO, S.; SANTOS-NETO, L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. **Autoimmun Reviews**, v. 10, n. 9, p. 514-518, 2011.
7. BORBOA V.Z.C., VIEIRA J.G.H., KASAMATSU T. et al. Vitamin D deficiency in patients with active Systemic lupus erythematosus. **Osteoporos Int**. Published on line 4 July, n. 20, p.427–433, 2009.
8. LI, H.; MANWANI, B.; LENG, S. X. Frailty, Inflammation, and Immunity. **Aging and Disease**. v. 2, n. 6, p. 466-473. 2011.
9. HOCHBERG M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** September, n.40, p.1725, 1997.
10. GLADMAN, D. D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol**, v. 29, no. 2, p. 288-91, February. 2002.

11. RADLOFF, L. S.; The CES-D Scale. A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. **Applied Psychological Measurement**. June, vol. 1, no. 3, p. 385-401, 1977.
12. MORETTO, M.C.; ALVES, R. M. A.; NERI, A. L.; GUARIENTO, M. E. Relação entre estado nutricional e fragilidade em idosos brasileiros. **Rev Bras Clin Med**. Jul-ago, v.10, n.4, p. 267-271, 2012.
13. ROY, C. N.; Anemia in Frailty. **Clin Geriatr Med**. February ; vol. 27, n.1, p. 67–78. 2011.
14. REUBEN, D. B.; CHEH, A. I.; HARRIS T. B.; FERRUCCI, L.; ROWE, J. W.; TRACY, R. P.; SEEMAN, T. E. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 50, n. 4, p. 638-644, 2002.
15. MOK, C. C.; TO, C. H.; MA, K. M. Changes in body composition after glucocorticoid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 17, n. 11, p. 1018-1022, 2008.
16. FRIED, L. P.; XUE, Q. L.; CAPPOLA, A. R.; FERRUCCI, L.; CHAVES, P.; VARADHAN, R.; GURALNIK, J. M.; LENG, S. X.; SEMBA, R. D.; WALSTON, J. D.; BLAUM, C. S.; ROCHE K. B. Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated With Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64A, n. 10, p. 1049-1057, 2009.
17. MANSUR, H.N.; DAMASCENO, V.O.; BASTOS, M.G. Prevalence of frailty in patients in chronic kidney disease on conservative treatment and on dialysis. **J. Bras. Nefrol**. April/June, v.34, v.2, p. 209-214, 2012.
18. AFILALO, J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. **Curr Cardiovasc Risk Rep**. v.5, p. 467–472, 2011.

## 7.2 OUTROS RESULTADOS

### **7.2.1 Qualidade de Vida e fragilidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.**

A fragilidade foi definida por Fried et al. (2004) como um estado de alta vulnerabilidade e efeitos adversos à saúde, incluindo dependência física, instabilidade, quedas, necessidade de cuidados duradouros e mortalidade, sendo os critérios mais comuns a perda de massa magra, força muscular, desnutrição, reduzida capacidade física e baixo desempenho na caminhada. Esta é uma das definições mais aceitas.

Clegg (2001) chama atenção para um consenso que vem emergindo sobre o fenótipo da fragilidade, onde esta começa a se desenvolver como consequência do declínio de vários componentes do sistema fisiológico, resultando, assim, em vulnerabilidade e mudanças súbitas do estado de saúde desencadeadas por eventos estressores relativamente menores, que formam o “ciclo” da fragilidade crescente, em que os fatores que levam à fragilidade vão aumentando e dando origem a novos fatores de risco, tornando-a cada vez maior. Vale ressaltar que alguns critérios propostos para diagnóstico da Síndrome da Fragilidade Por Fried et.al. (2001) não levam em consideração os domínios relacionados à Qualidade de Vida do questionário SF-36, proposto por Ciconelli (1999), como Johansen et.al. (2007) e Mansur et. al. (2012).

O LES é uma doença autoimune, inflamatória no tecido conjuntivo, que afeta múltiplos órgãos, podendo afetar articulações, pele, rins, pulmões, sangue e sistema nervoso central. Nos últimos 50 anos, a mortalidade relacionada ao LES diminuiu significativamente, sendo assim os pacientes com LES estão vivendo mais e vivenciando um aumento da morbidade por complicações relacionadas a extensos períodos de

inflamação e usos de medicamentos em longo prazo, incluindo doença arterial coronariana, osteoporose e fraturas (SCHMAJUK et al., 2010).

Em investigação feita por Dalebout et al. (2011) sobre dois protocolos de tratamento para nefrite lúpica e suas relações com a QV dos pacientes, o do *National Institute of Health*, caracterizado por alta dose de Ciclofosfamida (droga imunossupressora), e o Euro-Lúpus, com uma dose baixa da mesma droga, a QV dos dois grupos foi avaliada e os integrantes do Euro- Lúpus tenderam a apresentar QV maior em quatro das sete escalas do SF-36, além de sentirem menor carga de náuseas ou vômito. A fadiga foi o sintoma mais preocupante (nos dois grupos). Elevados níveis de fadiga e QV mais baixa foram indicativos de baixos níveis séricos de complemento C4 (isto é, elevada atividade imunológica).

Na tabela 1, observamos os resultados obtidos através da avaliação da composição corporal e dos domínios do SF-36 referentes à QV, na população diagnosticada com LES no presente estudo.

Na tabela 2, avaliamos os domínios referentes à QV segundo SF-36 em pacientes com LES de acordo com a avaliação da Fragilidade e observamos que apenas o domínio Estado Geral de Saúde foi estatisticamente significativo ( $p= 0,001$ ), enquanto Dor e Vitalidade apresentaram tendência ( $p= 0,073$ ) e ( $p= 0,090$ ) respectivamente.

Observamos que os domínios da qualidade de vida avaliada pelo SF-36 , apesar de diminuída, em geral nos pacientes Frágeis, não foi capaz de identificar este grupo isoladamente. Concluimos que a avaliação de fragilidade parece ser mais ampla, por envolver uma avaliação mais holística do paciente, do que a avaliação da qualidade de vida pelo SF-36. Ressaltamos que um estudo que avalie prospectivamente o impacto da Fragilidade e Qualidade de Vida em desfechos relacionados a morbi/mortalidade, em

pacientes com LES, pode nos fornecer informações mais precisas sobre qual destas avaliações é melhor preditora de desfechos.

**Tabela 1 - Composição corporal e Domínios da Qualidade de Vida (SF-36) de toda a população Lúpica.**

	(méd ±DP)
IMC	26,63 ±6,27
Percentual de Gordura	37,54 ±7,60
Percentual de Massa Magra	57,71 ±7,85
DMO	0,33 ±0,47
DMO Lombar	1,08 ±0,14
DMO Fêmur	0,96 ±0,14
ESTADO GERAL DE SAÚDE	60,36 ±18,77
CAPACIDADE FUNCIONAL	67,58 ±20,46
FUNÇÃO FÍSICA	43,94 ±39,54
DOR	49,85 ±26,84
VITALIDADE	49,85 ±27,22
ASPECTOS SOCIAIS	72,73 ±24,69
ASPECTO EMOCIONAL	55,56 ±46,14
SAÚDE MENTAL	57,45 ±19,28

**Tabela 2 - Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com LES segundo classificação da Fragilidade.**

	não Frágil	pré frágil	frágil	p value
ESTADO GERAL DE SAÚDE	50,43 ±20,08	66,42 ±13,84	22,50 ±3,53	0,001
CAPACIDADE FUNCIONAL	40,00 ±42,42	70,63 ±18,78	65,00 ±16,83	0,116
FUNÇÃO FÍSICA	62,5 ±53,03	44,79 ±40,36	35,71 ±37,79	0,699
DOR	27,00 ±21,21	56,25 ±27,82	34,43 ±13,55	0,073
VITALIDADE	40,00 ±22,73	55,42 ±27,18	17,50 ±10,60	0,09
ASPECTOS SOCIAIS	62,50 ±17,67	73,96 ±26,30	71,43 ±22,49	0,819
ASPECTO EMOCIONAL	50,00 ±70,71	63,89 ±46,01	28,57 ±35,63	0,205
SAÚDE MENTAL	42,008,48	60,50 ±17,65	51,43 ±17,65	0,285

### **7.2.2 Composição corporal e fragilidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

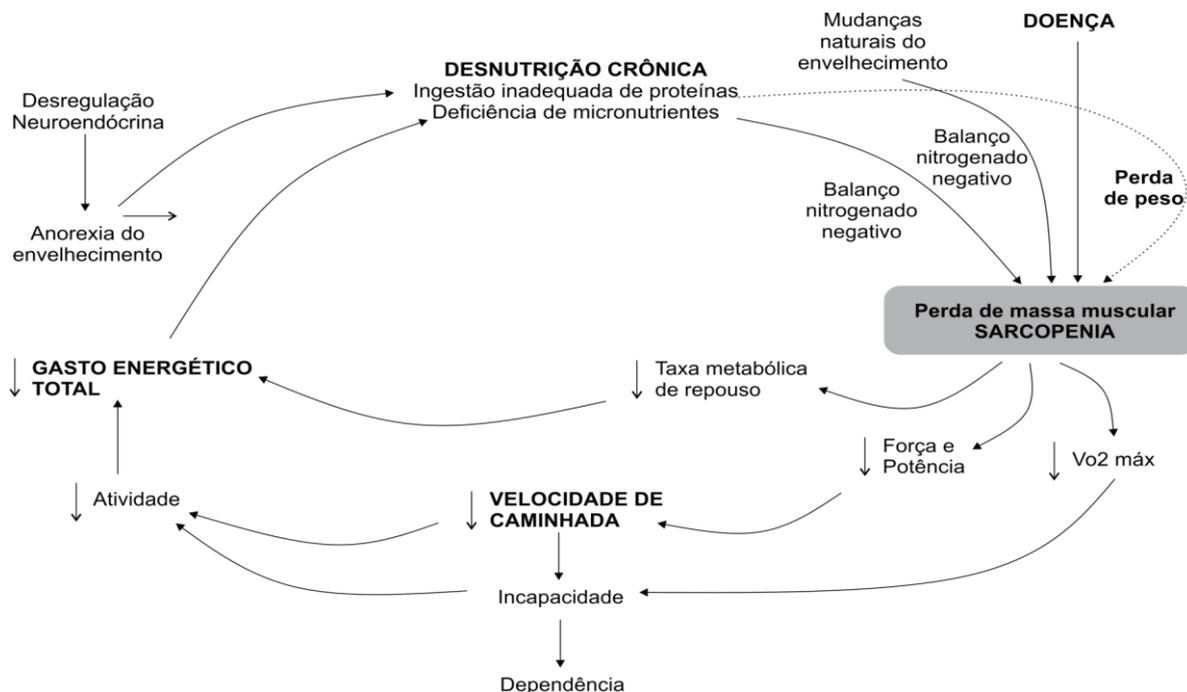
Em estudo realizado por Santos et al. (2010) que avaliou o estado nutricional e a atividade física de pacientes com LES, bem como características associadas aos distúrbios nutricionais, ficou evidente que o distúrbio nutricional mais descrito em pacientes com LES é o excesso de peso. Destaca-se ainda o fato de que as pacientes com sobrepeso e obesas apresentaram maior dano do LES do que as eutróficas.

Yee et al. (2005), ao avaliar Densidade Mineral Óssea (DMO), através de questionário sobre fatores de risco para osteoporose e drogas usadas, além do índice de dano acumulado e relatos de fraturas ocorridas após o surgimento do LES e sem traumas, observaram que a média de idade dos 242 pacientes avaliados era de 39,9 anos, entre os quais a média de tempo da doença foi de sete anos, e 50,8% apresentaram DMO reduzida e 10,3% estavam na faixa de osteoporose. Fraturas por osteoporose foram detectadas em 9,1% dos pacientes. O fato de não serem afro-caribenhos e a exposição maior que 10mg de prednisona ao dia foram significativamente associados à baixa DMO. Sendo assim, os autores concluíram que baixa DMO, osteoporose e fraturas por fragilidade parecem ser prevalentes em pacientes com LES, enquanto esteroides não foram um fator de risco independente para fraturas.

Fried et al. (2001) apresentaram uma definição operacional de fragilidade. Estes conceituam fragilidade como uma síndrome de diminuição da resistência e reservas, na qual um ciclo de exacerbação do declínio em múltiplos sistemas resulta em um déficit de energia, sarcopenia, diminuição da força muscular e tolerância ao esforço. A diminuição da função de muitos sistemas está relacionada ao processo de envelhecimento, como desequilíbrio neuroendócrino, disfunção imunológica e alterações osteoneuromusculares. De acordo com essa definição, exaustão, perda de peso, fraca força de preensão, lentidão

da velocidade de marcha e baixo dispêndio de energia seriam características identificadoras da síndrome da fragilidade, como mostra na figura 1.

**Figura 1- Fragilidade em idosos: evidências para um fenótipo.**



*Fried et al. (2001).*

Na Tabela 1 observamos as alterações na composição corporal das pacientes com diagnóstico de LES. Podemos observar que os dados obtidos na amostra não corroboram os descritos na literatura acima citada, pois o percentual de massa magra nos pacientes frágeis é maior do que nos não frágeis e pré frágeis. Ressaltamos que o número de pacientes que apresentaram fragilidade na amostra foi de apenas sete, o que torna este resultado inconsistente para responder esta questão, pela baixa representatividade da amostra. Além disto, em se tratando de um estudo transversal, não é possível dizer se os pacientes frágeis apresentaram perda de massa magra e ganho de massa gorda durante o período da doença. A mudança da composição corporal é mais importante do que uma

medida isolada da mesma. Este fato é bem observado em outras doenças crônicas como a DRC, onde com a queda da função renal há conseqüente queda da massa magra e aumento da massa gorda (FOUQUE et al., 2008). Para analisarmos adequadamente a relação da composição corporal com a fragilidade necessitamos de um novo desenho de estudo que acompanhe prospectivamente os pacientes, analisando as possíveis mudanças que venham a ocorrer.

**Tabela 1 - Avaliação da composição corporal em pacientes com LES segundo classificação da Fragilidade.**

	não Frágil	pré frágil	frágil	p value
IMC	30,38 ±7,27	27,76 ±6,24	21,70 ±3,61	0,049
Percentual de Gordura	39,56 ±12,09	39,57 ±5,76	30,01 ±8,51	0,009
Percentual de Massa Magra	55,12 ±10,11	55,64 ±6,20	65,56 ±8,54	0,008
DMO	0,00 ±0,00	0,41 ±0,50	0,14 ±0,37	0,25
DMO Lombar	1,32 ±0,15	1,06 ±0,13	1,07 ±0,13	0,057
DMO Fêmur	1,04 ±0,11	0,96 ±0,15	0,94 ±0,08	0,64

## 8. CONCLUSÃO

Concluimos que houve uma maior prevalência da Síndrome da Fragilidade entre pacientes 7 (21,21%) que em controles 0 (0%), esta esteve ainda associada principalmente a marcadores inflamatórios (VHS,  $p=0,011$ ; PCR,  $p= 0,053$  e IL-6,  $p=0,041$ ), a avaliação da Fragilidade permitiu ainda nesta amostra, uma visão mais ampla do paciente que a avaliação dos domínios da qualidade de vida propostos pelo SF-36 isoladamente.

Sobre a composição corporal vale ainda ressaltar que estes não corroboram com os vistos anteriormente na literatura. Contudo destacamos a baixa representatividade da amostra para avaliar este parâmetro e a necessidade de um delineamento de estudo prospectivo para acompanhamento dos possíveis desfechos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFILALO, J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 5, n. 5, p. 467-472, 2011.
- AHMED, N.; MANDEL R.; FAIN, M. J. Frailty: An Emerging Geriatric Syndrome. **The American Journal of Medicine**, v.120, n.9, p.748-53, 2007.
- ARMSTRONG, J. J.; STOLEE, P.; HIRDES, J. P.; POSS, J. W. Examining three frailty conceptualizations in their ability to predict negative outcomes for home-care clients. **Age and Ageing**, v.39, n. 6, p.755-758, 2010.
- BAKER, K.; POPE, J.; Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Rheumatology**, v. 48, n. 3, p. 281-284, 2009.
- BALSAMO, S.; SANTOS-NETO, L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. **Autoimmun Reviews**, v. 10, n. 9, p. 514-518, 2011.
- CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n.2, p. 184-200, 1997.
- CHANG, S.S.; WEISS, C. O.; XUE, Q-L.; FRIED L. P. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: Results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, In Press, 2011.
- CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I.; QUARESMA, M. R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.
- CLEGG, A.; The frailty syndrome. **Clinical Medicine**, v. 11, n. 1, p. 72–79, 2011.
- COOK, W. L. The Intersection of Geriatrics and Chronic Kidney Disease: Frailty and Disability Among Older Adults With Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 16, n. 6, p. 420-9, 2009.
- DALEBOUDT, G. M. N.; BERGER, S. P.; BROADBENT, E.; KAPTEIN, A. A. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. **Psychol Health Medicine**, v. 16, n. 4, p. 393-404, 2011.
- DIANEA, K.; CYNTHIAB, A. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 20, n. 20, p. 532-537, 2008.
- ESPINOZA, S, WALSTON, J.D. Frailty in older adults: Insights and interventions. **Cleveland clinic journal of medicine**, v. 72, n. 12, p. 1105-1112, 2005.
- FOUQUE, D, K KALANTAR-ZADEH, J KOPPLE, N CANO, P CHAUVEAU, L CUPPARI, H FRANCH, G GUARNIERI, T A IKIZLER, G KAYSEN, B LINDHOLM, Z

MASSY, W MITCH, E PINEDA, P STENVINKEL, A TREVIÑO-BECERRA, A TREVINHO-BECERRA, AND C WANNER. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 73, n.4, p. 391-398, 2008.

FRIED, L. P., TANGEN, C. M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A. B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W. J.; BURKE, G. AND MC BURNIE, M.A. "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 56, n. 3, p. 146 -156, 2001.

FRIED, L. P.; FERRUCCI, L.; DARER J.; WILLIAMSON J. D.; ANDERSON G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. **Journal of Gerontology**, v. 59, n. 3, p. 255–63, 2004.

FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A. B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W. J.; BURKE, G.; MCBURNIE, M. A. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **The Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 56, n. 3, p. 146-56, 2004.

GALIZIA, G.; CACCIATORE, F.; TESTA, G.; DELLA-MORTE, D.; MAZZELLA, F.; LANGELLOTTO, A.; RAUCCI, C.; GARGIULO, G.; FERRARA, N.; RENGO, F.; ABETE, P. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. **Aging Clin Exp Res**, v. 23, n. 2, p. 118-25, 2011.

GOMES, M. A. M; NETO, N. C. N., BISPO, I. G. A. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. **Rev SOCERJ**. 2009; v.22, n6, p. 398- 403.

HUBBARD, R. E.; LANG, I. A.; LLEWELLYN, D. J.; ROCKWOOD, K. Frailty, Body Mass Index, and Abdominal Obesity in Older People. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 65, n. 4, p. 377-81, 2010.

JOHANSEN, K. L.; CHERTOW, G. M.; JIN, C.; KUTNER. N. G. Significance of Frailty among Dialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 11, p. 2960–7, 2007.

JUDY, A. G.; DAVIS, P. Prevalence and disease associations of certain autoantibodies in elderly patients. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 21, n. 1, p. 4-11, 1998.

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

KARNIK, K.; MAZZATTI, D. J. Review of Tools and Technologies to Assess Multi-System Functional Impairment and Frailty. **Geriatrics**, p.1–8, 2009.

LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 2, p. 127-41, 2005.

LEE C, RAMSEY-GOLDMAN R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 2, p. 363-385.

MANCUSO, C. A.; PERNA, M.; SARGENT, A. B.; SALMON, J. E. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 20, n. 3, p. 231-242, 2011.

MELZER, D.; PARAHYBA, M. I. Socio-demographic correlates of mobility disability in older Brazilians: results of the first national survey. **Age and Ageing**, v. 33, n. 3, p. 253-9, 2004.

MOK, C. C.; TO, C. H.; MA, K. M. Changes in body composition after glucocorticoid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 17, n. 11, p. 1018-1022, 2008.

NAKASHIMA, C. A. K.; GALHARDO, A. P.; SILVA, J. F. M. S.; FIOREZZANO, G. R.; SANTOS, A. B. S.; LEITE, M. F. S.; NOGUEIRA, M. A.; MENOLLI, P. V. S.; MENOLLI, R. A. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.

NIEBUHR, B.R.; MARION, R. Detecting sincerity of effort when measuring grip strength. **Am. J. Phys. Med**, v. 66, n.2, p.73-80, 1987.

PARAHYBA, M. I.; SIMÕES, C. C.S. A prevalência de incapacidade funcional em idosos no Brasil. **Ciência & Saúde coletiva**, v.11, n. 4, p. 967-974, 2006.

PARKER, B.; BRUCE, I. The Metabolic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 36, n. 1, p.81-97, 2010.

PAW, M. J. M. C. A.; DEKKER, J. M.; FESKENS, E. J. M.; SCHOUTEN, E. G.; KROMHOUT, D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 52, n. 11, p. 1015-1021, 1999.

PEREIRA VILAR, M. J.; SATO, E. I. Estimating of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus**, n. 11, p. 528 – 532, 2002.

ROCKWOOD, K.; FOX, R. A.; STOLEE, P.; ROBERTSON, D.; BEATTIE, B. L. Frailty in elderly people: an evolving concept. **Canadian Medical Association Journal**, v. 150, n.4, p. 489-95, 1994.

ROCKWOOD, K.; SONG, X.; MACKNIGHT, C.; BERGMAN, H.; HOGAN, D. B.; MCDOWELL, I.; MITNITSKI, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. **CMAJ**, v. 173, n. 5, p. 489-495, 2005.

ROCKWOOD, K.; STANYK, K.; MACKNIGHT, C.; MCDOWELL, I.; HÉRBERT, R.; HOGAN, B. D. A brief clinical instrument to classify in elderly people. **The Lancet**, v. 353, p. 205-206, 1999.

SANTOS, F. M. M.; BORGES, M. C.; CORREIA, M. I. T. D.; TELLES, R. W.; LANNA, C. C. D. Avaliação do estado nutricional e da atividade física em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 6, p. 631-645, 2010.

SCHMAJUK, G.; YELIN, E.; CHAKRAVARTY, E.; NELSON, L. M.; PANOPOLIS, P.; YAZDANY, J. Osteoporosis Screening, Prevention, and Treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 7, p. 993-1001, 2010.

SHLIPAK, M. G.; STEHMAN-BREEN C., FRIED, L. F.; SONG, X.; SISCOVICK, D.; FRIED, L. P.; PSATY, B. M.; NEWMAN, A. B. The Presence of Frailty in Elderly Persons With Chronic Renal Insufficiency. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 43, n. 5, p. 861-867, 2004.

SINGH, M.; ALEXANDER, K.; ROGER, V. L.; RIHAL, C. S.; WHITSON, H. E.; LERMAN, A.; JAHANGIR, A.; NAIR, K. S. Frailty and Its Potential Relevance to Cardiovascular Care. **Mayo Clinic**, v. 83, n.10, p. 1146-1153, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus Eritematoso sistêmico (LES), Disponível em: <http://www.reumatologia.org.br/index.asp?Pagina=reumatologia/principaisDoencasEorientacoesPacienteResultados.asp>. Acesso em: 18 out. 2011.

TINETTI, M. E.; SHARON, I. K.; THOMAS, M; et al. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence: unifying the approach to geriatric syndromes. **The Journal of American Medical Association**, v. 273, n. 17, p. 1348-1353, 1995.

VARGAS, K. S.; ROMANO, M. A. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Aspectos epidemiológicos e diagnóstico. **Salus**, v. 3, n. 1, p. 15-22, 2009.

WALSTON, J. ; MCBURNIE, M. A.; NEWMAN, A.; TRACY, R. P.; KOP, W. J.; HIRSCH, C. H.; GOTTDIENER, J.; FRIED, L. P. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities. **Arch Intern Med**, v.162, n. 20, p. 2333-2341, 2002.

WOODHOUSE, K. W.; O'MAHONY, S. Frailty and aging (Editorial). **Age and Ageing**, v. 26, n.4, p. 245-246, 1997.

WOODHOUSE, K. W.; WYNNE, H.; BAILLIE, S.; JAMES, O. F. Rawlins, M. D. Who are the frail elderly? **The Quarterly journal of medicine**, v. 68, p. 505-6, 1988.

WOODS N. F.; LACROIX, F. A. Z.; GRAY, S. L.; ARAGAKI, A.; COCHRANE, B. B.; BRUNNER, R. L.; MASAKI, K.; MURRAY, A.; NEWMAN, A. B. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative

Observational Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 8, p. 1321–1330, 2005.

WU, I-C.; SHIESH, S-C.; KUO, P-H.; LIN, X-Z. High Oxidative Stress Is Correlated with Frailty in Elderly Chinese. **Journal of the American Geriatrics Society**, vol. 57, n. 9, p. 1666–71, 2009.

YEE, C-S.; CRABTREE, N.; SKAN, J.; AMFT, N.; BOWMAN, S.; SITUNAYAKE, D.; GORDON, C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, n. 64, n.1, p. 111-3, 2005.

ZUBIENTA, A.; et al. Measurement of Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. **Arthritis & Rheumatism**, v. 57, n. 8, p. 1348-1357, 2007.

## ANEXOS

## ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HUUFJF  
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 JOSE LOURENÇO KELMER 1300 SALA 208

CIDADE UNIVERSITÁRIA

CEP: .36036-330 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 3216-5234 (32) 3217-8528

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa "NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM LUPUS 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 Lupus 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 Lupus 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, onde 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, 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 anti-núcleo,



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/JFJF  
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

anti-DNA nativo, 25-hidroxivitamina D, complementos C3, C4, 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 e fator de necrose tumoral alfa, elementos anormais e sedimento urinário, piúria e hematúria quantitativas, pesquisa de dismorfismo eritrocitário, depuração de creatinina em urina de 24 horas, proteinúria e calciúria de 24 horas, creatinina. Na segunda 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 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 de Pesquisa e a outra será fornecida a você.

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

Os resultados do estudo poderão beneficiar você e outros pacientes portadores de lupus, no sentido de possibilidade de novo medicamento para ajudar no controle da doença.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF  
 JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

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 me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

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

## ANEXO 2



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 FORÁ - 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 Gollner  
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.ª Dr.ª Ângela Maria Gollner  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

RECEBI

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

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



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. 034/2011**

**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

**Material para análise:** Modificação da Metodologia do Projeto, onde haverá inclusão de novos procedimentos.

**Sumário/comentários do protocolo:**

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 acusa recebimento da documentação referente aos Eventos Adversos Sérios e arquiva.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Juiz de Fora, 28 de fevereiro de 2011.

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

**RECEBI**

DATA: \_\_\_/\_\_\_/2011

**ANEXO 3**

---

**Crítérios do Colégio Americano de Reumatologia para  
Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico Revisada em 1997**

---

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

10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em:

a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;

b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.

11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

---

## ANEXO 4

## SLEDAI

Avaliação global do médico \_\_\_\_\_

0- nenhum 1- leve 2- moderado 3-grave

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

	Presente	Alteração	Definição
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 duas 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	Cilindros celulares granulados ou hemáticos.

urinários			
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.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurite	Dor torácica pleurítica, atrito ou derrame pleural, espessamento pleural.
2	<input type="checkbox"/>	Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos um 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 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
1	<input type="checkbox"/>	Leucopenia	Leucócitos abaixo de 3.000/mm <sup>3</sup> . Excluir drogas.

**ESCORE TOTAL:**

---

---

**Definição da Atividade da Doença.**


---

Leve/moderado	Grave
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança no SLEDAI <math>\geq 3</math></li>   <li>• Início ou piora lesão discoide, fotossensível, LE profundo, vasculite cutânea, LE bolhoso.</li> <li>• Úlceras nasofaríngeas</li> <li>• Pleurite</li> <li>• Pericardite</li> <li>• Artrite</li> <li>• Febre (LES)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança no SLEDAI <math>\geq 12</math></li>   <li>• Início ou piora neurolúpus</li> <li>• Vasculite</li> <li>• Nefrite</li> <li>• Miosite</li> <li>• Plaqueta <math>&lt; 60.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Hb <math>&lt; 7\%</math> ou <math>\downarrow</math> Hb <math>&gt; 3\%</math></li> <li>• <math>\uparrow</math> prednisona (dobro da dose)</li> <li>• PDN <math>&gt; 0,5\text{mg/kg/dia}</math> ou hospitalização</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\uparrow</math> PDN <math>&lt; 0,5\text{mg/kg/dia}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDN <math>&gt; 0,5\text{mgkg/dia}</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINH ou HXQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYC, MTX, AZA, hospitalização (LES)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1,0</math> PGA, mas não superior a 2,5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> PGA superior a 2,5.</li> </ul>

---

## ANEXO 5

## QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 (CICONELLI, 1999)

## SF - 36 PESQUISA EM SAÚDE

**Instruções:** questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

- Excelente .....1
- Muito boa .....2
- Boa .....3
- Ruim .....4
- Muito ruim .....5

2. **Comparada a um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, **agora?**

(circule uma)

- Muito melhor agora do que há um ano atrás.....1
- Um pouco melhor agora do que há um ano atrás.....2
- Quase a mesma de um ano atrás .....3
- Um pouco pior agora do que há um ano atrás .....4
- Muito pior agora do que há um ano atrás .....5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. <b>Atividades vigorosas</b> , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes.	1	2	3
b. <b>Atividades moderadas</b> , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d. Subir <b>vários</b> lances de escada	1	2	3
e. Subir <b>um lance</b> de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar <b>mais de um quilômetro</b>	1	2	3
h. Andar <b>vários quarteirões</b>	1	2	3
i. Andar <b>um</b> quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas quatro semanas**, você teve algum dos seguintes problemas como o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu <b>a quantidade de tempo</b> que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b. Realizou <b>menos tarefas</b> do que você gostaria ?	1	2
c. Esteve <b>limitado</b> no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve <b>dificuldade</b> de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5. Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu <b>a quantidade de tempo</b> que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou <b>menos tarefas</b> do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante **as últimas quatro semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

- De forma nenhuma .....1
- Ligeiramente .....2
- Moderadamente .....3
- Bastante .....4
- Extremamente .....5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas quatro semanas**?

(circule uma)

- Nenhuma .....1
- Muito leve .....2
- Leve .....3
- Moderada .....4
- Grave .....5

- Muito grave .....6

8. Durante as **últimas quatro semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto o dentro de casa)?

(circule uma)

- De maneira alguma .....1

- Um pouco .....2

- Moderadamente .....3

- Bastante .....4

- Extremamente .....5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas quatro semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às **últimas quatro semanas**.

(circule um número em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de forças?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6

h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas quatro semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes e outros)?

(circule uma)

- Todo o tempo .....1
- A maior parte do tempo .....2
- Alguma parte do tempo .....3
- Uma pequena parte do tempo .....4
- Nenhuma parte do tempo .....5

11. O quanto verdadeira ou falsa é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitiva mente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

## ANEXO 6

## Índice de KATZ

Funções	Avaliação	Valor	Funções	Avaliação	Valor
1- Tomar Banho (com esponja, imersão ou chuveiro)	1- Não recebe assistência (entra e sai da banheira ou ducha sozinho).		4- Deslocar-se	1- Entra e sai da cama sem assistência (pode utilizar bengala ou cadeira de rodas)	
	2- Recebe assistência na lavagem de parte do corpo (ex. pernas, costas, etc.)			2- Entra e sai da cama com assistência	
	3- Recebe assistência na lavagem de mais de uma parte do corpo (senão não tomaria banho)			3- Não sai da cama	
2- Vestir-se (tira roupas do armário e gavetas, incluindo roupas	1 - Tira a roupa e veste-se completamente sem assistência		5- Continência	1- Controla os esfínteres de micção ou defecção completamente sozinho	
	2 - Tira as roupas e veste-se sem			2- Tem “acidentes ocasionais”	

interiores, exteriores e acessórios: cinto suspensórios)	assistência exceto para calçar os sapatos 3- Recebe assistência para tirar as roupas ou para se vestir, ou fica em parte ou completamente despido			3- Recebe ajuda para manter o controle urinário ou da defecção; usa-se um cateter ou tem incontinência	
3- Higiene (ir ao banheiro ou urinar ou evacuar, limpar-se e arranjar o vestuário)	1- Vai ao banheiro, limpa-se e arranja-se sem assistência (pode usar bengala, cadeira de rodas, ou pode usar uma bacia e limpá-lo pela manhã) 2 – Recebe assistência para ir ao banheiro ou limpar-se, arranjar as roupas depois de urinar ou evacuar, ou usar uma bacia ou arrastadeira 3- Não vai ao banheiro		6 – Alimentar-se	1- Alimenta-se sozinho sem assistência 2- Alimenta-se sozinho, exceto no corte dos alimentos ou para pôr manteiga no pão 3- Recebe assistência para se alimentar ou é	

				alimentado por tubos ou líquidos intravenosos, parcial ou totalmente	
--	--	--	--	--	--

**Classificação:**

6 – Independente

7 a 10 - Parcialmente Dependente

11 -17 - Dependente

≥17 – Totalmente Dependente

## ANEXO 7

## LUPUS



**ASSOCIATION BETWEEN INFLAMMATION AND FRAILTY SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

Journal:	<i>Lupus</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Concise Report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Oliveira, Dilmerson; IMEPEN Foundation (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia), Medicine Souza, Viviane; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Mansur, Henrique; IMEPEN Foundation (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia), Medicine Paes, Santiago; IMEPEN Foundation (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia), Medicine Raposo, Nadia; Federal University of Juiz de Fora, Immunology Bastos, Marcus; IMEPEN Foundation (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia), Medicine; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Fernandes, Natalia; Federal University of Juiz de Fora, Medicine
Keyword:	Systemic Lupus Erythematosus, Musculoskeletal, Haematologic changes
Abstract:	<p>Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) patients show signs and symptoms that may be associated with frailty. The aim of this study was to assess the prevalence and risk factors associated with frailty syndrome in SLE patients and healthy controls. Patients and Methods: We performed a cross-sectional study, in which all patients attending the Rheumatology outpatient clinic of the Federal University of Juiz de Fora Hospital were considered eligible. We included patients who were aged over 18 years, presented SLE according to the guidelines established by the American College of Rheumatology, and who provided informed consent for participation. We excluded patients who showed osteomyoarticular signs, were pregnant, or had other vasculitis, acute or chronic infectious diseases. The control group comprised healthy individuals, matched by age, gender, and body mass index (BMI). SLE disease activity index (SLEDAI), socio-demographic, clinical, and laboratory variables were assessed. Frailty was determined according to the criteria proposed by Fried et al. Results: Thirty-three patients and 26 controls were evaluated. The prevalence of frailty was 21% in the patient group and 0% in the control group (OR= 15). A correlation between BMI and frailty, SLEDAI, corticosteroid dose and number of immunosuppressive drugs was found. Among clinical laboratory variables, association between frailty and serum haemoglobin, serum globulin, serum calcium, anti-nuclear factor (ANF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) and</p>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

	IL-6 was observed. Conclusion: Higher prevalence of frailty syndrome was detected among SLE patients as compared to controls. Frailty was mainly associated with inflammatory markers (ESR, US-CRP and IL-6).

SCHOLARONE™  
Manuscripts

For Peer Review

## Introduction

Over the past 50 years, the mortality associated with Systemic lupus erythematosus (SLE) has significantly decreased, resulting in higher patient survival rates and consequent increased morbidity due to complications related to sustained periods of inflammation and prolonged use of medicines. These complications include coronary artery disease, osteoporosis, and fractures<sup>1</sup>

A longitudinal study (*The Cardiovascular Health Study*) allowed an operational definition of frailty and defined it as a syndrome marked by loss of strength and reserves, in which a cycle of exacerbation of mutual decline in multiple systems results in energy deficit, sarcopenia, and reduced muscle strength and exercise tolerance.<sup>2</sup>

A review published in 2011 highlighted that SLE patients show lower cardiovascular, physical, and functional fitness, as well as muscle strength when compared to healthy individuals. Moreover, this study claimed that few investigations have been performed seeking non-pharmacological strategies to prevent and treat the fatigue of these patients.<sup>3</sup>

Regarding the association between inflammation and frailty syndrome, a recent review study on this subject showed an association between high levels of inflammatory markers and frailty syndrome, suggesting that inflammation might play an important direct or indirect role in the pathogenesis of this disease in the elderly.<sup>4</sup>

Our hypothesis is that patients diagnosed with SLE, a disease presenting signs and symptoms presumably associated with frailty syndrome, might suffer from this condition. Early diagnosis of frailty could enable timely interventions to improve the quality of life of these patients. The aim of this study was to assess the prevalence and risk factors associated with frailty syndrome in patients with SLE and healthy controls.

## Patients and Methods

We performed a cross-sectional study in which all patients attending the Rheumatology outpatient clinic of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora were considered eligible. We included patients who were aged over 18 years, who were diagnosed with SLE according to the guidelines established by the American College of Rheumatology,<sup>5</sup> and who had signed an informed consent form. We excluded patients who showed osteomyoarticular signs, were pregnant, or had other conditions such as diabetes mellitus, other vasculitis, acute infectious diseases, viral hepatitis B or C, and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). The control group comprised healthy individuals matched by age, gender, and body mass index (BMI).

Socio-demographic variables such as gender, age, race, marital status, education, income, clinical parameters (blood pressure [BP], BMI, and comorbidities, use of sunscreen, smoking, duration of disease, disease activity (SLE disease activity index [SLEDAI]),<sup>6</sup> and use of medications were examined. A complete haemogram was performed and the following laboratory variables were determined: erythrocyte sedimentation rate (ESR), ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP), anti-nuclear factor (ANF), anti-native DNA, C3, C4, hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-hepatitis C virus (HCV), anti-HIV, total calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone (PTH), creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides, total protein, albumin, globulin, vitamin D (1.25), and IL-6.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Frailty was assessed according to the criteria proposed by Fried et al.,<sup>2</sup> containing domains of muscular weakness assessed in terms of handgrip strength determined using a dynamometer, exhaustion assessed using CES-D questionnaires,<sup>7</sup> physical inactivity assessed by surveying the frequency at which individuals perform physical activity, and unintentional weight loss assessed by interview and analysis of the medical records of the patients.

### Statistical Analysis

Normality was assessed by Shapiro–Wilk test and results were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or percentages. The variables were compared between patient and control groups by using the Student's *t*-test or  $\chi^2$  test. To compare groups classified as frail, pre-frail, and not frail, analysis of variance (ANOVA) or  $\chi^2$  test was used. The association of clinical, laboratory, and frailty syndrome parameters was assessed using Pearson or Spearman correlation. The odds ratio for frailty was calculated between the groups by considering a confidence interval of 95% ( $p \leq 0.05$ ). All the analyses were performed using the statistical package SPSS version 15.0.

### Results

Of the total 126 SLE patients, 33 were evaluated in this study (Figure 1). The study included a total of 59 women (33 patients and 26 controls). Table 1 presents a comparison of socio-demographic, clinical, and laboratory variables between patients and controls. No difference between the patient and control groups was observed for age ( $p = 0.106$ ). However, a statistically significant difference was detected between the patient and control groups with respect to race ( $p = 0.001$ ) and education ( $p = 0.001$ ). The prevalence of frailty observed in the patient group was 21% (79% not frail), whereas there were no frail individuals in the control group ( $p = 0.006$ ).

With regards to comorbidities, only 6% (2) of the patients and none of the controls presented fibromyalgia.

Table 1 shows that there was no statistically significant difference in BMI between the groups ( $p = 0.078$ ). However, a significant difference between the patient and control groups was observed for systolic and diastolic blood pressure, lymphocyte count, ESR, IL-6, serum calcium, 25-(OH) vitamin D, HDL cholesterol, and triglycerides.

Frailty was assessed separately in the control and patient groups, and a difference between not frail, pre-frail, and frail patients was observed in the control group with respect to number of sunscreen applications and creatinine levels (Table 2). In the patient group, a difference in the BMI ( $p = 0.049$ ), percentage fat ( $p = 0.042$ ), percentage lean body mass ( $p = 0.031$ ), corticosteroid dose ( $p = 0.002$ ), SLEDAI ( $p = 0.041$ ), serum haemoglobin ( $p = 0.001$ ), haematocrit ( $p = 0.005$ ), ESR ( $p = 0.011$ ), CRP ( $p = 0.053$ ), serum calcium ( $p = 0.040$ ), total cholesterol ( $p = 0.023$ ), and IL-6 ( $p = 0.041$ ) was observed as compared to the control group.

Furthermore, in the patient group a correlation between BMI and frailty ( $p = 0.01$ ,  $r = -0.041$ ), SLEDAI ( $p = 0.01$ ,  $r = 0.44$ ), corticosteroid dose ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.56$ ), and number of immunosuppressive drugs ( $p = 0.03$ ,  $r = 0.37$ ) was detected. Regarding the laboratory variables, a correlation between frailty and serum haemoglobin ( $p = 0.001$ ,  $r = -0.56$ ), serum globulin ( $p = 0.04$ ,  $r = 0.35$ ), serum calcium ( $p = 0.06$ ,  $r = -0.036$ ), ANF ( $p = 0.08$ ,  $r = 0.30$ ), ESR ( $p = 0.005$ ,  $r = 0.47$ ), CRP ( $p = 0.03$ ,  $r = 0.37$ ), and IL-6 ( $p = 0.01$ ,  $r = 0.43$ ) was observed.

## Discussion

Higher prevalence of frailty syndrome was observed among SLE patients as compared to controls, and frailty was mainly associated with inflammatory markers (ESR, CRP, and IL-6).

Among the clinical variables investigated, high prevalence of frailty syndrome was observed in patients with lower BMI. A higher prevalence of this syndrome was also detected in patients treated with higher doses of corticosteroids. A study carried out by Moretto et al. published in 2012, as part of the FIBRA project,<sup>8</sup> evaluated 3075 elderly subjects in 6 Brazilian cities. After having analysed the data regarding gender, age, BMI, waist circumference, waist-hip ratio, and phenotypic components of frailty, this study showed that malnutrition and high abdominal fat correlated with frailty syndrome in the studied population.

In patients with high disease activity (SLEDAI), an increased level of inflammatory markers presents higher prevalence of frailty syndrome. Moreover, in our study these markers (ESR, CRP, and IL-6) positively correlated with the pathology of the syndrome. This result is in agreement with that of several investigations carried out in elderly patients and cited in a review by Li, Manwani, and Leng<sup>1</sup> as well as with the findings of a study carried out by Roy in 2011.<sup>9</sup> These authors showed that increased inflammation or sustained chronic conditions might play an important direct or indirect role (under the influence of other components of the physiological system) in the pathogenesis of frailty syndrome.

Another aspect that is worth mentioning is that no differences were observed in bone mass, as assessed by bone densitometry, between frail SLE patients and controls. Although serum calcium was lower in SLE patients, no clinical significance was found in this group. Reduced bone mass is associated with frailty syndrome as shown in a study performed in 2002.<sup>10</sup> Moreover, SLE patients showed reduced bone mass owing to the use of corticosteroids.<sup>11</sup>

As observed in our study, SLE and frailty syndrome patients presented reduced BMI and increased inflammation. Regarding body composition, it is known that frailty syndrome is associated with sarcopenia in elderly patients, as reported in the study by Fried et al.<sup>12</sup> Likewise, patients with SLE exhibit changes in body composition owing to the inflammation that leads to protein catabolism, and to the use of corticosteroids that increase fat mass.<sup>11</sup>

The cycle of increasing frailty proposed by Fried et al. in 2001, defines frailty as a syndrome of reduced resistance and reserves, in which a cycle of declining exacerbation in multiple systems results in an energy deficit, sarcopenia, reduced muscle strength and exercise tolerance. Reduced function of many systems is related to aging, such as neuroendocrine imbalance, immune dysfunction, and osteo-neuromuscular changes. According to this definition, exhaustion, weight loss, weak grip strength, slow walking speed, and low energy consumption would be common features identifying frailty syndrome.<sup>2</sup> Several pathological conditions such as chronic renal<sup>13</sup> and cardiovascular diseases<sup>14</sup> increase the prevalence of this syndrome, regardless of age. Similarly, this study shows that patients with SLE are more prone to developing frailty and have worse outcomes than those without SLE, even in the absence of other comorbidities.<sup>2</sup>

The cross-sectional design of this study prevents us from making causal inferences. However, in this group of patients, the results show associations that could be subjected to medical and non-medical intervention. We also emphasize that, to the best of our knowledge, this is the first study showing a correlation between frailty and SLE.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### References

1. SCHMAJUK, G.; YELIN, E.; CHAKRAVARTY, E.; NELSON, L. M.; PANOPOLIS, P.; YAZDANY, J. Osteoporosis Screening, Prevention, and Treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. **Arthritis Care & Research** 2010; v. 62, n. 7, p. 993-1001.
2. FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A. B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W. J.; BURKE, G.; MCBURNIE, M. A. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **The Journal of Gerontology: Medical Sciences** 2001; v. 56, n. 3, p. 146-56.
3. BALSAMO, S.; SANTOS-NETO, L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. **Autoimmun Reviews** 2011; v. 10, n. 9, p. 514-518.
4. LI, H.; MANWANI, B.; LENG, S. X. Frailty, Inflammation, and Immunity. **Aging and Disease** 2011; v. 2, n. 6, p. 466-473.
5. HOCHBERG M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2009; n.40, p.1725.
6. GLADMAN, D. D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol**, 2002; v. 29, no. 2, p. 288-91.
7. RADLOFF, L. S.; The CES-D Scale. A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. **Applied Psychological Measurement** 1977; vol. 1, no. 3, p. 385-401.
8. MORETTO, M.C.; ALVES, R. M. A.; NERI, A. L.; GUARIENTO, M. E. Relationship between nutritional status and frailty in the elderly Brazilians. **Rev Bras Clin Med.** 2012; v.10, n.4, p. 267-271.
9. ROY, C. N.; Anemia in Frailty. **Clin Geriatr Med.** 2011; vol. 27, n.1, p. 67-78.
10. REUBEN, D. B.; CHEH, A. I.; HARRIS T. B.; FERRUCCI, L.; ROWE, J. W.; TRACY, R. P.; SEEMAN, T. E. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. **J. Am. Geriatr. Soc.** 2002; v. 50, n. 4, p. 638-644.
11. MOK, C. C.; TO, C. H.; MA, K. M. Changes in body composition after glucocorticoid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus** 2008; v. 17, n. 11, p. 1018-1022.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

12. FRIED, L. P.; XUE, Q. L.; CAPPOLA, A. R.; FERRUCCI, L.; CHAVES, P.; VARADHAN, R.; GURALNIK, J. M.; LENG, S. X.; SEMBA, R. D.; WALSTON, J. D.; BLAUM, C. S.; ROCHE, K. B. Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated With Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2009; v. 64A, n. 10, p. 1049-1057.
13. MANSUR, H.N.; DAMASCENO, V.O.; BASTOS, M.G. Prevalence of frailty in patients in chronic kidney disease on conservative treatment and on dialysis. **J. Bras. Nefrol.** 2012; v.34, v.2, p. 209-214.
14. AFILALO, J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. **Curr Cardiovasc Risk Rep.** 2011; v.5, p. 467-472.

For Peer Review

**Table 1 – Socio-demographic, clinical, and laboratory characteristics of the general population, patients, and controls**

	General	Controls	Patients	p value
Age (years)	34.08 ± 9.1	31.92 ± 9.25	35.79 ± 8.76	0.106
Gender				
Female	59 (100%)	26 (100%)	33 (100%)	
Race				
Caucasian	39 (66.1%)	23 (88.46%)	16 (48.48%)	0.001
Not Caucasian	20 (33.9%)	3 (11.54%)	17 (51.52%)	
Marital status				
Single	29 (49.20%)	14 (53.85%)	15 (45.45%)	0.103
Married	25 (42.4%)	12 (46.15%)	13 (39.39%)	
Divorced	2 (3.4%)	0 (0%)	2 (6.06%)	
Widow	3 (5.1%)	0 (0%)	3 (9.09%)	
Income				
No income	11 (18.6%)	5 (19.23%)	6 (18.18%)	0.495
1 to 2 salaries	33 (55.9%)	9 (34.62%)	24 (72.73%)	
3 to 4 salaries	5 (8.5%)	3 (11.54%)	2 (6.06%)	
> 4 salaries	3 (5.1%)	2 (7.69%)	1 (3.03%)	
Not declared	7 (11.9%)	7 (26.92)	0 (0%)	
Education				
Illiterate	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (3.03%)	0.001
Primary education	14 (23.7%)	2 (7.69%)	12 (36.36%)	
Secondary education	22 (37.7%)	6 (23.08%)	16 (48.48%)	
Higher	22 (37.7%)	18 (69.23%)	4 (12.12%)	
Smoking				
No	53 (89.8%)	24 (92.31%)	29 (87.88%)	0.457
Yes	6 (10.2%)	2 (7.69%)	4 (12.12%)	
Frailty				
Not frail	7 (11.86%)	5 (19.23%)	2 (6.06%)	0.013
Pre-frail	45 (76.27%)	21 (80.77%)	24 (72.73%)	
Frail	7 (11.86%)	0 (0%)	7 (21.21%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 ± 5.6	26.6 ± 6.30	24 ± 4.40	0.078
SBP (mm.Hg)	122.5 ± 23.9	104.7 ± 10.2	132.7 ± 23.6	0.001
DBP (mm.Hg)	80 ± 8.2	72.6 ± 9.3	90 ± 14.7	0.001
Hemoglobin (g%)	13.0 ± 1.2	13.21 ± 0.6	12.94 ± 1.3	0.434
Leucocytes (/100) (mm <sup>3</sup> )	6973.2 ± 2930.9	6905.2 ± 17688.0	7012.4 ± 3480.7	0.884

## LUPUS

Page 8 of 9

1					
2					
3		1868.4		1677.6	
4	Lymphocytes (/100)(mm <sup>3</sup> )	±838.9	2199.6 ± 703.8	±891.3	0.033
5					
6		239,217.3 ±		242069.6 ± 73530.3	
7	Platelets (/1000)(mm <sup>3</sup> )	92,146.9	289000 ± 113865.9		0.077
8					
9	ESR (mm)	30.6 ± 25.7	16.7 ± 10.8	38.5 ± 28.5	0.001
10	CRP (mg/L)	6.8 ± 10.5	3.2 ± 3.2	8.9 ± 12.5	0.062
11	IL-6 (pg/mL)	4.4 ± 2	0.9 ± 0.7	7.3 ± 7.3	0.021
12	Calcium (mg/dL)	9.7 ± 0.8	10.0 ± 0.9	9.5 ± 0.7	0.037
13	Phosphorus (mg/dL)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.5	0.767
14	24hour calcium (mg/24h)	106 ± 67.3	100.0 ± 61.2	109.6 ± 71.0	0.304
15	25-(OH)vitamin D (ng/mL)	40.6 ± 7.5	45.7 ± 5.4	37.8 ± 7.1	0.001
16	PTH (pg/mL)	38.6 ± 71.1	45.1 ± 17.7	66.3 ± 87.9	0.641
17					
18	Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.3	0.116
19	Glucose (mg/dL)	77.8 ± 9.5	78.5 ± 6.6	77.4 ± 11.0	0.68
20	Total protein (g/dL)	7.2 ± 0.6	7.0 ± 0.4	7.3 ± 0.6	0.064
21	Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.44	0.831
22	Globulin (g/dL)	3.3 ± 0.7	3.1 ± 0.6	3.4 ± 0.6	0.104

\*refers to the comparison between patients and controls.

BMI- body mass index; SBP- systolic blood pressure; DBP- diastolic blood pressure; ESR- erythrocyte sedimentation rate; CRP- C-reactive protein; IL-6- interleukin-6; PTH- parathyroid hormone.

**Table 2 – Comparison of frailty and socio-demographic, clinical, and laboratory data between groups**

	Controls				Patients			
	Notfrail (mean ± SD)	Pre-frail (mean ± SD)	Frail (mean ± SD)	p value	Notfrail (mean ± SD)	Pre-frail (mean ± SD)	Frail (mean ± SD)	p value
Age (years)	30.20 ± 10.64	32.33 ± 9.14	-	0.653	41.50 ± 9.19	36.79 ± 8.33	30.71 ± 9.16	0.175
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.79 ± 2.76	24.55 ± 4.64	-	0.218	30.38 ± 7.27	27.76 ± 6.24	21.70 ± 3.61	0.049
SBP (mm Hg)	112.00 ± 13.03	102.14 ± 8.01	-	0.061	120.00 ± 14.14	137.08 ± 23.30	121.42 ± 24.10	0.229
DBP (mm Hg)	74.00 ± 5.47	72.14 ± 10.50	-	0.714	90.00 ± 0.00	92.91 ± 15.73	80.00 ± 8.16	0.126
Duration time (months)	-	-	-	-	126.00 ± 127.27	87.29 ± 67.72	56.57 ± 34.44	0.362
DSP (yes/no)	-	-	-	0.439	3/00 ± 0.00	2/91 ± 1.38	3/14 ± 0.89	0.918
Corticosteroid dose (mg prednisone)	-	-	-	-	5/00 ± 0.00	15/83 ± 11.19	35/71 ± 19.88	0.002
No of immunosuppressive drugs	-	-	-	-	0/00 ± 0.00	1/16 ± 1.34	2/57 ± 2.87	0.104
SLEDAI	-	-	-	-	3/00 ± 4.24	9/21 ± 6.16	14/42 ± 5.15	0.041
Hemoglobin (g/dL)	13.22 ± 0.50	13.20 ± 0.73	-	0.972	13.90 ± 1.55	13.31 ± 0.77	11.38 ± 1.96	0.001
Leukocytes (/100 (mm <sup>3</sup> ))	6700.00 ± 1874.83	6978.57 ± 1795.79	-	0.772	4700.00 ± 1555.63	7783.33 ± 3447.70	5080.00 ± 3146.74	0.113
Lymphocytes (/100 (mm <sup>3</sup> ))	2507.40 ± 1048.30	2089.78 ± 546.32	-	0.267	1474.00 ± 48.08	1838.66 ± 951.27	1115.42 ± 504.25	0.144
Platelets (/1000 (mm <sup>3</sup> ))	255400.00 ± 40543.80	301000.00 ± 1.29	-	0.458	195500.00 ± 9192.38	245679.16 ± 78904.57	243000.00 ± 73550.39	0.664
ESR (mm)	15.40 ± 5.54	17.28 ± 12.31	-	0.748	24.00 ± 24.04	31.70 ± 20.27	66.00 ± 39.31	0.011
CRP (mg/L)	1.32 ± 1.28	3.99 ± 3.41	-	0.110	5.70 ± 7.21	6.25 ± 4.40	18.99 ± 24.72	0.053
Calcium (mg/dL)	9.88 ± 0.97	10.15 ± 0.91	-	0.386	9.15 ± 0.07	9.77 ± 0.63	9.07 ± 0.77	0.040
Phosphorus (mg/dL)	3.78 ± 0.21	3.81 ± 0.42	-	0.908	3.10 ± 0.70	3.88 ± 0.48	3.95 ± 0.78	0.167
PTH (pg/mL)	40.56 ± 17.35	46.77 ± 18.24	-	0.518	51.55 ± 4.17	71.34 ± 102.84	53.65 ± 17.59	0.877

## LUPUS

Page 10 of 9

1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								

\*p refers to the comparison between not frail, pre-frail, and frail groups.