

LISBETH ARANCIBIA AGUILA

Efeito da suplementação oral de vitamina D3 em dose alta comparada à dose de rotina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico grave após pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

São Paulo

2024

LISBETH ARANCIBIA AGUILA

Efeito da suplementação oral de vitamina D3 em dose alta comparada à dose de rotina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico grave após pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientador: Dr. Diogo Souza Domiciano

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aguila, Lisbeth Arancibia

Efeito da suplementação oral de vitamina D3 em dose alta comparada à dose de rotina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico grave após pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona : ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Lisbeth Arancibia Aguila; Diogo Souza Domiciano, orientador; Eduardo Ferreira Borba Neto, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Pacientes internados
3.Glicocorticoides 4.Pulsoterapia 5.Complemento C4
6.Colecalciferol 7.25 hidroxivitamina D I.Domiciano, Diogo Souza, orient. II.Borba Neto, Eduardo Ferreira, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-507/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

A Deus, pelo amor incondicional.

Ao meu esposo José Geraldo e meu filho Mateo, por todo o amor, dedicação e apoio.

Aos meus pais, Maria Angélica e Vladimir, por serem meus melhores exemplos a seguir.

Aos meus tios, José Edgar e Aleir, pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Prof^a. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira (*in memoriam*) e Prof. Dr. Diogo Souza Domiciano, pela inestimável dedicação, apoio constante, preciosos ensinamentos e pelo carinho com que guiaram este estudo.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, cujas contribuições foram importantes para elevar a qualidade deste trabalho.

Aos dedicados médicos assistentes e residentes do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), agradeço por sua colaboração essencial. Seu compromisso com os pacientes foi uma fonte constante de inspiração e essencial para o sucesso da fase de coleta de dados clínicos do estudo.

À Liliam Takayama e Valéria de Falco Caparbo, e a toda a equipe do Laboratório de Metabolismo Ósseo, meu sincero agradecimento pela generosidade em compartilhar conhecimentos e recursos. Seu apoio transformou desafios em oportunidades.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa, meu mais profundo reconhecimento. Vocês são a verdadeira razão por trás deste trabalho e sua contribuição foi inestimável.

Por fim, um agradecimento especial a todos que, de alguma forma, somaram forças à realização desta tese.

RESUMO

Aguila LA. Efeito da suplementação oral de vitamina D3 em dose alta comparada à dose de rotina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico grave após pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação oral de vitamina D3 em dose alta comparada à dose de rotina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com elevado grau de atividade da doença após pulsoterapia endovenosa com glicocorticoide. **Métodos:** Um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo incluiu pacientes hospitalizados com lúpus que receberam pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona. Os pacientes foram selecionados consecutivamente e divididos em dois grupos: o grupo "dose alta (DA)" recebeu suplementação oral de vitamina D3 (100.000 UI mais 7.000 UI por semana, n=20), enquanto o grupo "dose de rotina (DR)" recebeu placebo mais vitamina D3 (7.000 UI por semana, n=20) durante 24 semanas. Dados clínicos e laboratoriais foram analisados no início do estudo e ao final do período de seguimento. Os desfechos de interesse foram as mudanças significativas nos parâmetros relacionados à atividade da doença, calculados como delta (Δ = valor final - valor inicial). **Resultados:** Um total de 39 pacientes foram incluídos na análise final. No início do estudo, as medianas do escore de atividade de doença *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K* (SLEDAI-2K) foram semelhantes nos grupos DA e DR [19 (14-22,3) vs. 14,5 (11,8-21), p=0,230]. Ao final de 24 semanas de suplementação, as variações nas concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (Δ 25OHD) foram significativamente maiores no grupo DA em comparação com o grupo DR [15,4 (IQ 31,0-6,5) vs. 8,0 (IQ 15,0-3,0) ng/ml, p=0,028]. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao escore SLEDAI-2K e parâmetros laboratoriais (valores de complemento sérico C3 e C4 e títulos de anticorpos anti-dsDNA) [p>0,05]; no entanto, houve uma tendência para um maior aumento no Δ C4 no grupo DA (7,38 vs. 3,27, p=0,093). Na coorte total, o Δ 25OHD mostrou uma correlação positiva com o valor Δ de todos os parâmetros de atividade da doença: Δ anti-dsDNA (rho=-0,35, p=0,026), Δ C3 (rho=+0,48, p=0,001) e Δ C4 (rho=+0,35, p=0,025). A análise de curva ROC mostrou que os melhores pontos de corte estimados para Δ 25OHD, a fim de prever a normalização de C3 e C4, foram 12,9 ng/ml [área sob a curva (AUC)=0,741] e 11,7 ng/ml (AUC=0,757), respectivamente. Portanto, um aumento nas concentrações de 25OHD acima desses limiares foi associado a uma maior probabilidade de alcançar níveis normais de C3 e C4. **Conclusão:** Houve uma melhora nos marcadores de atividade da doença em pacientes com LES de alta atividade, tratados com altas doses de glicocorticoides, após a suplementação de vitamina D3, independentemente do tratamento imunossupressor concomitante e do regime específico de dose de vitamina D. Observou-se, contudo, uma tendência de maior aumento nos valores de C4 no grupo que recebeu a dose mais alta de colecalciferol. Além disso, as doses elevadas foram mais eficazes em manter concentrações séricas adequadas de vitamina D ao final das 24 semanas. Esses resultados indicam que doses mais altas de vitamina D3 podem representar uma estratégia de suplementação mais eficaz em pacientes com LES, particularmente naqueles com doença em alta atividade e em tratamento com doses elevadas de glicocorticoides. Além disso, a administração de suplementos de vitamina D em doses de até 100.000 UI por semana mostrou-se segura.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Pacientes internados. Glicocorticoides. Pulsoterapia. Complemento C4. Colecalciferol. 25 hidroxivitamina D.

SUMMARY

Aguila LA. Effect of high-dose compared to routine-dose oral vitamin D3 supplementation in patients with severe active systemic lupus erythematosus after intravenous methylprednisolone pulse therapy: a randomized placebo-controlled trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Objective: To investigate the effects of high-dose versus routine-dose oral vitamin D3 supplementation in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with high disease activity receiving glucocorticoid pulse therapy. **Methods:** A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial included hospitalized patients with lupus who received intravenous pulse therapy with methylprednisolone. The patients were consecutively selected and divided into two groups: the “high-dose” group received oral supplementation of vitamin D3 at 100,000 IU, plus 7,000 IU per week (n=20), while the “routine-dose” group received a placebo along with vitamin D3 at 7,000 IU per week (n=20) for 24 weeks. Clinical and laboratory data were analyzed at baseline and at the end of the follow-up period. The primary outcomes were significant changes in parameters related to disease activity, calculated as delta (Δ = final value - initial value). **Results:** A total of 39 patients were included in the final analysis. At the beginning of the study, the median Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K (SLEDAI-2K) scores were similar in the high-dose (HD) and routine-dose (RD) groups [19 (14-22.3) vs. 14.5 (11.8-21), $p=0.230$]. After 24 weeks of supplementation, the variations in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ($\Delta 25\text{OHD}$) were significantly greater in the HD group compared to the RD group [15.4 (IQR 31.0-6.5) vs. 8.0 (IQR 15.0-3.0) ng/ml, $p=0.028$]. No significant differences were observed between the groups regarding SLEDAI-2K scores and laboratory parameters (serum complement levels C3 and C4 and anti-dsDNA antibody titers) [$p>0.05$]; however, there was a trend towards a greater increase in ΔC4 in the HD group (7.38 vs. 3.27, $p=0.093$). In the entire cohort, $\Delta 25\text{OHD}$ showed a positive correlation with the Δ value of all disease activity parameters: $\Delta\text{anti-dsDNA}$ ($\rho=-0.35$, $p=0.026$), ΔC3 ($\rho=+0.48$, $p=0.001$), and ΔC4 ($\rho=+0.35$, $p=0.025$). ROC curve analysis indicated that the best estimated cut-offs for $\Delta 25\text{OHD}$ to predict C3 and C4 normalization were 12.9 ng/ml [area under the curve (AUC)=0.741] and 11.7 ng/ml (AUC=0.757), respectively. Therefore, an increase in 25OHD concentrations above these thresholds was associated with a higher probability of achieving normal C3 and C4 levels. **Conclusion:** An amelioration in disease activity markers was observed in severe SLE patients undergoing high-dose glucocorticoid therapy following vitamin D3 supplementation, irrespective of concurrent immunosuppressive treatment and the specific oral vitamin D dose regimen. However, a trend toward a greater increase in C4 levels was observed in the group that received the highest dose of cholecalciferol. Additionally, the higher doses were more effective in maintaining adequate serum concentrations of vitamin D at the end of 24 weeks. These results indicate that higher doses of vitamin D3 may represent a more effective supplementation strategy in patients with SLE, particularly in those with high disease activity and receiving high doses of glucocorticoids. Furthermore, the administration of vitamin D supplements at doses of up to 100,000 IU per week was deemed completely safe.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Inpatients. Glucocorticoids. Drug Pulse Therapy. Complement C4. Cholecalciferol. 25 hidroxivitamin D.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma dos participantes do estudo.....	32
Figura 2.	Análise da curva ROC do $\Delta 25\text{OHD}$ para predição da normalização de C3 em toda a coorte.....	39
Figura 3.	Análise da curva ROC do $\Delta 25\text{OHD}$ para predição da normalização de C4 em toda a coorte.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Estudos prévios sobre a associação entre hipovitaminose D e atividade da doença e/ou risco de desenvolver LES. Estudos observacionais.....	20
Quadro 2.	Estudos prévios sobre a associação entre hipovitaminose D e atividade da doença e/ou risco de desenvolver LES. Ensaios clínicos de suplementação de vitamina D em pacientes com LES	21

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos de suplementação de vitamina D - 'Dose Alta' vs 'Dose de Rotina' - no início do estudo.34
- Tabela 2.** Comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos de suplementação de vitamina D - 'Dose Alta' vs 'Dose de Rotina' - no final do acompanhamento (6 meses)36
- Tabela 3.** Frequência de uso de hidroxicloroquina e imunossupressores entre os grupos..37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHD	- 25-hidroxivitamina D
AUC	- Area under the curve (Area sob a curva)
anti-dsDNA	- Anticorpos anti-DNA de dupla fita
CAPPesq	- Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
DMARDs	- Drogas modificadoras da doença
GC	- Glicocorticoide
HCQ	- Hidroxicloroquina
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IFI	- Imunofluorescência indireta
IMC	- Índice de massa corporal
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
LESj	- Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
NPT2b	- <i>sodium-phosphate cotransporter 2B</i>
PCR	- Proteína C reativa
PTH	- Paratormônio
SLEDAI	- <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SDI/SLICC	- <i>Systemic Lupus International Collaboration Clinics - SLICC Damage Index</i>
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Pacote Estatístico para as Ciências Sociais)
OR	- <i>Odds ratio</i>
OPG	- Osteoprotegerina
RANKL	- <i>Receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand</i> (Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa-B)

ROC	- <i>Receiver operatin characteristic curve</i> (Curva característica de operação do receptor)
SD	- <i>Standard derivation</i> (Desvio padrão)
TRPV6	- <i>Transient receptor potential vanilloid 6</i>
VDR	- Receptor nuclear de vitamina D
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Funções da Vitamina D no Metabolismo Ósseo	15
1.1.1. Regulação da Absorção Intestinal de Cálcio e Fósforo.....	15
1.1.2. Modulação da Atividade de Osteoclastos e Osteoblastos	16
1.1.3. Promoção da Mineralização Óssea.....	16
1.1.4. Prevenção de Doenças Ósseas.....	16
1.2. Papel da Vitamina D no Sistema Imunológico	17
2. OBJETIVOS.....	24
3. MÉTODOS.....	26
3.1. População do estudo	26
3.2. Randomização	26
3.3. Intervenção	27
3.4. Tratamento da doença	27
3.5. Avaliação clínica	27
3.6. Parâmetros laboratoriais	28
3.7. Análise estatística	28
3.8. Aprovação ética.....	30
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	49
7. ANEXOS.....	51
8. REFERÊNCIAS	58
9. APÊNDICE	66

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel essencial para a saúde humana, principalmente conhecido por seu papel no metabolismo ósseo e na regulação do cálcio. Sua produção endógena ocorre principalmente na pele, por meio da exposição à radiação UVB do sol. Nesse processo, o 7-desidrocolesterol, presente na pele, é convertido em pré-vitamina D3, que, posteriormente, se transforma em vitamina D3 (colecalciferol) (Holick et al., 2023).

Uma vez sintetizada ou adquirida por meio da dieta e suplementos, a vitamina D3 passa por dois processos essenciais de hidroxilação. O primeiro ocorre no fígado, onde é convertida em 25-hidroxivitamina D (25OHD), a forma predominante no sangue e utilizada como marcador clínico das concentrações de vitamina D no organismo. O segundo processo acontece nos rins, onde a 25OHD é transformada em sua forma ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D), ou calcitriol, que exerce seus efeitos biológicos. O calcitriol exerce suas funções ao se ligar ao receptor de vitamina D (VDR), presente em grande parte dos tecidos do corpo (Shah et al., 2024).

A vitamina D desempenha um papel crucial no metabolismo ósseo, sendo fundamental para a manutenção da saúde esquelética. Sua principal função é regular a homeostase do cálcio e do fósforo, dois minerais essenciais para a formação e mineralização adequada do tecido ósseo. O calcitriol atua em diferentes tecidos, especialmente no intestino, rins e ossos, para regular a absorção e excreção de cálcio e fósforo (Demay et al., 2024; Bikle et al., 2022).

1.1. Funções da Vitamina D no Metabolismo Ósseo

1.1.1. Regulação da Absorção Intestinal de Cálcio e Fósforo

A principal função da vitamina D no metabolismo ósseo é aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo. O calcitriol age nas células epiteliais intestinais, aumentando a expressão de transportadores de cálcio, como TRPV6 (*transient receptor potential vanilloid 6*), e proteínas ligadoras de cálcio, como calbindina. Essas proteínas facilitam a absorção ativa de cálcio através da membrana apical das células intestinais, promovendo a entrada de cálcio na corrente sanguínea (Liu et al., 2020).

Além disso, a vitamina D também é responsável por regular a absorção intestinal de fósforo, aumentando a expressão de transportadores de fósforo, como NPT2b (*sodium-*

phosphate cotransporter 2B). Essa regulação é crucial, uma vez que a deficiência de cálcio e fósforo pode levar à desmineralização óssea e ao desenvolvimento de doenças como osteoporose e osteomalácia (Bishop et al., 2019).

1.1.2. Modulação da Atividade de Osteoclastos e Osteoblastos

A vitamina D desempenha um papel significativo na regulação da atividade de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea. O calcitriol estimula a produção de osteoclastos a partir de precursores da medula óssea, aumentando a expressão de RANKL (*receptor activator of nuclear factor κ B ligand*) nas células osteoblásticas. O RANKL se liga ao receptor RANK nos osteoclastos, promovendo a sua diferenciação e ativação (Tian et al., 2021).

Além disso, o calcitriol também estimula a produção de osteoprotegerina (OPG), uma proteína que atua como um antagonista do RANKL, regulando assim o balanço entre formação e reabsorção óssea. Esse delicado equilíbrio é fundamental para a remodelação óssea saudável e a manutenção da densidade mineral óssea (Weinstein, 2014).

1.1.3. Promoção da Mineralização Óssea

A mineralização óssea adequada é um processo complexo que depende da presença de cálcio e fósforo, além da função apropriada das células osteoblásticas. A vitamina D, na forma de calcitriol, não apenas promove a absorção intestinal de minerais, mas também influencia diretamente os osteoblastos, as células responsáveis pela formação do novo tecido ósseo. (Mithal et al., 2013).

O calcitriol estimula a expressão de genes envolvidos na síntese de matriz óssea e na mineralização, como a fosfatase alcalina e as proteínas não colágenas, como a osteocalcina. Essa ação é fundamental para garantir que a matriz óssea recém-formada seja adequadamente mineralizada (Mithal et al., 2013).

1.1.4. Prevenção de Doenças Ósseas

A deficiência de vitamina D está fortemente associada a várias doenças ósseas, incluindo raquitismo em crianças e osteomalácia e osteoporose em adultos. A falta de vitamina

D resulta em diminuição da absorção de cálcio, levando à hipocalcemia e à mobilização de cálcio dos ossos, o que compromete a densidade mineral óssea (Holick et al., 2011).

Estudos demonstraram que a suplementação adequada de vitamina D pode melhorar a densidade mineral óssea (DMO) em populações em risco, reduzindo assim a incidência de fraturas em indivíduos com osteoporose (Wang et al., 2015).

1.2. Papel da Vitamina D no Sistema Imunológico

O papel da vitamina D no sistema musculoesquelético é amplamente reconhecido; no entanto, a presença disseminada de receptores de vitamina D (VDR) em diversos tecidos despertou o interesse de pesquisadores para investigar as funções da vitamina D em doenças metabólicas, cardiovasculares, malignas, infecciosas e imunológicas (Demay et al., 2024; Demay et al., 2024).

No contexto das doenças imunomediadas, evidências de modelos murinos de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e estudos clínicos demonstram os efeitos benéficos da vitamina D na modulação da resposta imune, incluindo a proliferação celular, a produção de citocinas e a formação de autoanticorpos (Arnson et al., 2007; Szodoray et al., 2008; Deluca et al., 2001; Deluca et al., 2004; Holick et al., 2007; Piantoni et al., 2015). A vitamina D desempenha um papel regulador tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, facilitada pela presença de receptores específicos em macrófagos, monócitos, células dendríticas, células T reguladoras (Tregs), células T e células B. Essa interação sugere que a vitamina D não apenas atua na proteção contra a autoimunidade, mas também tem implicações significativas na modulação de processos inflamatórios, reforçando seu potencial terapêutico em doenças autoimunes.

A vitamina D exerce um papel benéfico na resposta imunológica do epitélio cutâneo, dos tecidos intestinais e das vias aéreas. Ela potencializa a atividade das células do sistema imunológico inato, como macrófagos e monócitos, promovendo a produção de defensina b2 e catelicidina em resposta a patógenos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, além de outras bactérias gram-positivas e gram-negativas. Além disso, estudos sugerem que a vitamina D possui propriedades antivirais e antifúngicas, evidenciando sua importância na defesa contra diversas infecções (Lambros et al., 2023).

A 1,25(OH)₂D está envolvida na diferenciação e ativação de macrófagos e neutrófilos, ao mesmo tempo em que reduz a produção de citocinas inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio por essas células (Lambros et al., 2023). As células dendríticas atuam como uma ponte entre a imunidade inata e adaptativa, regulando o equilíbrio entre imunogenicidade e tolerância imunológica. A vitamina D promove uma resposta anti-inflamatória ao induzir a produção de citocinas anti-inflamatórias por essas células, contribuindo para a modulação da resposta imune, o que é essencial para a manutenção da homeostase do sistema imunológico (Lambros et al., 2023).

Na imunidade adaptativa, a vitamina D influencia o desenvolvimento e a função das células T regulatórias (Treg), além de inibir a proliferação das células T auxiliares e a produção de citocinas. Em doenças imunomediadas, a persistência do antígeno resulta em uma ativação crônica dos linfócitos T, levando à produção de citocinas inflamatórias. Isso sugere que a deficiência de vitamina D poderia limitar a capacidade de regulação dessas células T após a ativação. Além disso, a vitamina D promove a apoptose de linfócitos B, inibindo sua formação e diferenciação em plasmócitos produtoras de imunoglobulinas (Lambros et al., 2023).

A eficácia da vitamina D nas células do sistema imunológico está intimamente relacionada às concentrações séricas de 25OHD, como evidenciado em estudos que demonstram sua influência na modulação das respostas imunes (Pérez-Cornago et al., 2018). Dessa forma, o papel significativo da vitamina D na indução da tolerância imunológica sugere a associação entre sua deficiência e o desenvolvimento de doenças imunomediadas (Lambros et al., 2023).

Merlino et al. (2004) relataram que uma baixa ingestão de vitamina D aumentou em 24,2% o risco de desenvolver artrite reumatoide em mulheres ao longo de 11 anos. A suplementação de vitamina D em pacientes com AR ativa demonstrou associação com melhora na atividade da doença (Chandrashekara et al., 2017). Cai et al. (2015), em uma meta-análise, evidenciaram que valores mais altos de vitamina D foram associados a menor risco de espondilite anquilosante e a menor atividade da doença. Na síndrome de Sjögren, a deficiência de vitamina D pode estar vinculada à leucopenia (Baldini et al., 2014), neuropatia periférica e linfoma (Agmon-Levin et al., 2012), além de aumentar a atividade da doença (Zardi et al., 2016). Em pacientes com esclerose sistêmica, Zhang et al. (2017) observaram uma relação inversa entre hipovitaminose D e a gravidade da fibrose cutânea, além de associação com

pneumopatia intersticial e hipertensão pulmonar. A deficiência de vitamina D também foi associada a úlceras digitais, comprometimento cardíaco e crise renal esclerodérmica (Groseanu et al., 2016), destacando o potencial papel benéfico da suplementação nesses pacientes (Giuggioli et al., 2017).

A deficiência de vitamina D é comumente observada em indivíduos com LES (Arnson et al., 2007, Szodoray et al., 2008, Deluca et al., 2001), os quais apresentam um risco elevado de hipovitaminose D (Ruiz-Irastorza et al., 2008, Carvalho et al., 2007). Esse risco é exacerbado por fatores como a evitação da exposição solar, o uso prolongado de glicocorticoides e o comprometimento da 1-alfa-hidroxilação devido à nefrite e à inflamação crônica (Ruiz-Irastorza et al., 2008, Lima et al., 2016). Além disso, a presença de anticorpos anti-vitamina D, observada tanto em pacientes com lúpus quanto na síndrome do anticorpo antifosfolípide, principalmente em indivíduos com anticorpos anti-DNA positivos, também contribui para essa deficiência (Arnson et al., 2007; Carvalho et al., 2007).

Entretanto, embora a hipovitaminose D no LES pareça estar associada a maior atividade e gravidade da doença (Lima et al., 2016; Thudi et al., 2008; Ruiz-Irastorza et al., 2010), os estudos de associação disponíveis ainda demonstram resultados conflitantes (Quadro 1).

Ensaio clínico que investigaram a suplementação de vitamina D em doses variando de 4.000 a 50.000 UI/semana apresentaram achados divergentes em relação à sua eficácia na melhora da atividade do LES (Lima et al., 2016, Magro et al., 2021, Petri et al., 2013, Zheng et al., 2019, Aranow et al., 2015, Terrier et al., 2012, Lomarat et al., 2016, Andreoli et al., 2015, Karimzadeh et al., 2017) (Quadro 2).

Quadro 1. Estudos prévios sobre a associação entre hipovitaminose D e atividade da doença e/ou risco de desenvolver LES. **Estudos observacionais**

Autor (Ano)	Desenho do estudo	Tamanho da população (n)	Resultados Associação entre hipovitaminose D e LES
<i>Costenbader et al (2008)</i>	Prospectivo	186.399 mulheres, 190 desenvolveram LES	Não houve associação com risco de LES
<i>Borba et al (2009)</i>	Transversal	36	Associação com SLEDAI
<i>Wright et al (2009)</i>	Transversal	38 LES vs 207 controles	Associação com SLEDAI
<i>Ben-Zvi et al (2010)</i>	Prospectivo	198	Associação com SLEDAI
<i>Tolozza et al (2010)</i>	Prospectivo	124	Não houve associação com SLEDAI
<i>Kim et al (2011)</i>	Prospectivo	104 LES vs 49 controles	Não houve associação com SLEDAI
<i>Amital et al (2010)</i>	Prospectivo	378	Associação com SLEDAI e ECLAM
<i>Bonakdar et al (2011)</i>	Prospectivo	40	Associação com BILAG
<i>Szodoray et al (2011)</i>	Prospectivo	177	Associação com SLEDAI
<i>Souto et al (2011)</i>	Transversal	159	Não houve associação com SLEDAI
<i>Yeap et al (2011)</i>	Prospectivo	38	Associação com SLEDAI
<i>Munoz-Ortego et al (2012)</i>	Prospectivo	73	Não houve associação com SLEDAI
<i>Fragoso et al (2012)</i>	Prospectivo	78	Associação com SLEDAI
<i>Mok et al (2012)</i>	Prospectivo	290	Associação com SLEDAI
<i>Birmingham et al (2012)</i>	Prospectivo	46	Associação com SLEDAI
<i>Casella et al (2012)</i>	Prospectivo	57 LES vs 37 controles	Associação com SLEDAI e C4 baixo
<i>Attar et al (2013)</i>	Retrospectivo	95	Associação com baixo C3 e C4 e altos títulos anti-DNA
<i>Mandal et al (2014)</i>	Prospectivo	129 LES vs 100 controles	Associação com SLEDAI
<i>Schoindre et al (2014)</i>	Prospectivo	170	Associação com SLEDAI
<i>Yap et al (2015)</i>	Prospectivo	119	Associação com SLEDAI
<i>Garf et al (2015)</i>	Prospectivo	70 LES vs 40 controles	Não houve associação com SLEDAI

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement Index

BILAG: British Isles Lupus assessment Group

Quadro 2. Estudos prévios sobre a associação entre hipovitaminose D e atividade da doença e/ou risco de desenvolver LES. **Ensaio clínico de suplementação de vitamina D em pacientes com LES**

Autor (Ano)	Desenho do estudo	Regime de suplementação	População do estudo	Resultados
<i>Ruiz-Irastorza et al (2010)</i>	Prospectivo	Colecalciferol 600 UI/dia por 24 meses	60	Melhora da fadiga (VAS)
<i>Terrier et al (2012)</i>	Prospectivo	Colecalciferol, dose ataque: 100.000UI/sem por 4 semanas; dose manutenção: 100.000 UI/mês por 6 meses	20	Aumento TReg, diminuição Th1, Th17, LB memória e títulos de anti-DNA
<i>Petri et al (2013)</i>	Prospectivo	Ergocalciferol 50.000 UI/semana + colecalciferol 200 UI, com Ca 2 x dia por 128 semanas	1006	Melhora SLEDAI, diminuição da proteinúria
<i>Andreoli et al (2015)</i>	Randomizado, prospectivo	Colecalciferol, ´dose habitual` 25.000 UI vs ´dose alta` 300.000 UI/dose inicial seguido 50.000 UI/ mês, por 24 meses	34	Não houve associação com SLEDAI
<i>Lima et al (2015)</i>	Duplo-cego controlado por placebo	Colecalciferol, 50.000 UI/sem por 24 semanas	40	Melhora SLEDAI e ECLAM, redução da fadiga e anti-DNA.
<i>Aranow et al (2015)</i>	Duplo-cego controlado por placebo	Colecalciferol, ´dose baixa` (2.000 UI/dia) vs ´dose alta` (4.000 UI/dia), por 12 semanas	57	Não houve associação com SLEDAI
<i>Lomarat et al (2016)</i>	Duplo-cego controlado por placebo	Ergocalciferol 100.000 UI/sem por 4 semanas, seguido por 40.000UI/semana por 20 semanas vs placebo	88	Não houve associação com SLEDAI Efeito poupador de corticoide
<i>Rifa'i, et al (2016)</i>	Ensaio clínico aberto	Colecalciferol 1200 UI/dia vs placebo, por 3 meses	39	Melhora SLEDAI e fadiga
<i>Karimzadeh et al (2017)</i>	Duplo-cego controlado por placebo	Colecalciferol 50.000 UI/sem por 3 meses, seguido por 50.000 UI mensal por mais 3 meses	90	Não houve associação com SLEDAI
<i>Magro et al (2021)</i>	Ensaio clínico aberto	Colecalciferol 8.000 UI/dia por 4-8 semanas, seguido por 2.000 UI/dia, por 12 meses	31	Melhora do SLEDAI, fadiga e anti-DNA
<i>Kavadichanda et al (2023)</i>	Prospectivo	Colecalciferol, grupo ´dose rotina` (30.000 UI mensal) vs ´dose alta` (60.000/semana 5 doses seguido por 60.000UI mensal) por 16 meses	91	Não houve associação com SLEDAI

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement Index

VAS: Visual Analogue Scale

Em um ensaio clínico conduzido pelo nosso grupo, Lima et al. demonstraram que a suplementação de 50.000 UI de vitamina D3 em pacientes com LES juvenil esteve associada à redução da atividade da doença, medida pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*, além de melhorar os escores de fadiga e reduzir os títulos de anticorpos anti-DNA, com um perfil de segurança favorável. Contudo, este estudo incluiu predominantemente pacientes com atividade da doença de leve a moderada (mediana do SLEDAI em torno de 4, variando entre 0 e 12), um perfil semelhante ao observado na maioria das pesquisas anteriormente citadas.

Considerando que a atividade mais elevada da doença pode estar associada a menores concentrações de 25OHD, surge a questão de se pacientes com LES grave e em tratamento com altas doses de glicocorticoides poderiam se beneficiar de maneira mais robusta da suplementação de vitamina D3. Além disso, no estudo de Lima et al., cerca de 30% dos pacientes mantiveram deficiência de vitamina D mesmo após seis meses de suplementação com boa adesão (Lima et al., 2016). Esse achado sugere que doses mais altas poderiam ser necessárias para corrigir a hipovitaminose e manter concentrações adequadas de 25OHD, especialmente em pacientes com doença mais grave.

Assim, há uma lacuna de evidências quanto ao uso de doses elevadas de vitamina D3 em indivíduos com LES de maior gravidade, especialmente aqueles hospitalizados e tratados com altas doses de glicocorticoides, particularmente pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Avaliar o impacto da suplementação de vitamina D3 em "dose elevada" comparada à "dose de rotina" nos parâmetros de atividade da doença em pacientes hospitalizados com LES grave, após tratamento com pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona, ao longo de 24 semanas de acompanhamento.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido entre maio de 2015 e novembro de 2019, no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Brasil.

3.1. População do estudo

Foram selecionados consecutivamente 40 pacientes com LES que atendiam aos critérios de classificação do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* (2012) (Petri et al., 2012). A atividade da doença foi mensurada por meio do escore SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) (Gladman et al., 2002).

Os critérios de inclusão contemplaram pacientes com idade ≥ 18 anos e elevada atividade de doença (SLEDAI-2K > 11) (Wallace et al., 2013), com necessidade de hospitalização para administração de pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona. Pacientes com LES e infecção concomitante também foram elegíveis, desde que apresentassem doença ativa após avaliação clínica.

Entre os critérios de exclusão estavam: diagnóstico concomitante de outra doença autoimune, índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m², insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min), histórico de nefrolitíase, hipercalcúria (≥ 4 mg/kg/24 horas), hipercalcemia (cálcio total corrigido pela albumina $> 10,2$ mg/dl), má absorção intestinal, doença hepática crônica, gravidez, lactação ou recusa em participar do estudo.

3.2. Randomização

Todos os examinadores e pacientes foram cegos quanto à designação dos grupos e à alocação dos tratamentos. Os pacientes com LES foram aleatoriamente distribuídos (1:1) em dois grupos: suplementação com vitamina D em “Dose Alta (DA)” ou “Dose de Rotina (DR)”, utilizando um código de randomização gerado por computador.

3.3. Intervenção

O grupo DA recebeu colecalciferol oral (vitamina D3) em doses de 100.000 UI/semana (quatro cápsulas de 25.000 UI) durante três meses, seguido de 50.000 UI/semana (duas cápsulas de 25.000 UI) até o final do estudo, totalizando 24 semanas. Adicionalmente, foi administrada suplementação de dose de rotina (7.000 UI/semana). O grupo DR recebeu cápsulas de placebo idênticas por 24 semanas, juntamente com a suplementação de dose de rotina (7.000 UI/semana).

A adesão à suplementação foi monitorada pela contagem dos comprimidos devolvidos nas consultas de seguimento (semanas 4, 12 e 24 após a alta hospitalar), bem como por telefonemas quinzenais aos pacientes.

3.4. Tratamento da doença

Ambos os grupos receberam o tratamento de indução padrão para atividade de LES grave: pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona em altas doses (500-1000 mg/dia por três dias), seguida de redução gradual de prednisona oral (1 mg/kg/dia) ao longo de seis meses, associada a hidroxicloroquina (400 mg/dia) e a um imunossupressor (sintético ou imunobiológico). A redução da prednisona foi realizada de forma gradual ao longo das 24 semanas de estudo.

3.5. Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados clinicamente no início do estudo (durante a hospitalização), bem como 12 e 24 semanas após a alta. As variáveis demográficas e clínicas foram avaliadas através de questionário específico.

A raça foi definida através da autoidentificação racial. Este método envolve a escolha, pelo próprio participante, de uma categoria racial que se alinha com as classificações usadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela (para indivíduos de origem asiática) e indígena (IBGE 2013).

Foi recomendada fotoproteção a todos os pacientes. Nenhum deles havia utilizado vitamina D por pelo menos três meses antes de ingressar no estudo. Também foram

registrados o tempo de doença, informações sobre o tratamento do LES (uso de medicamentos, doses e dose cumulativa de prednisona) e o número de infecções incidentes durante o seguimento.

A atividade da doença foi avaliada pelo SLEDAI-2k (Gladman et al., 2002) e o índice de dano crônico relacionado ao lúpus pelo *SLICC/ACR Damage Index (SDI)* (Gladman et al., 2000), medidos no início e durante o seguimento.

A avaliação de infecções concomitantes foi realizada conforme a diretriz da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA 2009).

3.6. Parâmetros laboratoriais

Os participantes também foram avaliados com exames laboratoriais no início do estudo (durante a hospitalização), bem como 12 e 24 semanas após a alta. Os exames incluíram dados imunológicos (presença e títulos de anti-dsDNA, níveis de C3 e C4 do complemento sérico), reagentes de fase aguda (proteína C-reativa [PCR] e velocidade de hemossedimentação [VHS]), além de parâmetros metabólicos ósseos (cálcio sérico total e ionizado, hormônio da paratireoide - PTH intacto, cálcio urinário de 24 horas).

Os anticorpos anti-dsDNA foram determinados por imunofluorescência indireta utilizando *Crithidia luciliae* como substrato (Aarden LA, Ann N Y Acad Sci). As concentrações séricas de 25OHD foram medidas por imunoensaio de eletroquimioluminescência (Elecsys®, Roche). Os valores de referência de vitamina D variaram de 30 a 100 ng/ml, com insuficiência definida como concentrações séricas de 25OHD <30 ng/ml e deficiência como <20 ng/ml (Holick et al., 2011). Os coeficientes de variação intra e interensaio foram de 7,8% e 5,6%, respectivamente.

Todas as análises laboratoriais foram realizadas no nosso centro acadêmico com ampla experiência nesses testes, na Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP.

3.7. Análise estatística

O número de participantes foi determinado com base na viabilidade do estudo, considerando os recursos disponíveis, a capacidade da equipe de pesquisa e da

infraestrutura, bem como a disponibilidade de pacientes, em conformidade com as recomendações atuais (Bacchetti, 2010; Bacchetti et al., 2008). Além disso, almejamos um tamanho de amostra equivalente ao de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, previamente conduzido por nosso grupo. Este estudo avaliou a suplementação de vitamina D e demonstrou diferenças significativas nos parâmetros de atividade da doença em pacientes com LES juvenil, incluindo 20 participantes em cada grupo (Lima et al., 2016).

Foi conduzida uma análise descritiva das características demográficas, clínicas e laboratoriais, conforme o grupo alocado. As variáveis categóricas foram descritas como frequência e porcentagem, enquanto as quantitativas foram expressas como média e desvio padrão (DP) para distribuições normais, e como mediana e intervalo interquartil (IQ) para distribuições não normais. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados.

As diferenças entre os grupos foram testadas por meio do teste t de Student, teste t de Welch, teste U de Mann-Whitney ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Além disso, foi avaliada a correlação entre variáveis quantitativas de interesse na amostra total (DA + DR), utilizando o teste de correlação de Spearman devido à distribuição assimétrica dos dados.

As variações quantitativas nas concentrações de 25OHD, bem como os parâmetros relacionados à atividade da doença (frações do complemento sérico, C3 e C4, e os títulos de anti-dsDNA) foram calculadas como delta (Δ = valor final - valor inicial). As potenciais variações da 25OHD sérica associada à predição da atividade da doença foram testadas contra os marcadores conhecidos da atividade da doença. Curvas ROC foram construídas para essas variáveis, a fim de verificar o desempenho preditivo e estabelecer pontos de corte com base no índice de Youden.

As análises foram realizadas no software R, versão 3.5.2. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância foi estabelecido em 0,05.

3.8. Aprovação ética

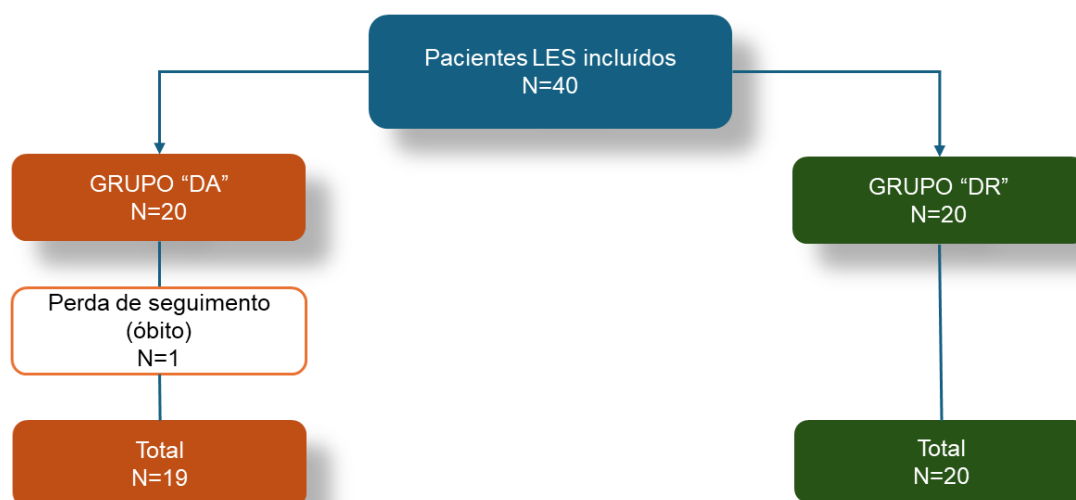
O protocolo do estudo foi registrado previamente (Clinical Trial Registry CAAE: 40675715.0.0000.0068) e recebeu aprovação do Comitê de Ética. O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Um total de 40 pacientes com LES foram incluídos no estudo (grupo DA, n=20; grupo DR, n=20). Todos completaram o acompanhamento de 24 semanas, exceto um paciente que foi internado na Unidade de Terapia Intensiva devido à infecção por tuberculose pulmonar e faleceu no quinto mês de seguimento. Como não foi possível obter os dados clínicos e laboratoriais (incluindo as concentrações de 25OHD) no momento da censura após o óbito, este paciente foi excluído da análise. Assim, 39 pacientes com LES foram considerados elegíveis para a análise final (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo



Grupo 'DA': Grupo Dose Alta; Grupo 'DR': Grupo Dose de Rotina

A tabela 1 resume as características clínicas e laboratoriais de cada grupo no início do estudo. Os grupos DA e DR eram semelhantes em relação à idade, distribuição por sexo, raça e tempo de doença. Além disso, as médias de SLEDAI-2K foram 19 (14 – 22,4) no grupo DA e 14,5 (11,8 – 21) no grupo DR ($p = 0,23$). Ambos os grupos apresentaram baixo índice de dano, com SDI <1 em ambos ($p = 0,59$).

Em relação ao tratamento do LES, a dose média diária de prednisona oral no início do estudo (antes da pulsoterapia) foi comparável entre os grupos (Tabela 1). Todos os pacientes foram submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona, com uma dose cumulativa média de $2.947,4 \pm 1.892,2$ mg no grupo DA' e 2.700 ± 1.163 mg no grupo DR ($p = 0,63$). Os imunossupressores em uso nesse momento foram hidroxicloroquina (71%), micofenolato de mofetila (38,5%), azatioprina (10,3%), ciclofosfamida (10,3%) e metotrexato (2,6%). Além disso, as concentrações séricas médias de 25OHD, cálcio, PTH e cálcio urinário foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos de suplementação de vitamina D - 'Dose Alta' vs 'Dose de Rotina' - no início do estudo.

	DA (n=19)	DR (n=20)	P
Idade, anos	33,8 ± 8,8	32,4 ± 9,0	0,64
Sexo feminino, n (%)	15 (78,9)	18 (90)	0,66
Raça negra, n (%)	8 (42,1)	3 (15)	0,08
Tempo de doença, anos	6,0 ± 5,3	8,7 ± 8,3	0,23
SDI	0 (0-1)	0 (0-1,3)	0,59
SLEDAI	19 (14,0-22,4)	14,5 (11,8-21,0)	0,23
Uso atual de prednisona, n (%)	14 (73,7)	15 (75,0)	0,55
Dose diária de prednisona, mg	21,1 (18,5)	24,5 (21,8)	0,60
25OHD, ng/ml	21,4 ± 11,6	19,8 ± 12,7	0,66
Cálcio ionizado, mg/dl	4,8 ± 0,2	4,9 ± 0,2	0,32
Creatinina, mg/dl	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,23
PTH intacto, pg/ml	31,7 ± 20,5	34,5 ± 16	0,64
Cálcio urinário, mg/24 horas	72,2 ± 58,7	114,1 ± 68,3	0,07
C3, mg/dl	70,6 ± 25,5	75,9 ± 30,0	0,53
C3 reduzido, n (%)	16 (84,2)	15 (75)	0,69
C4, mg/dl	9,1 (5,6-14,3)	8,6 (4,6-19)	0,83
C4 reduzido, n (%)	11 (57,9)	12 (60)	0,89
Anti-DNAs positivo, n (%)	11 (57,9)	12 (60)	0,89
Títulos de anti-dsDNA	85,5 (23-200)	52,5 (10,6-109,5)	0,31

Os valores foram expressos como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e n (%).

DA: dose alta; **DR:** dose de rotina; **SDI:** Systemic Lupus International Collaboration Clinics -SLICC Damage Index; **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; **25OHD:** 25-hidroxivitamina D; **PTH:** hormônio da paratireoide; **anti-dsDNA:** anti-DNA dupla- hélice.

Ao final do estudo (após 24 semanas de acompanhamento), os pacientes randomizados para o grupo DA apresentaram concentrações médias de 25OHD significativamente mais altas em comparação com o grupo DR ($43,5 \pm 17,4$ ng/mL vs. $27,7 \pm 9,0$ ng/mL, respectivamente; $p < 0,001$). Além disso, a diferença entre os valores finais e os valores basais de 25OHD ($\Delta 25\text{OHD}$) também foi significativamente maior no grupo DA [$15,4$ (6,5-31) vs. $7,9$ (3-14,9) ng/mL; $p = 0,02$]. Houve uma tendência para maior aumento de C4 (ΔC4) no grupo DA em comparação com o grupo DR (média = $7,4 \pm 7,6$ vs. $3,3 \pm 7,3$, respectivamente; $p = 0,09$), embora essa diferença não tenha atingido significância estatística (Tabela 2).

Após 24 semanas de seguimento, todos os pacientes permaneceram em uso de prednisona oral. A dose cumulativa de glicocorticoides ao final do acompanhamento foi comparável entre os grupos, assim como a dose média diária de prednisona oral (Tabela 2). A Tabela 3 compara os imunossupressores utilizados no início e ao final do estudo, não mostrando diferenças significativas na frequência de uso dos medicamentos entre os grupos.

Tabela 2. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos de suplementação de vitamina D - 'Dose Alta' vs 'Dose de Rotina' - no final do acompanhamento (6 meses)

	DA (n=19)	DR (n=20)	P
SLEDAI	2 (0-6)	0 (0-4)	0,76
ΔSLEDAI	14 (7,5-22,5)	12 (8-21)	0,23
Dose cumulativa de GC, mg	8,775 ± 3,115	9,251 ± 3,582	0,66
Dose diária de prednisona, mg /dia	21,3 ± 9,6	23 ± 16,8	0,70
Frequência de infecções durante o seguimento, n (%)	5 (26,3)	6 (30)	0,72
25OHD, ng/ml	37 (30,2-49,3)	24,0 (23,7-32,6)	<0,001
Δ25OHD, ng/ml	15,4 (6,5-31)	7,9 (3-14,9)	0,02
Cálcio ionizado, mg/dl	5,1 ± 0,2	5 ± 0,2	0,03
ΔCálcio ionizado, mg/dl	0,3 ± 0,3	0,1 ± 0,2	0,03
Creatinina, mg/dl	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,18
PTH intacto, pg/ml	33,1 ± 12,1	32 ± 13,5	0,80
Cálcio urinário, mg/24hrs	142,8 ± 66,7	106,4 ± 99,1	0,34
C3, mg/dl	98,5 ± 31,3	92,3 ± 27,5	0,51
ΔC3, mg/dl	23 (6,5-50)	15 (5,3-26)	0,29
Normalização de C3, n (%)^a	11 (68,8)	6 (40,0)	0,21
C4, mg/dl	18,8 ± 10,3	16,6 ± 9,1	0,46
ΔC4, mg/dl	7,4 ± 7,6	3,3 ± 7,3	0,09
Normalização de C4, n (%)^b	6 (54,5)	7 (58,3)	0,85
Títulos de anti-dsDNA	24 (5,6-46,9)	13,4 (0-37,7)	0,40
ΔAnti-dsDNA	26 (3,2-131,1)	28,6 (0-55,8)	0,73
Normalização dos títulos de anti-dsDNA, n (%)^c	9 (42,3)	12(60)	0,64

Os valores foram expressos como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou n (%). **DA:** dose alta; **DR:** dose de rotina; **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. **GC:** Glicocorticoide; **25OHD:** 25-hidroxivitamina D; **Δ:** Diferença entre o valor final e o valor de referência. Diferenças estatisticamente significativas são destacadas em negrito. $P < 0,05$. ^a % de pacientes com C3 abaixo dos valores de referência no início do estudo (n=16 no grupo DA e n=15 no grupo DR) que apresentaram C3 dentro dos valores de referência no final do estudo. ^b % de pacientes com C4 abaixo dos valores de referência no início do estudo (n=11 em DA e n=12 em DR) que tinham C4 dentro dos valores de referência no final do estudo. ^c % de pacientes com positividade de anti-dsDNA no início do estudo (n=15 em DA e n=14 em DR) que apresentaram anti-dsDNA não reagente no final do estudo.

Tabela 3. Frequência de uso de hidroxiclороquina e imunossupressores entre os grupos

Medicação	Início do estudo			Após 6 meses		
	DA n=19	DR n=20	P	DA n=19	DR n=20	P
Hidroxiclороquina	12 (63)	14 (70)	0,91	19 (100)	20 (100)	NA
Imunossupressores	12 (63,2)	12 (60)	0,84	19 (100)	20 (100)	NA
Azatioprina	0	4 (20)	NA	2 (10,5)	9 (45)	0,03
Metotrexato	1 (5,3)	0	AA	0	0	NA
Ciclosporina	0	0	NA	0	1 (5)	NA
Micofenolato de mofetila	8 (42,1)	7 (35)	0,89	13 (68,4)	7 (35)	0,01
Micofenolato de mofetila + tacrolimus	0	0	NA	1 (5,3)	0	NA
Ciclofosfamida	3 (15,8)	1 (5)	0,34	0	1 (5)	NA
Rituximabe	0	0	NA	2 (10,5)	2 (10)	NA
Belimumabe	0	0	NA	1 (5,3)	0	NA

Os valores foram expressos como n (%)

A análise de toda a coorte revelou uma correlação positiva entre o aumento da vitamina D sérica ($\Delta 25\text{OHD}$) e o incremento dos componentes do complemento sérico (ΔC3 , $\rho=+0,48$, $p=0,001$ e ΔC4 , $\rho=+0,35$, $p=0,025$). Por outro lado, uma correlação negativa foi observada entre $\Delta 25\text{OHD}$ e $\Delta \text{anti-dsDNA}$ ($\rho=-0,35$, $p=0,026$). Assim, um maior aumento nas concentrações de 25OHD foi associado a elevações mais expressivas nos valores de C3 e C4, além de uma maior redução nos títulos de anti-dsDNA.

Uma curva ROC foi traçada para avaliar o desempenho de $\Delta 25\text{OHD}$ na predição da normalização dos componentes C3 e C4 (Figuras 2 e 3, respectivamente). Os pacientes foram classificados de acordo com o status de C3 e C4, dependendo se os níveis de complemento estavam normais ou diminuídos. A curva ROC para os valores de $\Delta 25\text{OHD}$ na predição de C3 normal ao final do acompanhamento gerou uma área sob a curva

(AUC) de 0,741 (IC 95% 0,561-0,922). Uma análise semelhante para C4 resultou em uma AUC de 0,756 (IC 95% 0,585-0,928). Com base no índice de Youden, os valores de corte estimados para Δ 25OHD na predição da normalização de C3 e C4 foram 12,9 ng/mL e 11,7 ng/mL, respectivamente. Portanto, um aumento nas concentrações de 25OHD acima desses limiares foi associado a uma maior probabilidade de atingir níveis normais de C3 e C4.

Figura 2. Análise da curva ROC do $\Delta 25\text{OHD}$ para predição da normalização de C3 em toda a coorte

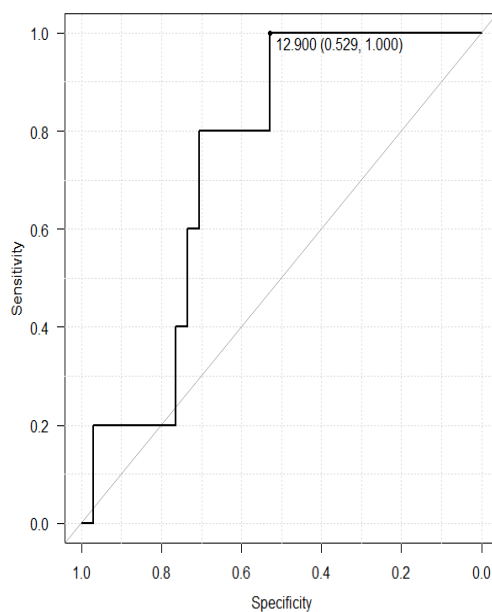
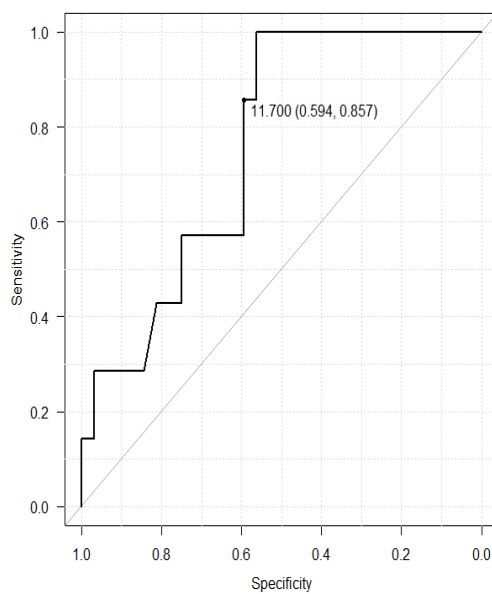


Figura 3. Análise da curva ROC do $\Delta 25\text{OHD}$ para predição da normalização de C4 em toda a coorte



A suplementação de vitamina D foi bem tolerada em ambos os grupos, com taxas de adesão superiores a 80%. De fato, a adesão de 100% foi observada em 14 pacientes de cada grupo (73,6% no grupo DA e 70% no grupo DR, $p=0,79$). Não foram observados eventos adversos em nenhum dos grupos durante o seguimento, como hipercalcemia, hipercalcúria, nefrolitíase ou aumento das concentrações séricas de creatinina. Um paciente do grupo DA faleceu no quinto mês de seguimento devido à tuberculose pulmonar grave.

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo a comparar o efeito da suplementação de vitamina D3 em altas doses versus baixas doses em pacientes com LES grave e uso de elevadas doses de glicocorticoides (pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona). O aumento das concentrações séricas de vitamina D foi associado à redução dos títulos de anticorpos anti-dsDNA e à melhora do complemento sérico (C3 e C4), independentemente do tratamento imunossupressor ou do regime de dose de vitamina D3 utilizado, embora uma tendência de maior aumento nos valores de C4 no grupo foi observado entre aqueles que receberam a dose mais alta de colecalciferol. Além disso, a administração de altas doses (até 100.000 UI semanais de colecalciferol por via oral) demonstrou ser segura ao longo de 6 meses de suplementação.

A deficiência de vitamina D é frequentemente observada em pacientes com LES, com dados de prevalência que variam entre 16% e 95% em diferentes populações (Mok et al., 2012; Amital et al., 2010; Cutillas et al., 2014; Kim et al., 2011; Toloza et al., 2010; Borba et al., 2009). Em nosso estudo, 80% dos pacientes com LES em atividade grave apresentavam valores insuficientes de 25OHD (<30 ng/dL).

Diversos fatores podem influenciar o status de vitamina D no LES, afetando seu metabolismo ou regulando negativamente a função dos seus receptores. Entre eles estão a própria atividade da doença, o envolvimento renal, o status hormonal, a fotoproteção e o uso de medicamentos como glicocorticoides, anticonvulsivantes, antimaláricos e inibidores da calcineurina (Mok et al., 2013; Hassanililou et al., 2017).

Apesar da alta prevalência de hipovitaminose D em LES, a relação entre as concentrações séricas de 25OHD e a atividade da doença permanece um tema de debate (Magro et al., 2021; Petri et al., 2013; Zheng et al., 2019; Casella et al., 2012). Um estudo brasileiro prévio revelou que pacientes com LES em alta atividade apresentavam valores significativamente mais baixos de 25OHD e 1,25(OH)₂D em comparação àqueles com atividade leve e aos controles (Borba et al., 2009). Em uma coorte de pacientes chineses, a deficiência de vitamina D foi associada a uma maior atividade da doença, tanto no início do estudo quanto durante seu acompanhamento, além de estar ligada a *flares* mais graves (Mok et al., 2018). Um estudo anterior de Mok et al. (2013) identificou uma correlação

inversa entre as concentrações de 25OHD e a atividade clínica do LES, bem como com os títulos de anti-C1q e anti-dsDNA; contudo, ao contrário de nossos achados, não houve associação com os níveis de complemento sérico. Nesse estudo, a deficiência de vitamina D demonstrou especificidade comparável à do anti-C1q, embora menos sensível que o anti-dsDNA para a detecção da atividade clínica, tanto renal quanto extra-renal. Ademais, também entre pacientes israelenses e europeus, observou-se uma relação inversa entre a vitamina D sérica e a atividade da doença (Amital et al., 2010). Attar et al. (2013) reportaram uma associação entre deficiência de vitamina D e baixo C4 (Casella et al., 2012) e altos títulos de anti-DNA.

Por outro lado, outros estudos não encontraram associação entre hipovitaminose D e atividade do LES. Por exemplo, um estudo transversal brasileiro constatou que 37,7% dos pacientes com LES apresentavam insuficiência de vitamina D, porém não houve associação das concentrações de 25OHD e atividade de doença. É importante ressaltar, entretanto, que esse estudo incluiu pacientes com baixa atividade (SLEDAI = 2) (Souto et al., 2011). Além disso, Costenbader et al. (2008), Toloza et al. (2010), Kim et al. (2010) e Munoz-Ortega et al. (2012) também não evidenciaram associação entre hipovitaminose D e atividade do LES. Esses estudos estão apresentados no Quadro 1 da seção Introdução.

Poucos autores investigaram os benefícios da suplementação de vitamina D em pacientes com doenças reumatológicas imunomediadas, e os resultados permanecem conflitantes. Em artrite reumatoide, por exemplo, evidências indicaram uma correlação negativa entre os valores séricos de 25OHD e os marcadores de inflamação, como proteína C reativa e DAS-28 (Lin et al., 2016), além de uma tendência à redução da atividade da doença após suplementação da vitamina (Franco et al., 2017; Lee et al., 2016).

No caso específico do LES, em um estudo conduzido por nosso grupo, Lima et al. (2016) demonstraram que a suplementação de colecalciferol oral, 50.000 UI por semana, durante 24 semanas, foi eficaz na melhora dos parâmetros laboratoriais de atividade da doença (mediana SLEDAI no início do estudo = 4), além de proporcionar uma redução significativa na fadiga em pacientes com LES de início juvenil. Outro ensaio clínico, envolvendo 39 pacientes com LES (SLEDAI > 5), demonstrou que a suplementação com colecalciferol (1.200 UI por dia durante 3 meses) resultou em uma diminuição expressiva

na atividade da doença, conforme evidenciado pela redução da pontuação média do SLEDAI de $12,7 \pm 4,9$ para $6,2 \pm 2,7$, uma queda média de $6,5 \pm 2,2$ pontos. Além disso, foi observada melhora nos escores de fadiga (Rifa'I et al., 2016). Em uma coorte prospectiva que incluiu pacientes com comprometimento renal, Petri et al. (2013) relataram que um aumento de 20 ng/mL na vitamina D sérica foi associado a uma redução de 21% nas chances de apresentar alta atividade da doença ($\text{SLEDAI} \geq 5$) e de 15% nas chances de proteinúria significativa (relação proteína/creatinina na urina > 0.5) em pacientes com LES (Petri et al., 2013).

Em consonância com nossos resultados, a suplementação de vitamina D em altas doses (100.000 UI de colecalciferol por semana durante 4 semanas, seguida de 100.000 UI por mês durante 6 meses) em 20 pacientes com LES demonstrou efeitos benéficos, como o aumento de células T CD4⁺ virgens e células T reguladoras, além de uma redução nas células efetoras Th1 e Th17, células B de memória e títulos de anticorpos anti-DNA. Porém, em contraste com nosso estudo, esses pacientes apresentavam menor grau de atividade da doença ($\text{SLEDAI} < 8$) (Terrier et al., 2012). Por outro lado, um estudo conduzido por Aranow et al. (2015) não detectou diferenças na atividade da doença em pacientes com LES estável e inativo após 12 semanas de suplementação de vitamina D, comparando doses baixas (2.000 UI/dia), altas (4.000 UI/dia) e placebo. Em nosso estudo, não foram observadas diferenças significativas nos desfechos laboratoriais de atividade da doença entre os diferentes regimes de dose de colecalciferol. No entanto, identificou-se uma tendência de aumento mais acentuado nos níveis de C4 no grupo que recebeu a dose mais elevada. Assim, a suplementação parece exercer um efeito benéfico mais pronunciado em pacientes com doença mais ativa. Além disso, o uso de doses elevadas pode trazer benefícios adicionais na redução da atividade da doença, especialmente em casos de atividade grave e em pacientes que utilizam doses muito altas de glicocorticoides.

Adicionalmente, no estudo de Lima et al., cerca de 30% dos pacientes com lúpus juvenil mantiveram valores de 25OHD insuficientes ou deficientes mesmo após seis meses de suplementação, apesar da boa adesão ao tratamento (Lima et al., 2016). Esses dados refletem a complexidade da correção da hipovitaminose D em pacientes com LES, particularmente em populações pediátricas, que podem exibir resistência à normalização

da 25OHD sérica. Estudos mais recentes indicam a eficácia de regimes de suplementação mais intensivos, principalmente para pacientes com formas mais graves da doença, em que a deficiência de vitamina D é exacerbada pelo processo inflamatório crônico e pelo uso prolongado de glicocorticoides, que interferem no metabolismo da vitamina (Mazidi et al., 2022; Barrea et al., 2021). No presente estudo, o grupo que recebeu doses elevadas de vitamina D3 atingiu concentrações médias adequadas de 25OHD, enquanto o grupo tratado com a dose de rotina permaneceu com insuficiência de vitamina D, conforme os valores médios de 25OHD registrados ao final do estudo. Corroborando esses achados, Kavadiachanda et al. (2023) observaram que, em pacientes com LES sob imunossupressão estável (SLEDAI-2K <10), a suplementação com doses elevadas de colecalciferol (60.000 UI semanais, seguidas de 60.000 UI mensais) foi segura e mais eficaz em aumentar as concentrações de 25OHD, em comparação com a administração de 30.000 UI mensais por seis meses (Δ 25OHD 9,5 vs. 2,6 ng/mL).

Embora a expressão do receptor nuclear de vitamina D (VDR) em células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, e a presença de 1 α -hidroxilase (CYP27B1) em várias células imunes estejam bem documentadas, os mecanismos pelos quais a vitamina D regula a imunidade ainda não foram completamente esclarecidos (Wacker et al., 2013). Estudos mais recentes sugerem que a vitamina D exerce um papel fundamental na modulação da resposta imune inata e adaptativa, atuando diretamente em células B, T e dendríticas (Cantorna et al., 2019).

A ação regulatória da vitamina D em células B ativadas tem sido proposta como um dos mecanismos que explicam sua capacidade de inibir a produção de anticorpos e modular o ambiente inflamatório (Aranow et al., 2011; Chen et al., 2007). A deficiência de vitamina D está associada ao aumento na produção de autoanticorpos, facilitada pela ativação exacerbada das células B, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão de doenças imunomediadas, como o LES (Schneider et al., 2014). Um estudo mais recente demonstrou que a suplementação de vitamina D pode atenuar essa resposta inflamatória ao reduzir a ativação das células B e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α (Yin et al., 2022). Além disso, Shahin et al. (2017) identificaram uma correlação negativa entre os valores séricos de 25OHD e as concentrações de IL-17, IL-23 e autoanticorpos, sugerindo que a vitamina D pode atuar na regulação da resposta

imune Th17, diretamente implicada na patogênese de diversas doenças imunomediadas. Esses dados são apoiados por outros estudos que indicam que a vitamina D regula não apenas a produção de citocinas inflamatórias, mas também a resposta dos linfócitos T reguladores (Zheng et al., 2020; Chakhtoura et al., 2023). Corroborando esse potencial imunomodulador da vitamina D, os resultados do presente estudo reforçam o papel da suplementação na redução da produção de anticorpos anti-DNA e no aumento dos níveis séricos de complemento, particularmente em casos de doença ativa grave e com necessidade de altas doses de glicocorticoides (pulsoterapia).

O uso de doses elevadas de vitamina D3 oral foi seguro. Os resultados de cálcio sérico e urinário mantiveram-se dentro dos limites normais após seis meses de suplementação de colecalciferol em ambos os grupos, e nenhum efeito adverso grave foi registrado. A suplementação foi bem tolerada, com quase todos os pacientes (71,8%) apresentando 100% de adesão ao tratamento ao longo dos seis meses de acompanhamento.

O estudo apresenta algumas limitações. Embora os resultados indiquem que a intervenção foi eficaz, o tamanho de amostra relativamente pequeno pode não ter fornecido poder estatístico suficiente para identificar diferenças mais significativas entre os grupos. Além disso, devido ao fato de que os pacientes apresentavam distintas manifestações de atividade de doença (renais, hematológicas, vasculares, etc.) e foram submetidos a regimes imunossupressores diversificados, os resultados podem ter sido afetados pela heterogeneidade da amostra e seu tratamento. Os participantes foram recrutados ao longo de todas as estações do ano, o que significa que a variação sazonal na síntese endógena de vitamina D pode ter afetado os resultados. Contudo, o impacto da sazonalidade é mais significativo em estudos que incluem um grupo placebo, devido ao potencial aumento de vitamina D nesse grupo, dependendo da estação em que a amostra sanguínea foi coletada. No nosso estudo, esse fator é menos relevante, pois todos os participantes receberam vitamina D. Outra limitação refere-se ao curto período de seguimento, que pode ter restringido a capacidade de observar benefícios mais expressivos da vitamina D na atividade da doença. De fato, em um estudo realizado em Malta, Magro et al. (2021), evidenciaram que, apesar de uma porcentagem maior de pacientes ter alcançado a concentração sérica alvo de 25OHD em 6 meses, a melhora na

atividade da doença e na fadiga foi mais pronunciada aos 12 meses. Isso sugere que um período de suplementação de vitamina D superior a 6 meses pode ser necessário para atingir os benefícios máximos na atividade da doença.

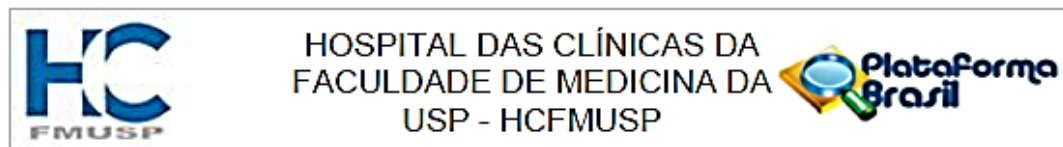
CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou os efeitos benéficos da suplementação oral de vitamina D3 por 24 semanas em pacientes com LES de alta atividade, tratados com doses elevadas de glicocorticoides. Tanto as doses elevadas quanto as doses de rotina de colecalciferol tiveram um impacto positivo nos parâmetros laboratoriais de atividade da doença, com uma tendência de maior aumento nos valores de C4 no grupo que recebeu a dose mais alta de colecalciferol. Além disso, as doses elevadas foram mais eficazes em manter concentrações séricas adequadas de vitamina D ao final de 6 meses. Nenhum evento adverso foi associado à suplementação, mesmo em doses elevadas.

Dado que a suplementação com altas doses de vitamina D é mais eficaz na elevação das concentrações de 25OHD, e que essa elevação está associada à normalização dos níveis de complemento sérico e à redução dos títulos de anticorpos anti-DNA, os resultados deste estudo sugerem que doses mais elevadas de colecalciferol podem constituir uma estratégia de suplementação mais eficaz em pacientes com LES, especialmente naqueles com alta atividade da doença e em tratamento com doses elevadas de glicocorticoides. Nossos achados reforçam o papel potencial da vitamina D como adjuvante ao tratamento convencional do LES, ajudando a mitigar a atividade inflamatória em pacientes com doença altamente ativa.

7. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico internados na enfermaria de reumatologia.

Pesquisador: Rosa Maria Rodrigues Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40675715.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.015.217

Data da Relatoria: 27/01/2015

Apresentação do Projeto:

Estudo randomizado duplo cego controlado por placebo e aleatorizado com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação de vitamina D nos parâmetros de atividade de doença, fadiga e incidência de infecções do trato respiratório superior em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico internados na enfermaria de reumatologia.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D nos parâmetros de atividade de doença, fadiga e status infeccioso em pacientes com Lúpus eritematoso internados na Enfermaria do Serviço de Reumatologia da FMUSP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Evidências sugerem que a vitamina D tem um grande potencial na regulação da resposta imunológica, e que sua suplementação pode estar associada a melhora da atividade da doença no LES, assim como na melhora da fadiga. Estudos mostram a importância da vitamina D na prevenção e combate a infecções. Os riscos relacionados a suplementação de colecalciferol são muito baixos. A dose de 100000UI por semana já foi utilizada em outros estudos mostrando-se segura. Doses altas de colecalciferol pode levar a um aumento da calciúria, nefrolitíase, hipercalcemia em pacientes considerados de

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.015.217

risco. Esses pacientes serão excluídos do nosso estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Delineamento adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado adequado sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 08 de Abril de 2015

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : ☐ M ☐ F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico internados na enfermaria de reumatologia "

PESQUISADOR: Profa. Dra. Rosa Maria R. Pereira

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45920

CARGO: Professora Titular da Disciplina de Reumatologia e Chefe do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas

UNIDADE DO HCFMUSP: ICHC - Reumatologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

☒
☐

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

☐
☐

RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Você foi admitido(a) neste hospital para o tratamento de doença. Como parte de seu tratamento, você fará exames de sangue para avaliar como está a sua doença. Você está sendo convidado(a) a participar desse estudo fornecendo a nossa equipe (doando) 20ml de sangue (4 colheres de sopa/ 2 tubinhos de coleta), uma urina de 24 horas, além de responder a questionários de fadiga, qualidade de vida, e questionários de avaliação psicológica. Serão 4 coletas no total em um período de 6 meses de acompanhamento. Antes de decidir, leia este documento que se chama Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE. Faça quantas perguntas achar necessário. Se for preciso, leve para casa e discuta com seus amigos e familiares. Tenha certeza que entendeu todo o texto.

Sobre o estudo

Você está sendo convidado para participar deste estudo onde pretendemos analisar os valores no sangue de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico internados na enfermaria da reumatologia, e suas associações com índices de fadiga, ansiedade/depressão, qualidade de vida e atividade de doença. Também iremos avaliar se a reposição dessa vitamina melhora a sua doença. Para analisar a melhor forma de tratamento, é preciso fazer comparações nos tratamentos e por isso pesquisa será dividida em dois grupos por sorteio:

Grupo 1: Tomará 2 comprimidos de 50.000U (100.000 U) da vitamina D por semana durante 3 meses e depois 1 comprimido (50.000 U) por semana por mais 3 meses

ou

Grupo 2: Tomará 2 comprimidos de produto não ativo (placebo) por 3 meses e depois 1 comprimido de produto não ativo (placebo) por mais 3 meses.

O sorteio significa que você será designado(a) para um grupo ao acaso, e não saberá qual medicação estará recebendo (vitamina D ou placebo).

O objetivo é avaliar se a suplementação rigorosa de vitamina D em pacientes com Lúpus tem influência nos índices de fadiga, ansiedade/depressão, qualidade de vida e atividade de doença.

Durante a pesquisa você responderá a questionários de informações gerais sobre dados pessoais, uso de medicamentos para o lúpus eritematoso sistêmico, data do diagnóstico e do início de acompanhamento ambulatorial (no início da pesquisa). Também serão aplicados questionários validados para avaliar fadiga (FACIT-F), ansiedade e depressão (HADS), qualidade de vida (SF-36) e atividade de doença (SLEDAI) durante todo o acompanhamento da pesquisa.

Serão colhidos exames de sangue e urina de 24 horas como é feito de rotina, para ver o nível no sangue desta vitamina D. Serão 4 coletas de 20ml de sangue (4 colheres de sopa/ 2 tubinhos de coleta) e 4 coletas de urina de 24 horas em um período de 6 meses de acompanhamento. Será também realizado exame de densitometria óssea para avaliar o seu osso (massa óssea).

Porque fornecer (doar) o material?

É importante conhecer melhor a sua doença e os pesquisadores (médicos e pesquisadores de várias áreas) vão fazer testes com as amostras doadas. Os resultados podem ajudar a desenvolver novas possibilidades de tratamento. Não há nenhum benefício imediato para o participante. Caso o estudo mostre que a suplementação rigorosa de vitamina D traz benefícios no tratamento do lúpus poderemos, no futuro, instituir esse tratamento para os nossos pacientes.

Quando será o exame?

Os exames de sangue e urina serão realizados no momento da internação, e após 1 mês, 3 meses e 6 meses da internação. As coletas serão realizadas no dia de retorno ao ambulatório de Lupus. O

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

mesmo acontecerá com a aplicação dos questionários. A densitometria óssea será realizada apenas no início e após 6 meses de suplementação.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Riscos de sua participação

Durante a coleta de sangue poderá ocorrer um mínimo extravasamento de sangue, com pouca dor no local após a coleta. A coleta de urina de 24hrs não oferece riscos. Para a realização de densitometria, você receberá uma pequena radiação (menor do que a recebida na realização de um Raio-x de tórax).

Proteção dos seus direitos e de sua confidencialidade

Todo o material usado para pesquisa será identificado no laboratório por um código formado por números e letras. Assim seu nome não vai ser divulgado e sua privacidade e identidade serão preservadas. Os resultados da pesquisa, quando publicados, irão manter o seu anonimato e poderão ser utilizados em pesquisas futuras. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente individualmente.

Pagamentos, despesas e benefícios:

Se você concordar que os pesquisadores usem o material fornecido do modo explicado aqui, você não receberá pagamentos por isso. Se a pesquisa gerar resultados com este material, você também não terá direito a pagamentos por isso. Os resultados das pesquisas com seu material podem, futuramente, ajudar e beneficiar outras pessoas com a mesma doença que você, melhorando o controle do tratamento sua da doença. Não há despesas pessoais para o voluntário e nem ajuda de custo.

Autonomia

Sua decisão de participar da pesquisa é totalmente voluntária. Se você não concordar em permitir o uso do seu material para pesquisa, sua decisão não afetará, de nenhum modo, o seu tratamento. Você pode também decidir não participar da pesquisa a qualquer momento. Esta decisão será respeitada sem qualquer problema a você ou seu atendimento na instituição.

Por favor, leia com atenção e assinale as opções que você concorda. Estas serão as condições que iremos tratar o material que você fornecerá.

Você concorda em fornecer a amostra de sangue para a pesquisa?

() Sim () Não

Garantia de acesso

Sempre que você quiser conversar sobre algum resultado de pesquisa de seu material, ou quiser obter informações de qualquer tipo, ou tirar qualquer dúvida, você deve procurar a um dos responsáveis pela pesquisa na área de Reumatologia. O investigador principal é a Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira responsável que pode ser encontrada no endereço: Av. Dr. Arnaldo, 255 - 3º andar – sala 3105 - Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 01246-000 Telefone(s) (11) 30617213. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – email: cappesq@hcnet.usp.br.

E se desistir de participar do estudo?

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico internados na enfermaria de reumatologia".

Eu discuti com a Dra. Rosa Maria R. Pereira sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data/...../.....

Assinatura da testemunha (para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data/...../.....

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Assinatura do responsável pelo estudo

Data/...../.....

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, Kiss E, Rovensky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandaman-Goddard G, Shoenfeld Y. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D?. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1155-7.
- Among-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, Hoyos ML, Rozman B, Efes I, Shapira Y, Shamis A, Amital H, Youinou P, Schoenfeld Y. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J. Autoimmun*. 2012; 39(3): 234-9.
- Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, Zanola A, Piva N, Cutolo M, et al. A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimen of vitamin D supplementation in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(4-5): 499-506.
- Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, Massarotti EM, Mackay MC, Koumpouras F, Coca A, Chatham W, Clowse M, Criscione-Schreiber L, Callahan S, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, Oswald M, Gregersen P, Diamond B. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of vitamin D3 on the interferon signature in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7): 1848-1857.
- Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9): 1137-42.
- Bacchetti P, McCulloch CE, Segal MR. Simple, defensible sample sizes based on cost efficiency. *Biometrics*. 2008;64(2):577-585.
- Bacchetti P. Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives. *BMC Med*. 2010;8:17.
- Baldini C, Sedie AD, Luciano N, Pepe P, Ferro F, Talarico R, Tani C, Mosca M. Vitamin D in 'early' primary Sjogren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes?. *Rheumatology International*. 2014;34(8): 1159-64.
- Barrea, L., Muscogiuri, G., Di Somma, C., Altieri, B., Annunziata, G., Conte, M., ... & Colao, A. (2021). Vitamin D and its role in inflammatory diseases: from mechanisms to therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11659. <https://doi.org/10.3390/ijms222111659>
- Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, Collins CE, Gilkeson GS, Diamond B, Hardin JA. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PloS One*. 2010;5(2):e9193.
- Bikle DD. Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2022; 51(1): 91-105.

- Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, Noonan WT, Rovin BH, Nagaraja HN, Yu CY. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012;21, 855-864.
- Bishop NJ. Vitamin D and bone health. *British Journal of Sports Medicine*. 2019; 53(19): 1225-1230.
- Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Oct;20(11):1155-60.
- Borba VZC, Vieira JGH, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009;20(3):427-33.
- Cai G, Wang L, Fan D, Xin L, Liu L, Hu Y, Ding N, Xu S, Xia G, Jin X, Xu X, Zou Y, Pan F. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2015;438: 316-22.
- Cantorna, M. T., Snyder, L., Lin, Y.-D., & Yang, L. (2019). Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*, 11(11), 2592. <https://doi.org/10.3390/nu11112592>
- Carvalho JF, Blank M, Kiss E. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:550–557.
- Casella CB, Seguro LPC, Takayama L, Medeiros D, Bonfa E, Pereira RMR. Juvenile onset systemic lúpus erythematosus: a possible role for vitamin D in disease status and bone health. *Lupus*. 2012; 21(12):1335-42.
- Chakhtoura, M., Azar, S. T., Cooper, C., Harvey, N., & Cooper, D. (2023). Vitamin D supplementation for patients with autoimmune disease: from evidence to clinical practice. *Current Osteoporosis Reports*, 21(1), 15-30. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00798-1>
- Chandrashekara S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. In *J Rheum Dis*. 2017; 20(7): 825-831.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Human B Cell Differentiation. *The Journal of Immunology*. 2007;179(3):1634-1647.
- Costenbader KH, Feskanich D, Garcia EB, Holmes M, Karlson EW. Vitamin D intake and Risks of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(4): 530–535.
- Cutillas-Marco E, Marquina-Vila A, Grant WB, Vilata-Corell JJ, Morales-Suarez-Varela MM. Vitamin D and cutaneous lúpus erythematosus: effect of vitamin D replacement on disease severity. *Lupus*. 2014;23(7):615-23.
- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D - Its Role and Uses in Immunology. *FASEB Journal*. 2001;15:2579-2585.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1689-1969.

- Demay MB, Bikle DD, Karsenty G. Vitamin D and the skeletal system: New insights into mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024; 20(2): 75-90.
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, Mitchell DM, Murad H, Powers S, Rao SD, Scragg R, Tayek JA, Valent AM, Walsh JM, McCartney CR. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024; 109, 1907-1947.
- Fragoso TS, Dantas AT, Marques CDL, Junior LFR, Melo JHL, Costa AJG, Duarte ALBP. 25-Hydroxivitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(1):60-5.
- Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicina(Baltimore)*. 2017;96(23):e7024.
- Garf KE, Marzouk H, Garf AE. Vitamin D status in Egyptian patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2015; 35, 1535-1540.
- Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, Fallahi P, Lumetti F, Spinella A, Campomori F, Manfredi A, Manzini CU, Antonelli A, Ferri C. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(3): 583-590.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly J G, Isenberg DA, Petri M, Nived O, Snaith M, Sturfelt G. The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2): 373-6.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2): 288-91.
- Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, Saulescu I, Predeteanu D, Balanescu A, Berghea F, Opris D, Borangiu A, Constantinescu C, Negru M, Ionescu R. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2): 50-55.
- Hassanalilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights*. 2017;9(1): 1.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and management. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023; 108(4): 1439-1451.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
- Holick MF. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94(3): 619S-630S
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(2):73-8.

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). “Características Étnico-Raciais da População: um Estudo das Categorias de Classificação do Censo Demográfico 2010.” IBGE, 2013. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf>
- Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimifar M. The effect of vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017; 22:4.
- Kavadichanda C, Singh P, Maurya S, Tota S, Kiroubagarin A, Kounassegarane D, Anand S, Negi VS, Aggarwal A. Clinical and serological association of plasma 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels in lupus and the short-term effects of oral vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):2.
- Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011;31(9):1189-94.
- Lambros A, Kostoglou AI, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases, Review. *Biomolecules*. 2023;13(4): 709.
- Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):827-833.
- Lima G, Paupitz J, Aikawa N, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. 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*. 2016;68(1):91-8.
- Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum vitamin D level and Rheumatoid Arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146351.
- Liu Y. Vitamin D and bone health: a review. *Endocrine Reviews*. 2020; 41(4): 354-376.
- Lomarat W, Pakchotanon R, Chaiamnuay S. A Randomized double-blind comparative clinical trial to evaluate efficacy of vitamin D in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016.
- Magro R, Saliba C, Camilleri L, Scerri C, Borg A. Vitamin D supplementation in systemic lúpus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatol*. 2021;5(1): 53.
- Mandal M, Tripathy R, Panda AK, Pattanaik SS, Dakua S, Pradhan AK, Chakraborty S, Ravindran B, Das BK. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R49.
- Manual de infecções do trato respiratório 2009. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- Manual de infecções do trato urinário 2009. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
- Mazidi, M., Davies, I. G., Mikhailidis, D. P., Sattar, N., & Banach, M. (2022). Implications of serum vitamin D levels in patients with autoimmune rheumatic diseases: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical*

- Endocrinology & Metabolism, 107(6), 1848-1862.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac075>
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; vol 50, 72-77.
- Mithal A. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Endocrine Reviews*. 2013; 34(5): 724-752.
- Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus*. 2012;21(1): 36-42.
- Mok CC, Bro ET, Ho LY, Singh RJ, Jannetto PJ. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2685-2692.
- Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(5): 453-63.
- Muñoz-Ortego J, Torrente-Segarra V, Prieto-Alhambra D, Salman-Monte TC, Carbonell-Abello J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scan J Rheumatol*. 2012;41(6):472-5.
- Perez-Cornago A. Vitamin D and the immune system: a review of the evidence. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018; 55(1): 34-43.
- Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder L. Vitamin D in SLE: Modest association with disease activity and urine protein/creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(7):1865-1871.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8): 2677-86.
- Piantoni S., Andreoli L, Scarsi M, Zanola A, Dall'Ara F, Pizzorni C, Cutolo M, Airo P, Tincani A. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*. 2015;24(4-5):490-8.
- Rifa'i A, Kalim H, Kusworini, Wahono CS. Effect of vitamin D supplementation on disease activity (SLEDAI) and fatigue in Systemic Lupus Erythematosus patients with hypovitamin D: An open clinical trial. *Indonesian Journal of Rheumatology*. 2016; Vol8
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide M V, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology(oxford)*. 2008;47(6): 920-3.
- Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirra C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(8): 1160-5.
- Schneider L, Dos Santos ASP, Santos M, Chakr RM, Monticielo OA. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: state of the art. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1033-8.

- Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaitre O, Frances C, Guern VL, Liote F, Smail A, Limal N, Perard L, Clavel HD, Huong DLT, Asli B, Kahn JE, Sailler L, Ackermann F, Papo T, Sacre K, Fain O, Stirnemann J, Cacoub P, Group PLUS. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000027.
- Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, Firwana M, Seisa M, Wang Z, Scragg R, Kiely ME, Lips P, Mitchell DM, Demay MB, Pittas AG, Murad MH. A Systematic review supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024; 109(8): 1961-1974.
- Shahin D, Farahty RM, Houssen ME, Machaly SA, Sallam M, ElSaid TO, Neseem NO. Serum 25-OH vitamin D level in treatment-naive systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity, IL-23 and IL-17. *Lupus*. 2017; 26(9): 917-926.
- Souto M, Coelho A, Guo C, Mendonça L, Argolo S, Papi J, Farias M. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*. 2011;20(10):1019-26.
- Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E. The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol*. 2008; 68(3): 261-269.
- Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N, Mariampilli K, Rosenzwajg M, Carpentier W, Musset L, Piette J C, Six A, Klatzmann D, Saadoun D, Patrice C, Costedoat-Chalumeau N. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5): R221.
- Thudi A, Yin S, Wandstrat AE. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2008;.335(2): 99-104.
- Tian J. The role of vitamin D in the regulation of osteoclastogenesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021; 36(1): 1-12.
- Toloz SMA, Cole DEC, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19(1):13-9.
- Wacker M, Holich MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
- Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus and related Syndromes*, Eight Edition. 2013.
- Wang Y. Effects of vitamin D supplementation on bone mineral density and fracture incidence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(5): 1854-1862.
- Weinstein RS. Bone resorption in the regulation of bone mass. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014; 10(1): 47-56.
- Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2009;155(2):260-5.

- Yap KS, Northcott M, Hoi AB-Y, Morand EF, Nikpour M, Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus science & Medicine*. 2015;2:e000064.
- Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2011. Volume 15, p. 17-24.
- Yin, K., Agrawal, D. K. (2022). Vitamin D modulates immune and inflammatory responses in autoimmune diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 64, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.02.001>
- Zardi EM, Basta F, Afeltra A. Levels of Vitamin D, Disease Activity and Subclinical Atherosclerosis in Post-menopausal Women with Sjogren's Syndrome: Does a Link Exist?. In *Vivo*. 2016; 30(5): 721-5.
- Zhang L, Duan Y, Zhang TP, Huang XL, Li BZ, Ye DQ, Wang J. Association between the serum level of vitamin D and systemic sclerosis in a Chinese population: a case control study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(8): 1002-1008.
- Zheng R, Gonzalez A, Yue J, Wu X, Qiu M, Gui L, Zhu S, Huang L. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in patients with systemic lúpus erythematosus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med Sci*. 2019;358(2): 104-114.
- Zheng, Z., Yu, H., Zhou, Q., He, Y., & Yang, Z. (2020). Effects of vitamin D supplementation on T regulatory cells in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Journal of Clinical Immunology*, 40(6), 867-879. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00799-5>.

APÊNDICE

9. APÊNDICE

Apresentação oral no 37º SBR 2020 Congresso Brasileiro de Reumatologia, realizado nos dias 9 a 12 de setembro em Campinas – SP.



37º SBR 2020
Congresso
Brasileiro de Reumatologia



<https://doi.org/10.47650/CBR.2020.17558>

VITAMIN D3 SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH SEVERE SLE DISEASE: BENEFITIAL EFFECTS WITH HIGH OR ROUTINE DOSES IN A RANDOMIZED STUDY

Lisbeth Arancibia Aguilá¹, Felipe Mendonça de Santana¹, Michelle Remião Ugolini-Lopes², Luciana Parente Costa Seguro¹, Rosa Maria Rodrigues Pereira^{1*}

¹Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brazil.

*Corresponding author: rosamariarp@yahoo.com

BACKGROUND

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with pleiotropic and potentially serious manifestations. Studies indicate a potential role of vitamin D in SLE disease activity but studies on inpatients with SLE have not been performed. The aim of our study was to evaluate the effect of high dose vitamin D3 oral supplementation versus placebo, in patients with severe SLE disease activity submitted to corticosteroid pulse therapy.

MATERIALS AND METHODS

Forty SLE patients (85% women), admitted to a tertiary rheumatology ward, were included in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. One group was submitted to placebo (G1, n = 20) and the other group to vitamin D3 100,000 IU/week (G2, n = 20). Both groups received routine dose of vitamin D3 (7,000 IU/week), as well as standard treatment for SLE activity. All patients (baseline SLEDAI – G1: 17.6 ± 10.06 vs. G2: 19.3 ± 8.07 , $p = 0.57$) received methylprednisolone pulse therapy (0.5–1 g/day, 3–5 days). Demographic and laboratory variables were collected at baseline and at months 1, 3 and 6 of follow-up. Fatigue, quality of life and functionality were assessed by appropriate questionnaires at baseline and follow-up. The outcomes of interest in the study were changes in clinical variables and laboratory tests related to disease activity, assessed in the form of delta (Δ = final value – baseline value). The total follow-up was 6 months. Student's T test, Welch's T test, Mann-Whitney, Spearman correlation and ROC curves were used, as appropriate. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

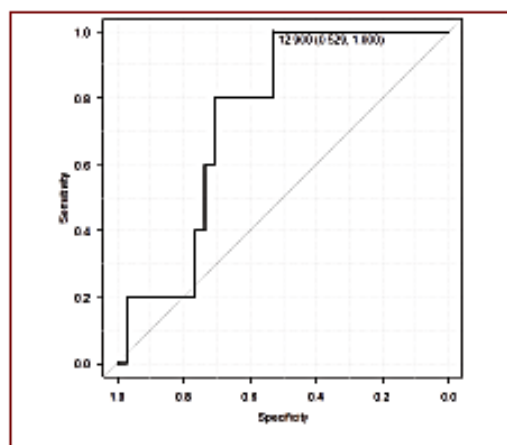


Figure 1. ROC curve for performance of $\Delta 25\text{OH-VitD}$ to predict C3 normalization in the entire cohort.

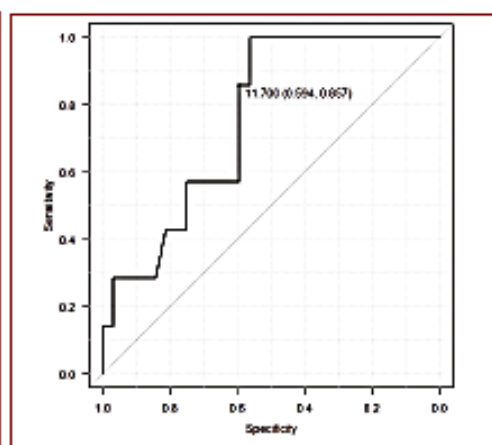


Figure 2. ROC curve for performance of $\Delta 25\text{OH-VitD}$ to predict C4 normalization in the entire cohort.

RESULTS

Both groups were homogeneous for most of the baseline variables. After supplementation, statistical significance was found in serum Δ calcium (G1: 0.08 ± 0.23 vs. G2: 0.27 ± 0.30 mg/dL, $p = 0.037$), serum Δ 25OHD (G1: 795 [IQ 14.95–3.0] vs. G2: 15.4 [IQ 31.0–6.5] ng/mL, $p = 0.028$) and a positive trend in Δ C4 (G1: 3.27 ± 7.32 vs. G2: 7.38 ± 7.59 mg/dL, $p = 0.093$). There were no significant differences between randomized groups for other variables. For a second analysis, assessing the entire sample in spite of group allocation, Δ 25OHD showed significant positive correlation with Δ disease activity parameters, namely Δ C3 ($\rho = 0.48$, $p = 0.001$), Δ C4 ($\rho = 0.35$, $p = 0.025$), Δ anti-DNAs ($\rho = -0.35$, $p = 0.026$). The analysis by ROC curve of the performance of Δ 25OHD to discriminate decreased levels of C3 (Fig. 1) and C4 (Fig. 2) showed an area under the curve with moderate performance (C3- AUC 0.741, cut-off of Δ 12.9) (C4- AUC 0.757, cut-off of Δ 11.7).

CONCLUSION

Maintenance of adequate serum 25OHD levels, whether by supplementation of high or routine doses, was associated with a positive effect on laboratory parameters in severe SLE patients receiving high dose parenteral corticosteroid.