



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL:

Uma revisão sistemática de literatura.

ANDRÉ LUIS VIEIRA SAMPAIO

Salvador (Bahia)

FICHA CATALOGRÁFICA (inserir na parte inferior da folha II: esta linha, e seguinte, bem como retângulo)

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Número de Cutter Sampaio, Andre Luis Vieira,
Vitamina D e Lupus Eritematoso Sistemico Juvenil: uma revisão sistemática. (Salvador, Bahia): ALV, Sampaio, 2018.

Número de páginas iniciais numeradas com algarismos romanos + número de páginas numeradas com algarismos arábicos, seguido de p.): (ESPAÇO) il. (se o trabalho tem ilustrações, fotos, e ou desenhos)

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Teresa Robazzi

Palavras chaves: 1. hipovitaminose. 2. Vitamina d. 3. Lupus Eritematoso Juvenil. Robazzi, Teresa. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU:



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



ANDRE LUIS VIEIRA SAMPAIO

RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL:
Uma revisão sistemática de literatura.

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Profa. Dra. Tereza Cristina Martins Vicente Robazzi
(Orientadora)

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Isabella Lima
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
(Avaliador I)

Profª Dra Isabel Guimaraes
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
(Avaliador II)

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

PÁGINA DO FRONTISPÍCIO USO (OPCIONAL; e COM exclusão da expressão **PÁGINA DO FRONTISPÍCIO**) – habitualmente inserida no canto INFERIOR direito.

DEDICATÓRIA USO (OPCIONAL e COM exclusão da palavra dedicatória);
habitualmente inserida no canto INFERIOR direito.

EQUIPE

- Andre Luis Vieira Sampaio, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: alvsampaio@hotmail.com;
- Teresa Robazzi, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- Agradeço a professor aorientadora Dra. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi por ter me acolhido, guiado e prestado sua paciência durante a construção desse projeto;
- Agradeço às professoras Selma Lopes e Nayara Argollo pelas disponibilidade e colaboração;
- Agradeço às professores Isabella Lima e Isabel Guimaraes substantiva na revisão do presente estudo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	5
	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	21
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

QUADROS

Quadro 1. Processo de Seleção dos Artigos

Quadro 2. Estudos incluídos no trabalho, destacando o autor, título e ano de publicação

Quadro 3. Distribuição de 6 artigos selecionados segundo autoria, metodologia diferente de revisão sistemática e resultados

TABELAS

Tabela 1. Palavras-chave utilizadas na seleção dos artigos

Tabela 2. Avaliação dos estudos usando escala de Jadad

Tabela 3. Valores de referência da vitamina D

FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da síntese e metabolismo da vitamina D

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Processo de seleção dos artigos (PRISMA)

I. RESUMO

RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica, de envolvimento multissistêmico e etiologia ainda pouco conhecida, que parece haver a interação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos para o desenvolvimento da doença. A vitamina D, conceitualmente, trata-se de um pré-hormônio, mas sua deficiência pode estar associada a uma maior incidência de doenças autoimunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico juvenil.

Objetivo principal: Avaliar a relação entre os níveis de vitamina D e o índice de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura, com busca nas bases de dados Lilacs, Medline e Scielo. Serão incluídos estudos originais publicados entre 2010 e 2018. **Resultados:** Foram identificados, inicialmente, através das bases de dados eletrônicas 196 estudos. Destes, seis artigos foram incluídos. Desses estudos, quatro são observacionais transversais e dois tratam-se de estudos de intervencionais. Os resultados dos dois estudos de intervenção mostraram que a suplementação de vitamina D aumenta os níveis séricos de vitamina. Os quatro estudos observacionais mostraram diferença significativa entre níveis de concentração de 25 (OH) entre pacientes com Lupus Eritematoso Sistemico e Lupus Eritematoso Sistemico Juvenil. **Conclusão:** Os estudos revisados foram heterogêneos em diversos aspectos, entre eles a amostras, ostamanhos amostrais, a avaliação da atividade da doença, o método da dosagem de vitamina D, os pontos de corte para classificação de deficiência/insuficiência de vitamina D e a neutralização de possíveis variáveis confundidoras. Mostrando que a suplementação melhora níveis séricos da vitamina D, mas não apontam forte associação entre deficiência de vitamina D e atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Assim, o melhor esquema de suplementação ainda não pode ser determinado. Mais estudos são necessários, incluindo análises longitudinais e intervencionistas, a fim de que se possa estabelecer uma relação causal entre deficiência de vitamina D e doenças autoimunes como o Lúpus eritematoso sistêmico Juvenil.

Palavras chaves: 1. Vitamina D; 2. Lúpus Eritematoso Sistemico; 3. Lúpus Eritematoso Sistemico Juvenil; 4. Hipovitaminose D

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease, with a multisystemic involvement and etiology not yet well known, that there seems to be interaction of genetic, hormonal, environmental and immunological factors for the development of the disease. Vitamin D is conceptually a prehormone, but its deficiency may be associated with a higher incidence of autoimmune diseases, including Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. **Main objective:** To analyze scientific articles that discuss the relation of vitamin D, emphasizing its immunomodulatory role, with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. **Methodology:** This is a systematic review of literature, with a search in the Lilacs, Medline and Scielo databases. Original studies published between 2010 and 2018 will be included. **Results:** 196 studies were initially identified through the electronic databases. Of these, six articles were included. Of these studies, four are cross-sectional observational and two are interventional studies. The results of the two intervention studies showed that vitamin D supplementation increases serum vitamin levels. The four observational studies showed a significant difference between levels of 25 (OH) concentration among patients with Systemic Lupus Erythematosus and Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. **Conclusions:** The reviewed studies were heterogeneous in several aspects, including samples, sample sizes, disease activity evaluation, vitamin D dosing method, cut-off points for vitamin D deficiency / insufficiency classification, and neutralization of possible confounding variables. The results suggest that supplementation improves serum vitamin D levels, but does not point to a strong association between vitamin D deficiency and SLE activity. Thus, the best scheme of supplementation can not yet be determined. More studies are needed, including longitudinal and interventional analyzes, in order to establish a causal relationship between vitamin D deficiency and autoimmune diseases such as Juvenile Systemic Lupus Erythematosus.

Keywords: Vitamin D; 2. Systemic Lupus Erythematosus; 3. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus; 4. Hypovitaminosis D

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a relação entre os níveis de vitamina D e o índice de atividade do Lupus Eritematoso Sistemico Juvenil

SECUNDÁRIOS:

1. Descrever os níveis séricos de vitamina D nos pacientes com Lupus Eritematoso Sistemico Juvenil
2. Avaliar o impacto da reposição de vitamina D nos pacientes com Lupus Eritematoso Sistemico Juvenil

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, pois se apresenta pela produção de vários autoanticorpos devido a uma disfunção do sistema imune, acometendo vários órgãos e sistemas. Sua etiologia ainda é pouco conhecida, mas de acordo com os estudos já realizados parece haver relação com fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos(1). Em sua grande maioria, esta doença é diagnosticada na fase adulta, no entanto, cerca de 15% a 20% dos casos são diagnosticados em crianças e adolescentes e tem sua apresentação e manifestações mais graves.(2)

A incidência anual dessa doença nos Estados Unidos da América ocorre entre 0,4 e 0,6/100.000 crianças e adolescentes, com predominância do sexo feminino. Pacientes com LESJ tem maior chance de complicações da doença comparado com adultos(2,3). A razão do fenótipo mais grave da doença, ainda não é explicada. Muitos fatores são considerados no comportamento e exacerbação da doença, com a suscetibilidade genética, a influência hormonal, alterações do sistema imunológico e exposição ambiental (2,3)

Dentre estes fatores, esta presente o que tem sido considerada atualmente como epidêmica, a deficiência da Vitamina D, que pode ser um fator ambiental responsável pelo desencadeamento do LESJ(4). A função clássica da vitamina D é a regulação da homeostase óssea, entretanto, há evidências de que ela apresenta efeitos pluripotentes em vários órgãos e sistemas, destacando-se, neste contexto, seu papel sobre o sistema imunológico(5,6).

Em relação ao sistema imune, a vitamina D potencializa a imunidade inata e suprime a imunidade adaptativa; afeta indiretamente a polarização dos linfócitos T, e leva a um desvio da resposta imune no que se trata de tolerância(7). A presença de receptores de vitamina D em células envolvidas na resposta imune e a descoberta de que células dendríticas que expressam receptores de vitamina D, dão evidências de sua ação imunomoduladora. Seu papel sobre as células B consiste em inibir a secreção de anticorpos e a produção de autoanticorpos(8).

Como consequência disto, a deficiência de vitamina D, tem sido particularmente associada com doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide, diabetes mellitus e lúpus eritematoso sistêmico. Estudos apontam uma base imunológica para associação de baixos níveis de vitamina D e o aparecimento da LESJ (9). Além disso, pacientes com LES que apresenta baixos níveis de vitamina D tem níveis mais elevados de anticorpo anti-DNA dupla fita e piores índices de atividade da doença (10)

Com o interesse nos estudos a cerca da vitamina D e de suas ações no organismo, a descoberta de seu receptor e a importância na homeostase sistêmica, a comunidade científica vem evidenciando nas últimas décadas o impacto dos distúrbios no sistema hormonal. A existência do

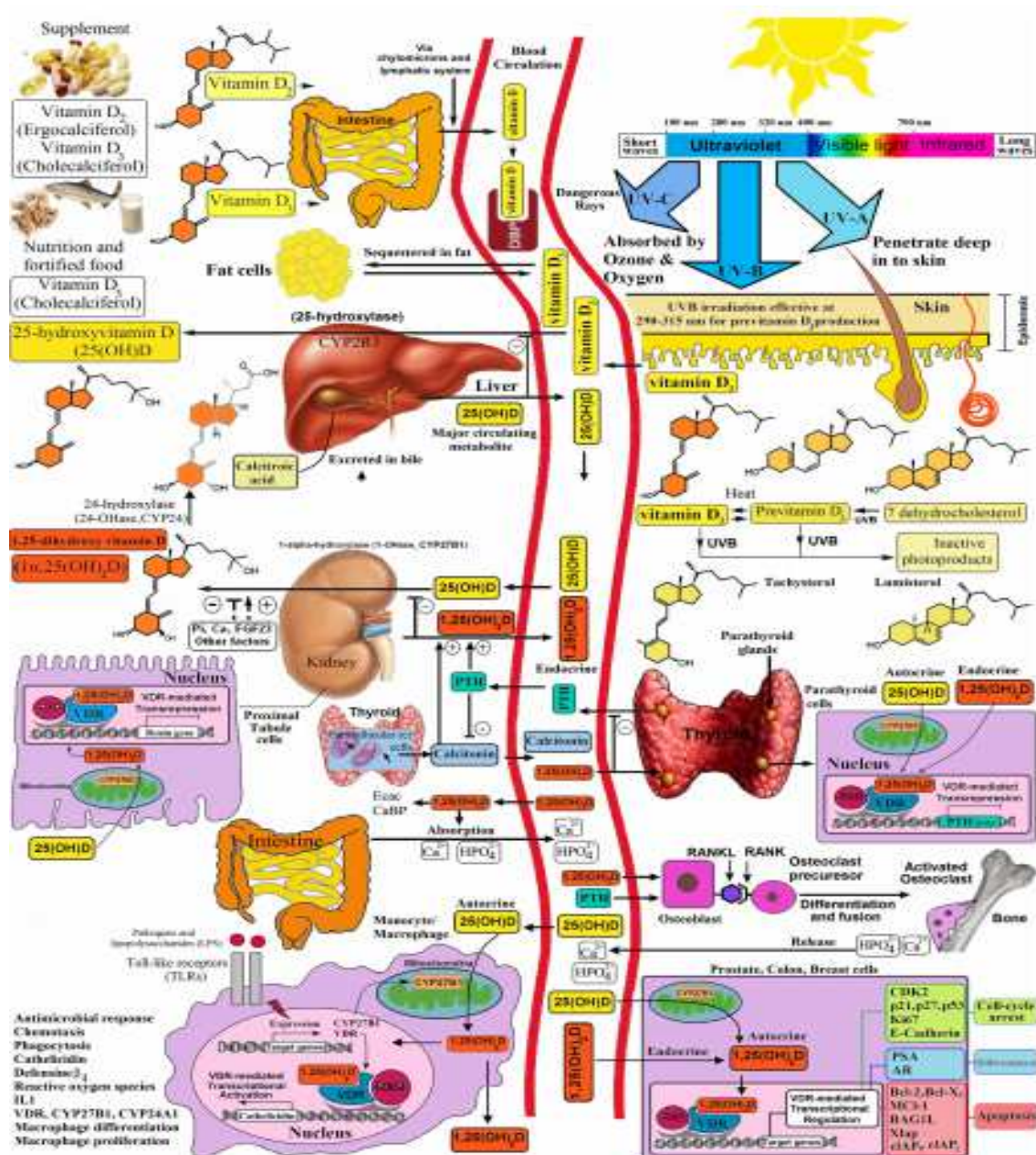
receptor de vitamina d (VDR) em vários tecidos e a função de transformar 25-hidroxitamina D, no metabolito ativo, levaram a redescoberta dessa molécula na influencia sobre doenças autoimunes, metabolismo ósseo, neoplasias, doenças infecciosas e cardiovasculares.(10)

Segundo Guyton (11), a vitamina D é um composto derivado de esteroide que apresenta fundamental ação endócrina no metabolismo do cálcio, estimulando a absorção intestinal deste íon e facilitando mineralização óssea. A vitamina D pode ser absorvida pela dieta e através da exposição solar. A principal fonte de vitamina D é a produção endógena decorrente da luz ultravioleta que converte o 7-deidrocolesterol endógeno em pré-vitamina D na pele. Com a exposição prolongada, sofre isomerização em vitamina D conhecido como colecalciferol, entra na corrente sanguínea e chega ao fígado transportada pela proteína ligante da vitamina D. A porção adquirida a partir da dieta é absorvida no intestino delgado e também transportada para o fígado por meio da proteína ligante da vitamina D. (12)

Ao alcançarem o fígado, as vitaminas D2 e D3 sofrem hidroxilação no carbono 25, mediada por uma enzima microsomal da superfamília do citocromo P450 (CYP450) denominada CYP2R1, dando origem a 25-hidroxitamina D ou calcidiol (25(OH) D3 e 25(OH) D2.). Nos túbulos proximais do rim, há posterior conversão em 1,25-diidroxicolecalciferol, sob influência de retroalimentação positiva pelo cálcio ou fósforo sérico e paratormônio (PTH). Ocorrendo então a conversão do do calciferol D3 em calcitriol, forma ativa, através da enzima 1 α -hidroxilase (CYP27B1). O calcitriol é liberado na circulação e ligado a uma proteína, a VDBP (vitamin D binding protein) entra nos tecidos e recruta diferentes proteínas transcricionais moduladoras que alteram positiva ou negativamente a expressão gênica.(12)

A figura 1, abaixo, mostra como ocorre a síntese e metabolismo da vitamina D no organismo. (23)

Fig. 1. Representação esquemática da síntese e metabolismo da vitamina D



FONTE: Saggese (2015)

Apesar de não existir ainda um consenso sobre a concentração ideal de 25-hidroxivitamina D para homeostase das funções no organismo, a maioria dos especialistas concorda que o nível de vitamina D deva ser mantido em uma faixa que não leve ao aumento dos níveis de Paratormônio (PTH). Tendo a elevação do PTH como marcador biológico que indica baixos níveis fisiológicos de vitamina D, sendo então, a deficiência considerada como concentração sérica inferior a 32 ng/dl. Atribuindo assim, um nível entre 21 a 29ng/ml, classificado como insuficiência relativa de vitamina D, e níveis de 30ng ou mais classificados como suficiência de vitamina D. Por meio dessas definições, foi estimado que 1 bilhão de pessoas no mundo tem deficiência ou insuficiência de vitamina D.(13)

Por outro lado, estudos apontam que níveis séricos de 25- hidroxicolecalciferol considerados como normais, podem não constituir concentrações suficientes para manutenção da saúde óssea e muscular, podendo estar associado ao maior risco de doenças não osteomusculares, como neoplasias ou doenças inflamatórias e cardiovasculares. Novos estudos, têm caracterizado ações da vitamina D no sistema imunológico através de uma ação moduladora, pela evidência de quantidades significativas de receptores de Vitamina D em linfócitos T, com apresentação de mecanismos de supressão de desordens auto-ímmunes pela redução na capacidade das células T de produzirem interleucina 2 e aumento no percentual de células capazes de produzirem interleucina 13 ou interleucina 6. (12,13)

É de conhecimento geral que a fonte principal de absorção da vitamina D é a exposição à luz solar, no entanto a maioria dos consensos propõe suplementação oral de vitamina D em caso de deficiência ou insuficiência. A dose mais recomendada é 200 UI (5 µg) ao dia, mas em estudos mais recentes propõe-se doses maiores 400 UI (10 µg), 600 UI (15 µg) ou até 1000UI por dia se necessário, principalmente em populações com fatores de risco bem definidos. (21)

A falta de consenso sobre como realizar a suplementação, leva a se encontrar na literatura, estudos que preconizam que a reposição de vitamina D mensais, trimestrais, semestrais ou até anuais, em doses maiores, também por via oral. Estas doses, poderiam ser 50.000 UI (1250 µg), duas vezes por semana, por cinco semanas, ou ainda, 100.000 UI (1250 µg), a cada 4 meses; mas outros estudos orientam doses diferentes (12,21).

Dentro deste contexto, considerando recentes estudos nos quais se avalia resposta à suplementação de Vitamina D nos pacientes com LES. Sabendo-se que os doentes com LES têm baixos níveis de vitamina D e são significativamente inferiores aos da população saudável, bem como apresentam múltiplos fatores de risco para deficiência ou insuficiência de vitamina D, sendo de maior gravidade em crianças e adolescentes. Realizou-se a presente revisão sistemática para tentar averiguar a relação entre os níveis de vitamina D e o índice de atividade do Lupus Eritematoso Sistêmico Juvenil.

IV. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática. As fontes de informação utilizadas para a revisão de literatura foram as bases de dados Lilacs (Bireme) (www.bireme.br), Scielo(www.scielo.org) e Medline (<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>) a fim de identificar se há pontos de convergência e divergência entre os autores selecionados para pesquisa.

As palavras-chave em inglês foram selecionadas no *Medical Subject Headings* (MeSH). A busca foi realizada em maio de 2018. A tabela 1 mostra as palavras-chave em português e seus equivalentes na língua inglesa.

Tabela 1. Palavras-chave utilizadas na seleção dos artigos:

Palavras-chave	<i>Keywords</i>
Vitamina D	<i>Vitamin D</i>
Lupus Eritematoso Sistemico	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
Lupus Eritematoso Sistemico Juvenil	<i>Systemic Lupus Erythematosus Juvenile</i>
Hipovitaminose D	<i>Hypovitaminosis D</i>

Na base de dados da LILACS, as palavras-chave, termos análogos e os termos muito utilizados na língua portuguesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando o operador booleano “AND” da seguinte forma: Vitamina D, Lúpus Eritematoso Sistêmico; Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e Hipovitaminose D.

No Scielo, as palavras-chave, termos análogos e os respectivos termos em língua portuguesa, fazendo uso do operador booleano “AND”, foram: Vitamina D, Lúpus Eritematoso Sistêmico; Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e Hipovitaminose D.

No Medline (Bireme) as palavras-chave, termos equivalentes na língua portuguesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando o operador booleano “AND” do seguinte modo: Vitamina D, Lúpus Eritematoso Sistêmico; Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil e Hipovitaminose D.

Critérios de Inclusão

Foram selecionados nesta revisão sistemática estudos que analisaram a relação da Vitamina D e Lupus Eritematoso Sistêmico Juvenil. Por meio de artigos originais, estudos observacionais e ensaio clínico randomizados, placebo-controlados, realizados em indivíduos saudáveis, independentemente do gênero e etnia, que tenha sido manuscritos em inglês, português e espanhol no período de publicação de 08 anos (2010 a 2018).

Critérios de Exclusão

Foram excluídos desta revisão sistemática os artigos que não tratavam especificamente ou diretamente da relação vitamina D e Lúpus Eritematoso Sistêmico. Bem como outros estudos tais como relatos de casos, artigos de revisão e estudos que envolvam testes com animais.

Métodos de análise

A princípio, averiguou-se a existência de artigos duplicados nas bases de dados utilizadas na pesquisa, excluindo aqueles que se apresentavam duplicados. A seguir, foram lidos todos os artigos para identificação de título e resumos compatíveis com os critérios definidos pela pesquisa, com o intuito de selecionar os possíveis artigos pertinentes com os critérios de inclusão no estudo, a fim de que estes fossem incluídos em definitivo neste trabalho de revisão sistemática.

Considerações éticas, bioéticas e deontológicas

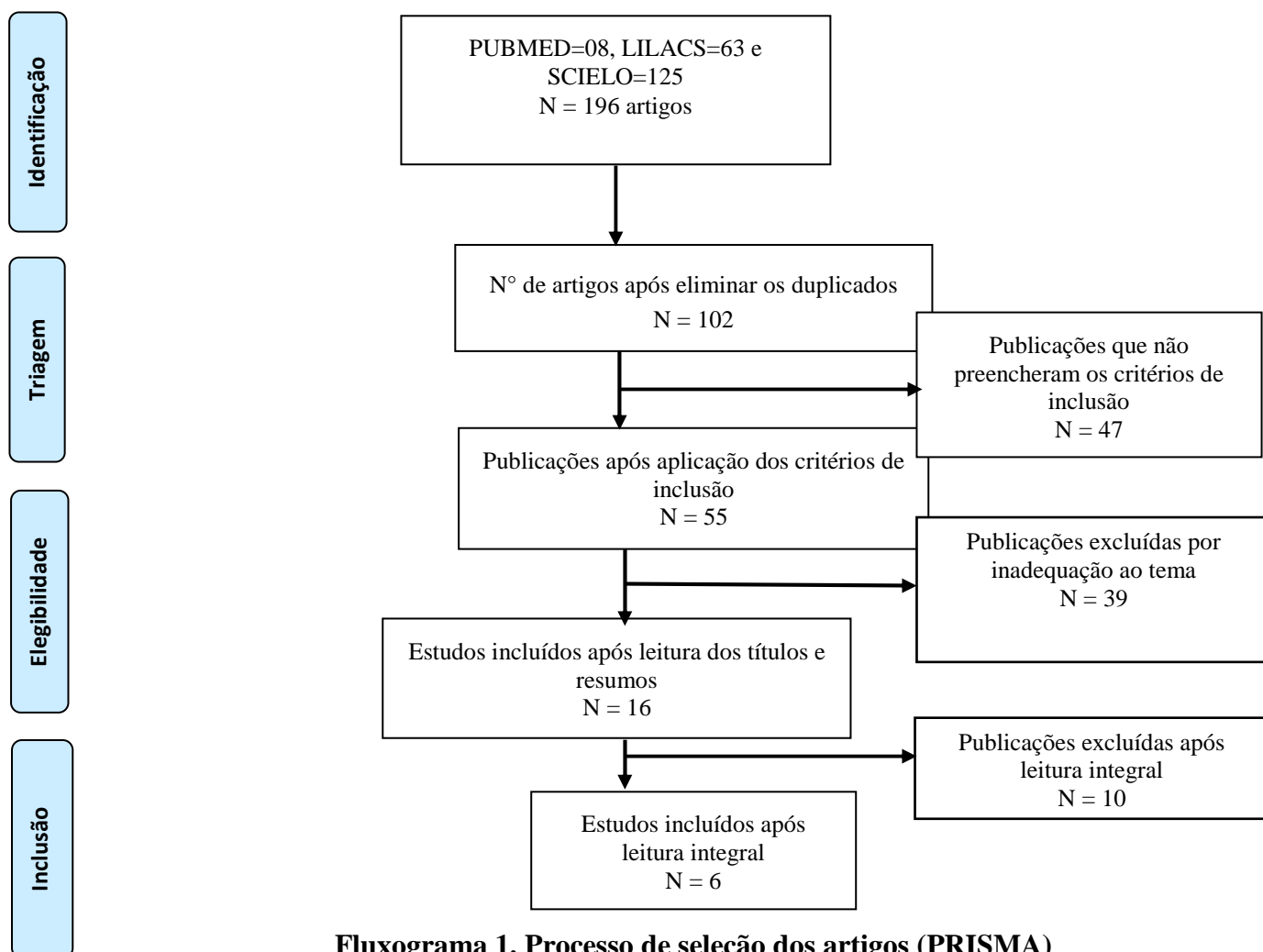
Por não se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, e apenas apresentar uma revisão sistemática sobre a Judicialização da Saúde no acesso a medicamentos no Brasil, técnica consagrada na literatura científica, o presente projeto de monografia dispensa submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

V. RESULTADOS

De início, através das bases de dados mencionadas, foram identificados 196 estudos, sendo 125 estudos no LILACS, 08 estudos no PUBMED, 63 estudos no SCIELO. Em seguida, foi realizada leitura de título e do resumo de todas as produções encontradas, sendo selecionados 16 trabalhos para a leitura integral.

Foram excluídos 178 estudos por serem publicações idênticas nas diferentes bases de dados ou por serem estudos que não atenderam aos objetivos dessa revisão sistemática. Tais publicações eram compostas de ensaio clínico com outra intervenção, outro tipo de estudo, tema discrepante, bem como artigos duplicados.

Fluxograma 1, com seus respectivos motivos para serem excluídos.



Foram incluídos seis artigos originais para análise secundária de dados. O quadro 1 mostra um fluxograma que representa esse processo de seleção dos trabalhos

Quadro 1- Processo de Seleção dos Artigos

BASE DE DADOS	ARTIGOS ENCONTRADOS	ARTIGOS SELECIONADOS
Lilacs	125	3
Scielo	63	2
Pubmed	08	1

A leitura dos resumos dos trabalhos selecionados na primeira triagem foi realizada para que fosse definido se estes preenchiam os critérios de inclusão para esta pesquisa. Foram incluídos neste estudo 6 trabalhos. O quadro 2 indica os trabalhos incluídos no estudo, destacando o autor e ano de publicação.

Quadro 2. – Estudos incluídos no trabalho, destacando o autor, título e ano de publicação

AUTOR	TÍTULO	ANO
Souza, et al.	Associação de hipovitaminose D com Lúpus Eritematoso Sistêmico e inflamação	2014
Schneider, L. et al	Níveis de vitamina D e perfil de citocinas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	2014
Kamen et al	Um estudo piloto para determinar se a reposição de vitamina D melhora a função endotelial em pacientes com lúpus	2015
Rosiles et al.	Determinação das concentrações séricas de 25 (OH) D em crianças com lúpus eritematoso sistêmico e artrite juvenil idiopático.	2015
Lima et al	Suplementação de Vitamina D em Adolescentes e Jovens Adultos com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil para Melhoria na Atividade de Doença e Escores de Fadiga: Um Ensaio Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo	2016
Carrasco et al	Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes mexicanos com Lúpus eritematoso sistêmico: prevalência e relação com a atividade da doença	2017

Dentre os artigos selecionados, dois artigos possuem como ano de publicação 2014, dois com ano de publicação 2015, um publicado no ano de 2016 e um publicado no ano de 2017.

O quadro 3, a seguir apresenta os artigos caracterizados quanto a sua metodologia, abrangendo os resultados dos artigos revisados, incluindo autores, ano de publicação, localização geográfica, tamanho da amostra do estudo, dose, variáveis avaliadas e principais desfechos. Observou-se que os estudos foram realizados em diferentes países. .

Quadro 3. Distribuição de 6 artigos selecionados segundo autoria, metodologia diferente de revisão sistemática e resultados

AUTORES ANO PAÍS	AMOSTRA	METODOLOGIA	VARIÁVEIS AVALIADAS	RESULTADOS
Souza et al 2014. Brasil	N= 45	Estudo observacional transversal,	Níveis de 25 (Oh)D Atividade da doença Proteína C reativa Hematúria Sedimentoscoipa urinaria	Prevalência de insuficiência de 25(OH)D foi de 55% nos pacientes lúpicos e 8% no grupo controle. Os pacientes com insuficiência de 25(OH)D apresentaram níveis mais elevados de IL-6 e maior prevalência de hematúria ao EAS. Não houve correlação entre vitamina D, nefrite lúpica e atividade da doença
Schneider, L. et al 2014 Brasil	N= 172	Estudo observacional transversal	Níveis de 25 (OH) D Atividade da doença	Mediana de atividade da doença de 2 e cronicidade de 0. O nível médio de vitamina D foi de 25,4 ng/ml, 34% apresentavam deficiência de vitamina D 66% níveis normais. Nenhuma associação e correlação entre vitamina D e Lupus
Kamen et al	N= 16	Estudo	Níveis de 25 (OH) D.	Tendência de aumentos na

2015 Estados Unidos		intervencional por 16 semanas. Aleatorização: 1: 1. (Controle: 400 UI de vitamina D3 / dia; Tratamento: 5000 UI / dia).	Função endotelial: dilatação mediada por fluxo (FMD) antes e depois da suplementação de vitamina D3.	<p>função endotelial em indivíduos tratados com 5000 UI / dia em comparação com controles ($p < 0,05$).</p> <p>Indivíduos com aumento da FMD tiveram maiores alterações nos níveis de 25 (OH) D.</p> <p>Metade da população atingiram níveis de 25 (OH) D de ≥ 32 ng / mL, enquanto que nenhum deles continuou com níveis baixos de 25 (OH) D.</p> <p>Sugere papel potencial para a vitamina D na disfunção endotelial relacionada ao LES.</p>
Rosiles et al. 2015 Mexico	N = 153	Estudo observacional transversal	<p>Níveis de 25 (OH)D.</p> <p>Uso de bloqueador solar e exposição solar</p> <p>Atividade da doença</p>	<p>Diferença significativa nas concentrações de 25 (OH) D entre pacientes com LES e controles saudáveis ($p < 0,05$). 29,7% dos pacientes com LES, 35,1% com AIJ e 31,6% dos indivíduos saudáveis atendidos com níveis deficientes de vitamina D neste estudo.</p> <p>1/3 das crianças estudadas nos três grupos apresentou deficiências de vitamina D. Sendo o grupo mais grave composto por crianças com LES.</p> <p>Não se observa diferença significativa entre os níveis de vitamina D, exposição solar e uso de bloqueador.</p> <p>Existe associação entre níveis de vitamina D e atividade da doença.</p>

Lima et al 2016 Brasil	N = 40	Estudo Intervencional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 24 semanas.	Níveis de 25 (OH) D. Atividade da doença. Fadiga.	<p>Nível médio final de 25 (OH) D foi maior no grupo LES-juvenil com suplementação comparado ao grupo placebo; Diminuição significativa na atividade da doença foi observada no grupo juvenil LES-VitD em comparação com o grupo placebo.</p> <p>Melhoria da fadiga, observando redução da fadiga no escore de vida social, no grupo LES-VitD em comparação com o grupo placebo (P = 0,008). A suplementação de colecalciferol por 24 semanas foi eficaz em diminuir a atividade da doença e melhorar a fadiga em pacientes com LES em início juvenil</p>
Carrasco et al 2017 Mexico	N= 137	Estudo observacional, transversal e prospectivo.	Atividade da doença Níveis de 25 (OH) D	<p>Mediana da atividade da doença de foi de 2.</p> <p>Insuficiência e deficiência de vitamina D em 122 (89,0%) e 4 (2,9%) pacientes, respectivamente.</p> <p>Ao comparar os níveis de vitamina D entre pacientes com e sem atividade não houve diferenças estatisticamente significantes.</p> <p>Nenhuma associação entre os níveis de vitamina D com a atividade da doença.</p>

A vitamina D foi dosada em todos os participantes, porém vale ressaltar que houve uma diferença nas técnicas de quantificação e os valores definidores de deficiência de vitamina D entre os estudos.

Carrasco et al, Lima et al, Schneider, L. et al e Kamem et al utilizaram o mesmo método de quantificação do 25 (OH) D, onde as amostras de soro foram processadas sob a técnica de imunoensaio de quimioluminescência (“*LIAISON analyzer* - DiaSorin Inc., Stillwater, MN”). Enquanto os outros dois estudos, Rosiles et al e Souza et al, utilizaram a cromatografia líquida de alto rendimento/espectrometria de massa em Tandem.

No que diz respeito à determinação de 25(OH) D, os estudos usaram pontos de corte diferentes, verificados na tabela 3, refletindo as diferentes médias de 25OHD encontradas em suas amostras.

Tabela 3. Valores de referência da vitamina D

AUTOR/ANO/PAÍS	VALOR DE CORTE PARA VITAMINA D
SOUZA, ET AL.	30 ng/mL (suficiência) e < 30 ng/mL (insuficiência).
SCHNEIDER, L. ET AL	≥ 20 ng/mL (normal) e < 20 ng/mL (deficiência).
KAMEN ET AL	Normal (20 – 40 ng/mL), insuficiente (15 a 20 ng/mL), deficiente (10 a 15 ng/mL) e gravemente deficiente (< 10 ng/mL).
ROSILES ET AL.	≥ 30 ng/mL (normal), < 30 ng/mL (insuficiência) e ≤ 20 ng/mL (deficiência).
LIMA ET AL	≥ 30 ng/mL (suficiência), 21 a 29 ng/mL (insuficiência) e ≤ 20 ng/mL (deficiência).
CARRASCO ET AL	≥ 30 ng/mL (suficiência), < 30 ng/mL (insuficiência) e ≤ 10 ng/mL (deficiência).

Os resultados dos dois estudos de intervenção mostraram que a suplementação de vitamina D aumentou os níveis séricos de vitamina. Os quatro estudos observacionais mostraram diferença significativa entre níveis de concentração de 25 (OH) entre pacientes com Lupus Eritematoso Sistemico e Lupus Eritematoso Sistemico juvenil e grupo controle. Assim como níveis de marcadores inflamatórios, fadiga e função endotelial. No entanto, a maioria dos estudos não observaram relação direta entre vitamina d e atividade da doença.

VI. DISCUSSÃO

No campo da pesquisa científica, observa-se através dessa revisão sistemática, que o Brasil, não dispõe de números exatos, mas estimativas indicam que existem cerca de 65.000 pessoas com lúpus, sendo a maioria mulheres. Acredita-se assim que uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tenha a doença. Ao analisar o DATASUS, pode-se notar que a mortalidade por Lúpus (considerando somente o CID M32) no Brasil está aumentando com o passar dos anos. No ano 2000 o número de mortes foi de 599 pessoas, em 2005 foi de 692 casos, em 2010 passou para 854 e em 2015 para 897 mortes, o que significa, em média 2,4 mortes por LES por dia (IBGE, 2017).

Nos últimos anos, novos fármacos e tratamentos alternativos têm sido testados, alguns têm se mostrado promissores para a terapêutica de algumas formas de LES, contudo se faz necessário mais estudos para que possam ser incorporados nos protocolos de atendimento e se tornarem opção elementar, principalmente em pessoas com LES com risco de vida, como é o caso do Lúpus eritematoso sistêmico juvenil. As condutas médicas adotadas, são baseadas em protocolos estabelecidos e validados pela comunidade científica, visando, por meio de classificações e recomendações de tratamentos, o alcance maior de beneficência e menor maleficência no cuidado.

A incidência do Lúpus no Brasil é baixa e em função disso, no relatório da CONITEC “Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras,” publicado em Maio de 2015, ele foi classificado como doença rara no país com Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) estabelecido em 2013 para o seu tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Ministério da Saúde, 2015).

Apesar das doenças incluídas nesse protocolo terem baixa prevalência na população, a soma delas constitui cerca de 5.000 diferentes síndromes, o que torna suas elucidações e definições de diretrizes mais difíceis. Se encaixando nesse perfil, está o Lúpus eritematoso sistêmico juvenil, que vem sendo objeto para elaboração de políticas e protocolos que orientem e informem tanto a rede de profissionais quanto a população afetada.

O diagnóstico do LESJ baseia-se no preenchimento de quatro dos onze critérios do *American College of Rheumatology*, com uma sensibilidade e especificidade superior a 95%. Sendo eles: eritema malar; úlceras de mucosa; fotossensibilidade; lesão cutânea discóide, artrite não erosiva, nefrite: proteinúria > 0,5g/dia e/ou cilindrúria, sistema nervoso: convulsões e/ou psicose, serosite: pleurite e/ou pericardite, alterações hematológicas: anemia hemolítica e/ou leucopenia.

Um novo protocolo diagnóstico (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC criteria*), mas que ainda não está sendo amplamente usado, inclui 11 critérios clínicos e seis imunológicos. O paciente deve preencher pelo menos quatro critérios, desde que seja, pelo menos, um clínico e um imunológico, ou o paciente deve apresentar uma biópsia que comprove a nefrite lúpica na presença de anticorpos antinúcleo (ANA) ou anticorpos anti-dsDNA. (21)

O protocolo utilizado no Brasil para o manejo terapêutico do lúpus eritematoso sistêmico atualmente considera a suplementação de vitamina D para todos os pacientes, com doses de 800 a 4.000 UI/dia, como terapia adjuvante na nefrite lúpica. O papel da Vitamina D em diversos outros órgãos, e não somente no metabolismo mineral e ósseo, devido a presença de um receptor nuclear de Vitamina D em muitos tecidos humanos, corrobora com a sua definição de um verdadeiro hormônio. (21)

Em virtude desses fatos, pesquisas têm confirmado, a Hipovitaminose D, no curso de certas condições clínicas, atentando para a necessidade de suplementação, como no caso do Lupus eritematoso sistêmico juvenil. Os esforços em estabelecer critérios para a conduta terapêutica de reposição são limitados pela falta de critérios diagnósticos específicos de Hipovitaminose D e pela

presença de fatores que influenciam na produção endógena desta substância como exposição solar, uso de protetores, distúrbios metabólicos, pigmentação da pele.

No Lúpus Eritematoso Sistêmico, os indivíduos evitam exposição ao sol em decorrência da fotossensibilidade e das lesões cutâneas presentes na doença. O que leva a produção de vitamina D reduzida nesta parcela da população, sendo observado uma pior expressão no Lupus eritematoso sistêmico juvenil. Se fazendo necessário a verificação dos níveis de vitamina D e eventual suplementação é imprescindível.

Estas evidências são norteadoras de novas pesquisas na busca de associações entre as concentrações plasmáticas de Vitamina D e diversos tipos de doenças. Mas, a dose e a forma com a qual é realizada a suplementação divergem bastante nas pesquisas, não havendo até o momento, bem estabelecida, dosagem sérica do nível de vitamina D após o período de suplementação ou sua classificação em termos de suficiência, insuficiência e deficiência, dificultando a conduta de terapia suplementar.

Kamen et al., randomizaram seus participantes 1: 1 para receber uma de duas doses via oral diárias de vitamina D3. O grupo 1 (controle) recebeu 400 UI de vitamina D3 diariamente e o grupo 2 (tratamento) recebeu 5000 UI. Dessa forma, houve melhora da função endotelial nos pacientes suplementados quando comparados aos controles, com tendência significativa de aumento da FMD (dilatação medida pelo fluxo). Aqueles que tiveram um aumento na febre aftosa apresentaram alterações significativamente maiores nos níveis de 25 (OH) D, ou seja, observou-se que quanto maior o nível de vitamina D, maior a DMF ($p < 0,05$).

Lima et al., 11 mediram os níveis séricos de 25 (OH) D, avaliaram a atividade da doença e a fadiga por um período de 24 semanas em pacientes com LES em início juvenil, que foram randomizados (1: 1) para receber colecalciferol oral, 50.000 UI / semana ou placebo. Após a intervenção, observou-se que a suplementação com colecalciferol foi eficaz na redução da atividade da doença e melhora da fadiga em pacientes com LES juvenil. A atividade da doença foi avaliada pelo SLEDAI. Os escores de fadiga, incluindo fadiga de baixa intensidade, fadiga durante o exercício e fadiga no esforço médio, foram significativamente menores nos pacientes suplementados com vitamina D ($p < 0,05$).

Carrasco et al., caracterizaram o perfil demográfico, clínicos e de tratamento dos pacientes, incluindo idade, com média de 45,9 a 11,6 anos, e tempo de diagnóstico da doença com média de 3.4 a 7.7 anos. A maioria dos participantes apresentavam fotossensibilidade (67%), uso de fotoproteção (52,6%) e faziam suplementação oral com vit D (77,3%). Tendo a prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D e possíveis fatores associados, com valor médio de 25 (OH) D sendo de 19,7 ng / ml. A prevalência de baixo vit D (<30 ng / ml) foi de 89,0% (122 pacientes) e de deficiência (<10 ng / ml) foi de 2,9% (4 pacientes), no entanto 91,9% (126 pacientes) apresentavam baixos níveis de Vit D.

Não foi observada associação de baixos níveis de vit D e variáveis de clínicas como fotossensibilidade, uso de fotoproteção e a suplementação oral de vit D. Bem como não houve associação entre os níveis de vitamina D com a atividade da doença. Igualmente a Schneider et al e Souza et al que também não observaram associação entre níveis de vitami D e atividade da doença, apesar de cada um dos 3 estudos terem abordado valores de corte para vitamina D específicos.

No entanto, no estudo observacional de Rosiles et al, com crianças e adolescentes menores de 18 anos, foi encontrada associação entre níveis de vitami D e atividade da doença. O estudo considerou valores de corte para vitamina D, ≥ 30 ng/mL como normal, < 30 ng/mL como insuficiente e ≤ 20 ng/mL como deficiente. Encontrando diferença significativa nas concentrações de 25 (OH) D entre

pacientes com LES juvenil e crianças saudáveis, mas não foi encontrada diferença significativa entre os níveis de vitamina D, exposição solar e uso de bloqueador.

Por fim, vale a pena ressaltar que, nos estudos analisados nessa revisão, existe discordância nas doses, no tempo de suplementação usados e tempo da doença. As pesquisas foram feitas em populações e países diferentes, o que pode ter contribuído para as divergências dos resultados identificados. Em vista disso, uma revisão sistemática com metanálise e força de evidencia elevadas, criando diretrizes e doses de suplementação adequadas, traria um poder maior às informações aqui citadas.

Logo, mais estudos incluindo análises longitudinais e intervencionistas são necessários a fim de que se possa estabelecer uma relação causal entre deficiência de vitamina D e doenças auto-imunes como o Lúpus eritematoso sistêmico Juvenil. Fazendo-se necessário a realização de mais estudos para que se possa melhor elucidar a influência e padronização da utilização da Vitamina D, além da avaliação dos níveis séricos do hormônio atingidos após suplementação

VII. CONCLUSÃO

Os estudos revisados foram heterogêneos em diversos aspectos, entre eles a amostras, os tamanhos amostrais, a avaliação da atividade da doença, o método da dosagem de vitamina D, os pontos de corte para classificação de deficiência/insuficiência de vitamina D e a neutralização de possíveis variáveis confundidoras. As conclusões baseadas nos estudos transversais não encontraram associação significativa entre deficiência de vitamina D e a atividade do Lúpus eritematoso sistêmico, onde apenas um estudo evidenciou essa associação da vitamina D e atividade da doença em crianças.

Os ensaios clínicos mostraram que a suplementação com vitamina D, melhorou os níveis séricos da vitamina D, os sintomas da doença e suas complicações, com melhoria significativa nos níveis de marcadores inflamatórios, fadiga e função endotelial. Contudo não foram descritos riscos clínicos e efeitos adversos desta terapêutica.

Concluindo, os níveis séricos de vitamina D nos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico ainda não são bem estabelecidos e os estudos adotam diferentes pontos de corte. Logo, se faz necessário uma padronização entre normalidade, insuficiência e deficiência, para se definir dosagem ideal de suplementação e se há necessidade de monitoramento dos níveis séricos, especialmente naqueles com Lúpus eritematoso Sistêmico Juvenil.

X REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza, Viviane Angelina de et al. Associação de hipovitaminose D com Lúpus Eritematoso Sistêmico e inflamação. *J Bras Nefrol*, [s.l.], v. 36, n. 4, p.430-436, 2014.
2. Silva CA, Aikawa. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immu* 2016;12:301-13.
3. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:907-10.
4. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32830a991b>
5. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. PMID: 17634462 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>
7. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:404- 12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0855>
8. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;11:84-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.08.003>
9. Antico A, Tampoia M , Tozzoli R. Can supplementantation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune disease? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(2): 127-36
10. Hamza RT. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity. *Med Sci Monit*. 2011; 17(2):711-8.
11. Guyton & Hall. Livro: Tratado de Fisiologia Médica 11ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006, 983-985.
12. Silva B, Camargos B, Fujii, Dias E, Soares M. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(3):482-488.
13. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19 [cited 2017 Nov 18];357(3):266–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462>

14. Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte AL. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(1):67-80
15. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res* 2010 Aug; 62(8):1160–1165
16. Schneider, L. et al. Níveis de vitamina D e perfil de citocinas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Dissertação Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, UFRGS. Porto Alegre. 2014.
17. Amital H, et al. As concentrações séricas de 25-OH vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) estão inversamente relacionadas à atividade da doença: é hora de suplementar rotineiramente os pacientes com LES com vitamina D? *Anais das Doenças Reumáticas* 2010; 69: 1155-1157.
18. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M., Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, Collins CE, Gilkeson GS, Diamond B, Hardin JA. O impacto da vitamina D na função das células dendríticas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *PLoS One*. 16 de fevereiro de 2010; 5 (2): e9193
19. K S Yap, M Northcott, A B-Y Hoi, EF Morand, M Nikpour. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med*. 2015; 2(1): e000064.
20. V.H. Rosiles et al. Determinação das concentrações séricas de 25 (OH) D em crianças com lúpus eritematoso sistêmico e artrite juvenil idiopático. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(2):99---105
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 2 de março de 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/L--pus-Eritematoso-Sist--mico.pdf>
22. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Projeção da população do Brasil: 2000-2060. Disponível em: . Acesso em: 5 maio 2018
23. Saggese et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement *Eur J Pediatr* (2015) 174:565–576
24. Lima et al. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care & Research*, Vol. 68,

No. 1, January 2016, pp 91–98. DOI 10.1002/acr.22621. VC 2016, American College of Rheumatology

25. Carrasco et al. Insuficiencia y deficiencia de vitamina D en pacientes mexicanas con lupus eritematoso sistémico: prevalencia y relación con actividad de la enfermedad. *Reumatol Clin.* 2017;13(2):97–101