



Status de vitamina D em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico: estudo observacional retrospectivo

Vitamin D status in individuals with systemic lupus erythematosus: retrospective
observational study

Estado de la vitamina D en sujetos con lupus eritematoso sistémico: estudio
observacional retrospectivo

Josânia da Silva Lima¹, Ana Carla Miranda de Oliveira¹, Ana Clara Antunes Bastos¹, Bianca Rodrigues de Oliveira¹, Camila Bisconsin Castro Costa¹, Laís Rivelli Silva¹, Maria Fernanda Lima Pereira¹, Melina Maia Couto¹, Livia Bitencourt dos Reis², Danielle Cristina Zimmermann Franco¹.

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal a partir de dados coletados entre janeiro e agosto de 2019, por meio de prontuários de pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de LES, idade de 18 a 80 anos e dosagem sérica de calcidiol (25(OH)D). Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, teste t, ANOVA e qui-quadrado ($p < 0,005$). O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** Houve predomínio do sexo feminino 96,43% na amostra, com idade média de 48 ± 13 anos. Apenas 32% dos pacientes apresentaram valores de 25(OH)D adequado. A concentração média de 25(OH)D foi de 26,06 ng/dL. **Conclusão:** Foi constatado alta prevalência de níveis inadequados de vitamina D sérica tanto em pacientes com LES, quanto na população saudável. Tal fato é relevante devido a existência de recomendação específica para valor de vitamina D entre 30 e 60 ng/mL em pacientes com LES, superior ao da população em geral, e pela peculiaridade que eles têm de não poderem se expor aos raios solares.

Palavras-chave: Autoimunidade, Colecalciferol, Deficiência de Vitamina D, Comorbidade.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of hypovitaminosis D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** Cross-sectional study realized from data collected between January and August 2019, through medical records of patients of both sexes, diagnosed with SLE and aged between 18 and 80 years and serum calcidiol (25(OH)D) dosage. Data were analyzed using descriptive statistics, t-test, ANOVA and chi-square ($p < 0.005$). The study was approved by the Research Ethics Committee. **Results:** There was a predominance of females 96.43% in our sample with a mean age of 48 ± 13 years. Only 32% of patients had adequate 25(OH)D values; The average concentration of 25(OH)D was 26.06 ng/dL. **Conclusion:** A high

¹ Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Juiz de Fora - MG.

² Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Niterói - RJ.

prevalence of inadequate levels of serum vitamin D was found both in patients with SLE and in the healthy population. This fact is relevant due to the existence of a specific recommendation for a higher value of vitamin D for patients with SLE, higher than that of the general population, and due to the peculiarity, that they have of not being able to expose themselves to sunlight.

Keywords: Autoimmunity, Cholecalciferol, Vitamin D Deficiency, Comorbidity.

RESUMEN

Objetivo: Objetivo: determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). **Métodos:** Este es un estudio transversal de los datos recopilados entre enero y agosto de 2019, a través de registros médicos de pacientes de ambos sexos, diagnosticados con LES, de 18 a 80 años y dosis sérica de calcidiol (25 (OH) D). Los datos se analizaron a través de estadísticas descriptivas, prueba T, ANOVA y Quiquadrado ($P < 0.005$). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación. **Resultados:** Hubo un predominio de las mujeres 96.43% en la muestra, con una edad promedio de 48 ± 13 años. Solo el 32% de los pacientes tenían valores apropiados de 25 (OH) D. La concentración promedio de 25 (OH) D fue de 26.06 ng/dL. **Conclusión:** Se ha encontrado una alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en suero en LES y pacientes con población sana. Este hecho es relevante debido a la existencia de una recomendación específica para el valor de la vitamina D entre 30 y 60 ng/ml en pacientes con LES, superior a la de la población general, y la peculiaridad que no deben poder exponerse a los rayos de sol.

Palabras clave: Autoinmunidad, Colecalciferol, Déficit de vitamina D, Comorbilidad.

INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune (DUPUIS ML, et al., 2012; ADEL Y, et al., 2022), caracterizada por períodos de exacerbação e remissão das manifestações clínicas (SOUZA RR, et al., 2021; MENEZES AM, et al., 2021; TEIXEIRA TM e COSTA CL, 2012). A doença causa morbimortalidade significativa, principalmente em mulheres com idade de 15 a 44 anos (FRAGOSO TS, et al., 2012; COAN FB e BITENCOURT RM, 2019; SOUZA RR, et al., 2021), na qual se verifica maior prevalência, evidenciando uma proporção de 10:1 em relação aos homens (MENDES MM, et al., 2018; SOUBHIA BC, et al., 2014; ZANETTE VC, et al., 2014). Atualmente, investiga-se a interação entre estrogênios e vitamina D, apoiando o papel sinérgico desses hormônios no viés sexual das doenças autoimunes (DUPUIS ML, et al., 2012).

Estudos epidemiológicos sobre LES no Brasil, além de serem escassos (VILAR MJP, et al., 2003), demonstraram acentuadas diferenças nas taxas de incidência de acordo a região do país (SCHENEIDER L, 2014; NAKASHIMA CA, et al., 2011). Dados sobre a taxa de incidência no Brasil variam de 2,6 a 8,7 casos para cada 100.000 habitantes/ano (VILAR MJP, et al., 2003; NAKASHIMA CA, et al., 2011; MOSCONI JE, et al., 2020). Essas diferenças encontradas podem ser explicadas pela alta incidência dos raios ultravioleta, ligado a posição geográfica e a composição étnica, visto que o LES é mais incidente em população de origem negra (SCHENEIDER L, 2014).

A apresentação clínica varia de erupções cutâneas mínimas até complicações fatais que afetam o rim, coração e cérebro (ADEL Y, et al., 2022). Em 23% dos pacientes com LES, as lesões cutâneas são as primeiras manifestações clínicas. Estudos indicaram que essas lesões cutâneas acometem 76% dos pacientes, sendo que menos de 5% são lesões bolhosas (BARBOSA WS, et al., 2011). Sua etiologia não é totalmente esclarecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, genéticos, imunológicos e ambientais para o surgimento da doença (TEIXEIRA TM e COSTA CL, 2012; FRAGOSO TS, et al., 2012).

A incidência solar é fator ambiental que desencadeia a exacerbação das lesões de pele nos portadores de LES (ADEL Y, et al., 2022; FRAGOSO TS, et al., 2012; BARBOSA WS, et al., 2011). A insuficiência de

vitamina D tem sido encontrada de forma frequente nesses pacientes, pois a menor exposição ao sol e recomendação do uso de protetor solar, diminui a produção cutânea de vitamina D (FRAGOSO TS, et al., 2012; MISKOVIC R, et al., 2015).

Ademais, o uso crônico de corticosteroides, como terapia medicamentosa e o comprometimento renal grave, que pode acometer pacientes com nefrite lúpica, altera o metabolismo da vitamina D (FRAGOSO TS, et al., 2012; MISKOVIC R, et al., 2015). De acordo com o Ministério da Saúde (2013), no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico, a suplementação de vitamina D é considerada para todos os pacientes com LES.

A vitamina D (VD) é um hormônio esteroide, derivada do 7-deidrocolesterol (7-DHC) através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas. O termo vitamina D, engloba várias moléculas das quais as principais são ergocalciferol (vitamina D₂), colecalciferol (vitamina D₃) e calcitriol que é sua forma ativa (MAGRO R, et al., 2021; SILVA DC, et al., 2021). O metabólito intermediário dosado no sangue é a 25(OH)D, conhecida como calcidiol. Este por sua vez, é convertido nos rins pela enzima 1 α hidroxilase em sua forma ativa 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D), denominada calcitriol (DUPUIS ML, et al., 2021).

De um modo geral, a vitamina D é conhecida pelo seu papel de regulação da homeostase do cálcio e metabolismo ósseo (ADEL Y, et al., 2022). Entretanto, estudos têm demonstrado outros efeitos, como a modulação do sistema imunológico a processos inflamatórios (ADEL Y, et al., 2022; MAGRO R, et al., 2021).

Grande parte da vitamina D produzida pelo organismo humano vem pela absorção direta dos raios solares, ao passo que fontes alimentares também fornecem, porém em menor escala na forma de ergocalciferol (D₂) e colecalciferol (D₃) (DUPUIS ML, et al., 2021; ADEL Y, et al., 2022). A vitamina D₂ é encontrada principalmente em plantas ou produtos vegetais, enquanto a vitamina D₃ é adquirida através de alimentos de origem animal (ADEL Y, et al., 2022).

A relação bilateral entre vitamina D e LES mostra que baixos níveis de vitamina D resultam do LES, devido a característica da doença de fotossensibilidade, que leva ao uso de protetor solar e a não exposição ao sol, diminuindo a síntese de vitamina D (SILVA DC, et al., 2020; LIMA GL, 2015).

Algumas complicações do LES, portanto, podem ser consequência dessa deficiência devido ao desequilíbrio da produção de citocinas, podendo explicar sua relação com a atividade da doença (SILVA DC, et al., 2020; LIMA GL, 2015; HASSANALILOU T, et al., 2018; MENEZES ML, et al., 2021; FERREIRA CES, et al., 2017). Por outro lado, considerando aqueles que ainda não desenvolveram a doença, há evidências de que essa deficiência pode estar associada a um maior risco de desenvolver lúpus e a uma piora dos sintomas da doença (SILVA DC, et al., 2020; LIMA GL, 2015).

A prevalência de insuficiência de vitamina D é alta em pacientes com LES mesmo com recomendação de suplementação pelas diretrizes terapêuticas. O objetivo do estudo foi determinar a prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D e sua associação com variáveis clínicas em pacientes com LES.

MÉTODOS

Tratou-se de estudo do tipo transversal. Os dados foram coletados através das informações dos prontuários de usuários de um hospital público situado no município de Niterói, Rio de Janeiro, obtidos no período de 02/01/2019 a 01/08/2019. Através de esgotamento foram selecionados os dados de um total de 247 usuários, sendo 112 diagnosticado com Lúpus, formando o “grupo pacientes” e 135 saudáveis, sem qualquer diagnóstico de doença, para a formação do “grupo controle”. Foram incluídos no estudo pacientes com o diagnóstico de LES e indivíduos sem nenhuma doença, ambos com idade de 18 a 80 anos e dosagem sérica de calcidiol (25(OH)D). Diagnóstico suspeito ou em investigação para LES foi considerado critério de exclusão no estudo.

Foi utilizada como referência os valores de vitamina D [25(OH)D], disponibilizados no Consenso das sociedades médicas brasileiras: deficiência < 20,0ng/mL; insuficiência para valores entre 20 e 30ng/mL e normal valores de 30 a 60ng/mL, para aqueles considerados grupo de risco e deficiência < 10,0ng/mL;

insuficiência valores entre 10 e 20ng/mL e normal, valores de 20 a 60ng/mL, para indivíduos sem riscos valores entre 60 a 100 ng/mL foram considerados acima do ideal e > 100 ng/mL como Hipervitaminose para ambos os grupos (FERREIRA CES, et al., 2017).

A análise e armazenamento dos dados foram realizados por meio do software Microsoft Excel e Jupyter Notebook. Os resultados foram demonstrados por meio de tabelas e gráficos. Os dados foram analisados a partir de estatística descritiva (frequência absoluta e relativa) e variáveis numéricas expressas em média, desvio padrão. As diferenças entre os grupos foram estimadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney após a verificação da normalidade das distribuições e teste qui-quadrado.

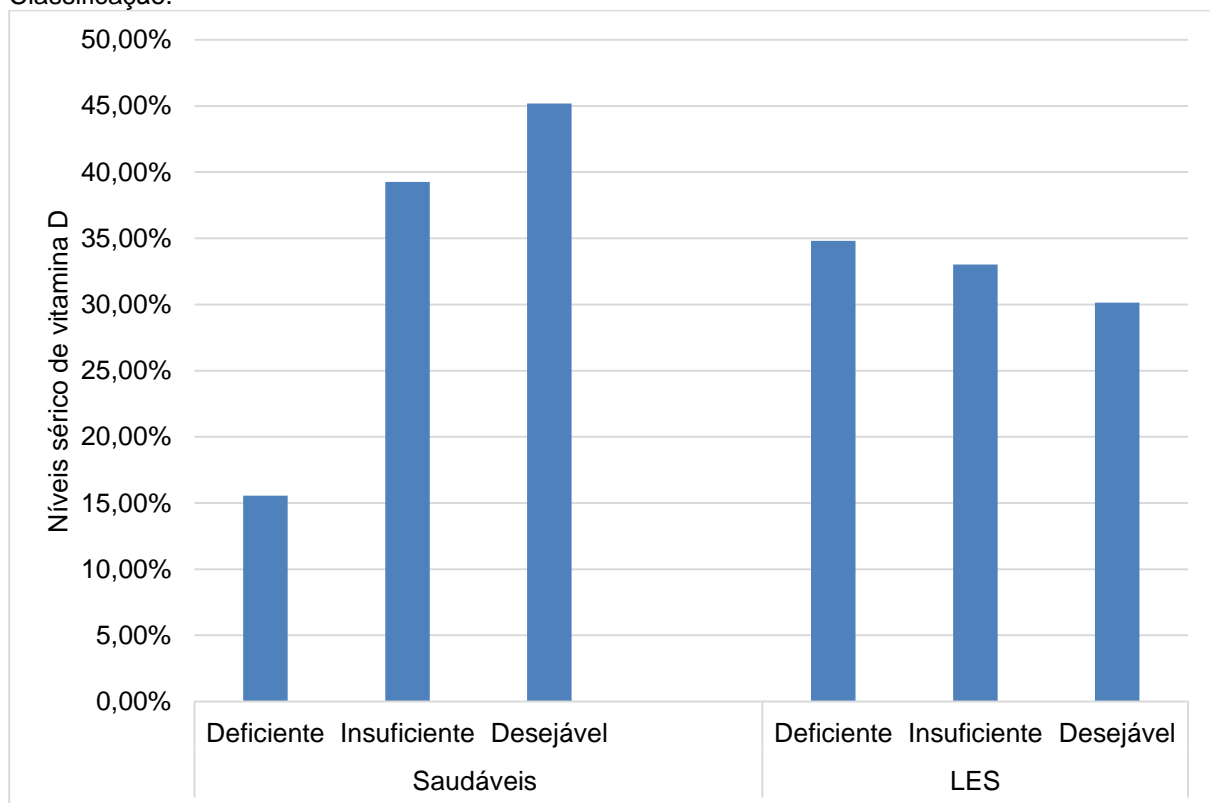
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Barbacena - MG com parecer número 3.560.715, de acordo com os ditames éticos de respeito ao sigilo e à autonomia do paciente. Não houve conflito de interesses neste trabalho.

RESULTADOS

Na amostra estudada composta por 112 pacientes com LES, 4 (3,57%) eram homens e 108 (96,43%) eram mulheres. A média da idade e dos níveis séricos de vitamina D foram respectivamente, 48 ± 13 anos e $26 \pm 11,7$ ng/dL. Em 36 (32%) pacientes os valores eram normais; em 37 (33%) eram insuficientes; e em 39 (35%) eram deficientes.

No grupo controle, composto por 135 amostras, 20 eram homens e 115 mulheres, com idade média de 49 ± 14 anos. A concentração média de 25(OH)D foi de $21,75 \pm 8,9$ ng/dL. Em 45% dos indivíduos os valores encontrados estavam dentro da faixa normal, enquanto 54,8% tinham níveis séricos inadequados. A comparação dos níveis séricos de vitamina D entre os pacientes com LES e controles pode ser vista no **gráfico 1**.

Gráfico 1 - Média do nível sérico de Vitamina D dos pacientes saudáveis e com LES de acordo com o Classificação.



Fonte: Lima JS, et al., 2023.

Com relação as comorbidades associadas, 79,4% dos pacientes apresentaram apenas o diagnóstico de LES e 20,6% receberam outro diagnóstico associado. A **tabela 1** destaca as comorbidades registradas nos prontuários. Dentre elas, destaca-se, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), demonstrada em 5,3% da população analisada, assim como, artrite reumatoide (3,57%), diabetes melitos (2,67%), osteoporose (2,67%), nefrite, sífilis e anemia (0,89 % cada uma), as quais constituem fatores diretos de influência prognóstico.

Tabela 1 - Perfil clínico dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico quanto a presença de comorbidades.

Comorbidade	Frequência absoluta	Frequência relativa
LES	89	79,46%
LES+HAS	7	6,25
LES+AR	4	3,57
LES+Outros	3	2,68
LES+DM	1	0,89
LES+HAS+DLP+Osteoporose	1	0,89
LES+Nefrite	1	0,89
LES+HAS+DLP	1	0,89
LES+HAS+DM	1	0,89
LES+HAS+Osteoporose	1	0,89
LES+VDRL Reativo	1	0,89
LES+Anemia	1	0,89
LES+HAS+DLP+DCR	1	0,89

Legenda: LES (lúpus eritematoso sistêmico), HAS (hipertensão arterial sistêmica), AR (artrite reumatóide), DM (diabetes melitos), DLP (dislipidemia), DCR (doença renal crônica).

Fonte: Lima JS, et al., 2023.

A concentração de 25(OH)D foi menor no paciente com nefrite em comparação aos níveis de pacientes que apresentavam outro tipo de comorbidade. Os níveis séricos de vitamina D (média \pm desvio padrão) de acordo com as variáveis estudadas foram apresentados na **tabela 2**.

Tabela 2 - Comparação entre os níveis séricos de vitamina D (valor da média e desvio padrão) de acordo com as variáveis clínicas.

Dosagem de vitamina d média e desvio padrão (DP)		
Comorbidades	Sexo feminino	Sexo masculino
LES	26,82 \pm 12,1	36,0 \pm 5,0
LES+Anemia	-	39,00 \pm 0,0
LES+AR	37,79 \pm 9,51	-
LES+DM	16,00 \pm 0,00	-
LES+ HAS	21,93 \pm 0,0	9,69 \pm 0,0
LES+HAS+DLP	22,00 \pm 0,0	-
LES+HAS+DLP+Osteoporose	15,00 \pm 0,0	-
LES+HAS+DLP+DCR	33,00 \pm 0,0	-
LES+HAS+DM	23,00 \pm 0,0	-
LES+HAS+Osteoporose	27,00 \pm 0,0	-
LES+Nefrite	10,00 \pm 0,0	-
LES+Outros	24,67 \pm 0,0	15,95 \pm 0,0
LES+VDRL Reativo	21,06 \pm 0,0	0,00 \pm 0,0

Legenda: Lacunas com hífen: sem pacientes, LES: lúpus eritematoso sistêmico, HAS: hipertensão arterial sistêmica, AR: artrite reumatoide, DM: diabetes mellitus, DLP: dislipidemia, DCR: doença renal crônica.

Fonte: Lima JS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A deficiência de vitamina D tem sido proposta como um gatilho ambiental para o início da doença por meio de várias alterações imunológicas e como um contribuinte para o aumento da atividade do LES (MENEZES AM, et al., 2021; FERREIRA CES, et al., 2017; SOUZA VA, et al., 2014). Pacientes como os diagnosticados com LES apresentam diversos fatores de risco adicionais para deficiência de vitamina D como a fotossensibilidade, sendo aconselhados a evitar a luz solar, principal fonte de sua síntese (ADEL Y, et al., 2022; MAGRO R, et al., 2021; SILVA DC, et al., 2020) e o uso de glicocorticoides (SIMIONI J, et al., 2016).

Estudos têm demonstrado uma maior incidência e piora de algumas manifestações clínicas de LES, como lesões cutâneas, dor e inflamação nas articulações e problemas renais associada a deficiência de vitamina D (MENEZES AM, et al., 2021; FERREIRA CES, et al., 2017), sugerindo que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica para pacientes com lúpus, ajudando a reduzir a inflamação e melhorar a saúde dos ossos (FERREIRA CES, et al., 2017; RALIZOLA PMD, et al., 2022).

Magro R, et al. (2020), em seu estudo prospectivo, ao avaliar o efeito do tratamento da deficiência e da insuficiência de vitamina D em pacientes com LES, observou que com a suplementação de vitamina D3, houve uma melhora na atividade da doença, sendo significativo após 12 meses de suplementação.

Diversos estudos demonstraram elevada prevalência de hipovitaminose D em pacientes com LES (MAGRO R, et al., 2021; FERREIRA CES, et al., 2017; SOUZA VA, et al., 2014) e uma associação do déficit de vitamina D com a atividade da doença (MENEZES AM, et al., 2021; FERREIRA CES, et al., 2017; SOUZA VA, et al., 2014). Neste estudo, a prevalência de deficiência de vitamina D foi maior em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), confirmando os achados de outros autores (MAGRO R, et al., 2021; FERREIRA CES, et al., 2017; SOUZA VA, et al., 2014; MEZA-MEZA MR, et al., 2021).

Uma possível explicação para isso seria a recomendação de fotoproteção feita a estes pacientes e as medicações de tratamento, dentre elas os glicocorticoides e a hidroxicloroquina, que interferem no metabolismo da vitamina D (FRAGOSO TS, et al., 2012; MAGRO R, et al., 2021; SILVA DC, et al., 2014). Um outro fator contribuinte para baixa de vitamina D pode ser também a falta de adesão do tratamento adjuvante da reposição de vitamina D entre os pacientes, sugerindo que pacientes com LES podem necessitar de maior dose de suplementação de vitamina D (MISKOVIC R, et al., 2015).

Deficiência de vitamina D é comumente encontrada na população em geral (FRAGOSO TS, et al., 2012; MAGRO R, et al., 2021; MENDES MM, et al., 2018). Conforme demonstrado no presente estudo a porcentagem de insuficiência/deficiência de vitamina D no grupo controle é alta, sendo semelhante a outros estudos (FRAGOSO TS, et al., 2012; SOUZA VA, et al., 2014).

Provavelmente esses resultados estão associados ao estilo de vida de pouca atividade ao ar livre e ao uso contínuo de protetor solar para evitar o envelhecimento e o câncer de pele (FRAGOSO TS, et al., 2012; RALIZOLA PMD, et al., 2022). Um estudo realizado por Ralizola PMD, et al. (2022), observou que a proporção de suficiência de vitamina D foi maior entre os participantes que declararam ter hábito de exposição solar durante atividades de lazer e atividades físicas.

Um estudo retrospectivo envolvendo pacientes com LES que compareceram à Clínica de Reumatologia do Hospital Kuala, revelou que a prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D entre pacientes com LES da Malásia alcançou 78,7% (GAIK MRCP e DING HUI JEN MRCP, 2019).

Achados semelhantes foram encontrados no estudo de Bogaczewicz J, et al. (2010), cuja concentração sérica de 25(OH)D3 foi significativamente diminuída em pacientes com LES em comparação com o grupo controle e o déficit de vitamina D (25(OH)D3 < 10 ng/ml) foi verificado em 35,55%.

Em nosso estudo foram encontrados níveis séricos inadequados de 25(OH)D em 67,7% dos pacientes com LES e em 54,8% no grupo controle. Quanto a comparação dos níveis séricos médios, estes foram mais baixos no grupo controle (21,7 ng/mL) que no grupo com LES (26,0 ng/mL), não sendo semelhante com outros resultados, em que níveis séricos médios, foram mais baixos em pacientes com LES (FRAGOSO TS, et al.,

2012; MAGRO R, et al., 2021; MISKOVIC R, et al., 2015). Cabe ressaltar que o valor de referência para população saudável é de 20 ng/mL, porém 25,7% dos indivíduos do grupo controle, fazem parte de grupo de risco devido idade maior que 60 anos e sendo assim, deveriam ter níveis acima de 30 ng/mL.

A literatura apresenta maior incidência de LES em mulheres (ZANETTE VC, et al., 2014). A interação entre estrogênios e vitamina D tem sido mais amplamente investigada apoiando o papel sinérgico desses hormônios no viés sexual de doenças autoimunes (DUPUIS ML, et al., 2021). De acordo com Soubhia BC, et al. (2015), o estrogênio pode potencializar a atividade fagocítica e as células apresentadoras de antígeno de macrófagos, maturar células T-helper e ativar células policlonais. O estrogênio desloca o equilíbrio da produção de citocinas Th1/Th2, em direção a este último, e, como o LES é predominantemente uma doença mediada por citocina Th2, teoricamente, está propenso a agravamento da doença, condições que preocupam os médicos responsáveis por essas pacientes ((ZANETTE VC, et al., 2014; SOUBHIA BC, et al., 2015).

Houve prevalência de sexo feminino na população analisada corroborando com diversos resultados (NAKASHIMA CA, et al., 2011; MAGRO R, et al., 2021; SOUZA VA, et al., 2014). No grupo controle, o sexo predominante também foi o feminino, sendo uma possível justificativa, o fato de o sexo masculino ter menos procura a cuidados de saúde (NASCIMENTO DZ, et al., 2021).

Há muito se sabe que os pacientes com LES sofrem de um curso de doença crônica sobrecarregado com condições comórbidas de múltiplos órgãos (GERGIANAKI I, et al., 2021). Apesar dos avanços no processo de diagnóstico e de tratamento da doença, que repercutem positivamente em seu prognóstico, a morbimortalidade em pessoas com LES é significativamente maior quando comparada com a da população geral (GERGIANAKI I, et al., 2021).

A deficiência de vitamina D nos pacientes com LES tem sido associada a alta gravidade, progressão e desenvolvimento de comorbidades (MEZA-MEZA MR, et al, 2021). Estudos observacionais sugeriram ligação com certas manifestações clínicas como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, diabetes mellitus, Hipertensão arterial sistêmica, obesidade e dislipidemia (MOSCONI JE, et al., 2020; GERGIANAKI I, et al., 2021). Em nosso estudo não houve associações significativas entre o status de vitamina D e as comorbidades adicionais apresentadas.

Um estudo publicado em 2021, avaliou a presença de comorbidades e seus determinantes em pacientes com LES de uma população homogênea do sul da Europa, identificou aproximadamente 11% tinham história de nefrite comprovada por biópsia atribuída ao LES e entre as comorbidades físicas mais prevalentes estavam os distúrbios da tireoide (45,6%) e metabólicos (hipertensão: 24,6%, dislipidemia: 33,3%, obesidade: 35,3%), seguida de osteoporose (22,3%) e doenças cardiovasculares (20,8%) e doenças alérgicas (20,6%) (GERGIANAKI I, et al., 2021).

No Brasil, uma pesquisa demonstrou que a principal causa subjacente de morte nos pacientes com lúpus foi o próprio LES, seguido por doenças do sistema circulatório (COSTI LR, et al., 2017). Uma complexa interação de vários fatores, inclusive a natureza inflamatória crônica da doença, contribui para que o LES seja um fator de risco para eventos cardiovasculares (COSTI LR, et al., 2017; GERGIANAKI I, et al., 2021). Em nosso estudo, com relação as comorbidades associadas, 79,4% dos pacientes apresentaram apenas o diagnóstico de LES e 5,3% apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS). No estudo de Gaik MRCP e Ding Hui Jen MRCP (2019), a prevalência de HAS nos pacientes com lúpus foi de 20,4%. Nesses pacientes, em razão da atividade da doença e do uso de glicocorticoides, a hipertensão arterial sistêmica é comum e a mais prevalente dentre as comorbidades associadas aos LES (COSTI LR, et al., 2017).

A deficiência de vitamina D afeta negativamente a massa óssea causando raquitismo em crianças e adolescentes e osteoporose e osteomalácia em adultos (DUPUIS ML, et al., 2021). A etiologia da osteoporose no LES é multifatorial, uma vez que evitam a exposição à luz solar, têm baixos níveis de vitamina D e recebem corticosteroides a longo prazo (GAIK MRCP e DING HUI JEN MRC, 2019; GONZÁLEZ LA e ALARCÓN GS, 2017). Em nosso estudo a osteoporose esteve presente em 2,67% dos pacientes com LES. Estudos semelhantes encontraram prevalência de 10-20% de osteoporose em pacientes com LES (GAIK MRCP e DING HUI JEN MRC, 2019; MENDOZA-PINTO C, et al., 2009).

Pacientes com LES, especialmente aqueles com comprometimento renal, apresentam alto risco de deficiência de vitamina D e necessitam de suplementação de vitamina D (BOGACZEWICZ J, et al., 2010). A nefrite é uma das manifestações clínicas mais graves do lúpus e ocorre quando os rins são afetados pela doença.

A inflamação dos rins pode levar a danos irreversíveis nos órgãos, incluindo insuficiência renal (SELVARAJA, M et al., 2019), sendo relativamente comum em pacientes com lúpus, com estudos indicando que cerca de 50% desses pacientes desenvolvem algum grau de nefrite lúpica ao longo do curso da doença (SOUZA VC, et al., 2014).

A nefrite lúpica é conhecida como uma das principais manifestações clínicas que afetam a gravidade da doença em pacientes com LES (SELVARAJA, M et al., 2019) e o envolvimento renal constitui-se um dos principais determinantes da morbimortalidade nesses pacientes (SOUZA VC, et al., 2014).

No estudo de Miskovic R, et al. (2015), entre as manifestações clínicas selecionadas do lúpus, identificou que a nefrite lúpica tem uma associação estatisticamente significativa com o status de vitamina D. No entanto, nos achados de Gaik MRCP e Ding Hui Jen MRC (2019), a maioria dos pacientes com nefrite lúpica tinha níveis normais de creatinina sérica. Apenas 8,3% (6 de 72) tiveram a taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60ml/min/1,73m².

Em nosso estudo, nefrite lúpica foi observada em 1 dos pacientes, o qual apresentou deficiência de vitamina D. No estudo de Souza et al. (2014), observou que a insuficiência de vitamina D foi prevalente nas pacientes lúpicas estudadas. A concentração de 25(OH)D estava mais baixa no paciente com LES com nefrite e com artrite, em comparação com outras comorbidades, em conformidade com diversos estudos (MISKOVIC R, et al., 2015; MEZA-MEZA MR, et al., 2021; BOGACZEWICZ J, et al., 2010).

Nos últimos anos, a participação da vitamina D na atividade e tratamento da artrite reumatoide, outra comorbidade autoimune observada na amostra, tem sido estudada com base nos resultados e nas observações de estudos clínicos e experimentais (NAKASHIMA CA, et al., 2011; MISKOVIC R, et al., 2015).

A artrite geralmente tem frequência que varia de 69 a 95% nos pacientes lúpicos 29, 34. Em nosso estudo a presença de artrite encontrada foi de 3,57%. Essa prevalência foi mais alta, variando de 30-85% conforme demonstrada em outros estudos semelhantes (NAKASHIMA CA, et al., 2011; SIMIONI J, et al., 2016; MISKOVIC R, et al., 2015; GAIK MRCP e DING HUI JEN MRC, 2019).

De acordo com nossos resultados, o ponto forte do presente estudo foi que as amostras dos pacientes com LES e controles avaliados foram homogêneas nas seguintes características: mesma área geográfica e de idade semelhante, o que reduz o viés quanto a fatores ambientais e genéticos que poderiam influenciar os resultados.

No entanto, nossas restrições metodológicas foram que nosso desenho de estudo transversal nos limitou por simplesmente mostrar uma associação entre níveis séricos com LES. Além disso, outras limitações do presente estudo foram a incapacidade de acompanhar esses pacientes e de ter informação sobre uso de suplementação de vitamina D, devido ao nosso estudo fornecer informações apenas em um momento específico.

CONCLUSÃO

Foi constatada alta prevalência de pacientes com LES e valores de vitamina D sérica fora da faixa considerada adequada para os mesmos. A inadequação também foi percebida no grupo considerado como controle composto por população saudável. Este fato se torna relevante tendo em vista a região das amostras selecionadas ser de localização geográfica de alta incidência de raios solares e uma diretriz em que é aconselhado a suplementação de vitamina D como terapia coadjuvante em pacientes com LES. Nesse contexto, é de suma importância identificar os pacientes com níveis séricos inadequados e definir a dose ideal para suplementação e manter o monitoramento dos níveis séricos de vitamina D. Mais estudos são necessários para entender o papel da deficiência de vitamina D na patogênese e evolução clínica do LES.

REFERÊNCIAS

1. ADEL Y, et al. Impact of vitamin D level and supplementation on systemic lupus erythematosus patients during COVID-19 pandemic. *Archives of rheumatology*, 2022; 37(2): 288-299.
2. BARBOSA WS, et al. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso - diagnóstico diferencial com dermatite herpetiforme. *AN Bras Dermatol*, 2011; 86(4): 92-5.
3. BOGACZEWICZ J, et al. Prevalence of autoantibodies directed against 1,25(OH)2D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Pol Merkur Lekarski*, 2010; 28 (164): 103-7.
4. COAN FC e BITENCOURT RM. The use of vitamin D in autoimmune diseases. *Revista Inova Saúde*, 2019; 9(1): 12-33.
5. COSTI LR, et al. Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação de causas segundo banco de dados de saúde do governo. *Rev Bras Reumatol*, 2017; 57(6): 574-582.
6. DUPUIS ML, et al. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ*, 2021; 12(1): 1-12.
7. FERREIRA CES, et al. Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol Med Lab*, 2017; 53(6): 377-381.
8. FRAGOSO TS, et al. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*, 2012; 52(1): 55-65.
9. GAIK MRCP e DING HUI JEN MRCP. Vitamin D status in a monocentric cohort of systemic lupus erythematosus (SLE) patients and correlations with clinical and immunological profile Ong Swee. *Med J Malaysia*, 2019; 74(6): 492-498.
10. GALINDO CV e VEIGA R K. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2011; 7(4): 1-13.
11. GERGIANAKI I, et al. High Comorbidity Burden in Patients with SLE: Data from the Community-Based Lupus Registry of Crete. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10: 1-16.
12. GONZÁLEZ LA e ALARCÓN GS. The evolving concept of SLE comorbidities. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017; 13(8): 753-768.
13. HASSANALILLOU T, et al. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights*, 2017; 9(1): 1-10.
14. LIMA GL. Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso de início juvenil: estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Tese de Doutorado (Doutorado em Processos Inflamatórios e Alérgicos) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015; 69p.
15. MAGRO R, et al. Suplementação de vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico: relação com atividade da doença, fadiga e expressão gênica de assinatura do interferon. *BMC reumatologia*, 2021; 5(1): 53.
16. MENDES MM, et al. Status da vitamina D nos trópicos: a exposição solar é o principal determinante? *Nutr Bull*, 2018; 43:428-434.
17. MENDOZA-PINTO C, et al. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2009; 28(5): 579-85.
18. MENEZES AM, et al. The importance of maintaining vitamin D levels for the immune system. *Research, Society and Development*, 2021; 10(12): 1-7.
19. MEZA-MEZA MR, et al. Association of High Calcitriol Serum Levels and Its Hydroxylation Efficiency Ratio with Disease Risk in SLE Patients with Vitamin D Deficiency. *Journal of immunology research*, 2021; 2021: ID2808613.
20. MISKOVIC R, et al. Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Serbia: Correlation with Disease Activity and Clinical Manifestations. *J Med Sci*, 2015; 3(2): 256-261.
21. MOSCONI JE, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico, análise epidemiológica em Cidades do Oeste do Paraná. *Revista Thêma et Scientia*, 2020; 10(1): 157- 167.
22. NAKASHIMA CA, et al. Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern brazilian city. *Rev Bras Reumatol*, 2011; 51(3): 231-9.

23. NASCIMENTO DZ, et al. Prevalência de hipovitaminose D após alteração dos valores de referência / Prevalence of vitamin D deficiency after change of reference values. *Rev Assoc Méd Rio Grande do Sul*, 2021; 65 (2): 1-5.
24. ROLIZOLA PMD, et al. Insuficiência de vitamina D e fatores associados: um estudo com idosos assistidos por serviços de atenção básica à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2022; 27(2): 653-663.
25. SCHENEIDER L. Níveis de vitamina D e perfil de citocinas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2014; 87p.
26. SELVARAJA M, et al. Elevated interleukin-25 and its association to Th2 cytokines in systemic lupus erythematosus with lupus nephritis. *PLOS ONE* 2019; 14(11): e0224707.
27. SILVA DC, et al. Effects of vitamin D supplementation for systemic lupus erythematosus: a literature review. *Braz J of Develop*, 2020; 6(9): 65530-65539.
28. SIMIONI JÁ et al. Acerca de lúpus, vitamina D e leucopenia. *Rev. Bras. Reumatol*, 2016; 56(3): 206-211.
29. SOUBHIA BC, et al. Anticoncepção na paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *Femina*, 2015; 43(2): 77-82.
30. SOUZA VA, et al. Associação de hipovitaminose D com Lúpus Eritematoso Sistêmico e inflamação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2014; 36(4): 430-436.
31. SOUZA RR, et al. Fatores influentes da qualidade de vida em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Paul Enferm*, 2021; 34: eAPE01173.
32. TEIXEIRA TM e COSTA CL. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Nutr*, 2012; 25 (4): 531-538.
33. VILAR MJP, et al. Incidência de Lúpus eritematoso Sistêmico em Natal, RN – Brasil. *Rev. Bras. Reumato*, 2003; 43(6): 347-51.
34. ZANETTE VC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico e terapia de reposição hormonal: atualização. *Femina*, 2014; 42(6): 255-260.