

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CLEANDRO PIRES DE ALBUQUERQUE

**VARIAÇÃO DA INTENSIDADE DE RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA  
AMBIENTAL E SUA RELAÇÃO COM A FREQUÊNCIA DE  
INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO**

BRASÍLIA

2012

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CLEANDRO PIRES DE ALBUQUERQUE

**VARIAÇÃO DA INTENSIDADE DE RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA  
AMBIENTAL E SUA RELAÇÃO COM A FREQUÊNCIA DE  
INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília.

Orientador:

Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto

Brasília

2012

CLEANDRO PIRES DE ALBUQUERQUE

VARIAÇÃO DA INTENSIDADE DE RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA AMBIENTAL E  
SUA RELAÇÃO COM A FREQUÊNCIA DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR  
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Dissertação apresentada como requisito  
parcial à obtenção do Grau de Mestre, ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Médicas da Faculdade de Medicina,  
Universidade de Brasília.

Aprovada em 27 de junho de 2012.

BANCA EXAMINADORA  
(em ordem alfabética)

Professora Doutora Ana Patrícia de Paula  
Universidade de Brasília

Professor Doutor Leopoldo Luiz dos Santos Neto  
Universidade de Brasília

Professora Doutora Licia Maria Henrique da Mota  
Universidade de Brasília

Professor Doutor Pedro Luiz Tauil  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho ao meu Deus, que me deu a vida, fez-me conhecer de Sua imensa Graça e me tem conduzido mansamente às águas tranquilas, por amor de Seu Nome.*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Napoleão Gomes de Albuquerque e Eliane Pires de Albuquerque, que me trouxeram ao mundo, criaram-me com amor, ensinaram-me em integridade e justiça e me deram todos os demais meios necessários para uma adequada educação, elemento esse indispensável ao pleno desenvolvimento humano.

À minha esposa, Luciana Cruvinel de Albuquerque, e filha, Elise Cruvinel de Albuquerque, que abriram mão de muitas horas de seu tempo comigo, para que esse trabalho fosse realizado. E ao meu filho, Mateus Cruvinel de Albuquerque, que neste momento, ainda não tendo vindo à luz, já permeia meus pensamentos e me move adiante.

Às minhas irmãs Larrissa e Liz Vanessa e à minha sobrinha Laelli, que são parte indissociável de minha história, de forma que há um pouco delas também em tudo que eu possa vir a escrever.

Aos integrantes (atuais e pregressos) da equipe de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, particularmente ao Dr. Francisco Aires Correa Lima, Dr. Rodrigo Aires Correa Lima, Dr. José Antônio Braga da Silva, Dr. Cezar Kozak Simaan, Dra. Licia Maria Henrique da Mota e Dra. Ana Patrícia de Paula, que contribuíram definitivamente para minha formação técnica e humana e aguçaram em mim o gosto pelas coisas acadêmicas.

Aos amigos Dr. Leandro Crispim de Oliveira Lacerda (também integrante da equipe de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília), Dr. Alexandre Shigemi Vicente Hidaka e Dr. Gustavo Pavlik Haddad – estes últimos, colegas contemporâneos da residência médica na especialidade – com todos os quais muito aprendi e com quem vivenciei, no tempo de minha formação, preciosos momentos que permanecem indelévels em minha memória.

Ao Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos (CPTEC) / Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) / Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, com especial referência à pesquisadora Dra. Simone Marilene Sievert da Costa, que gentilmente selecionou e me enviou os dados aqui utilizados sobre índice ultravioleta.

Ao Departamento de Regulação, Avaliação e Controle (DRAC) / Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) / Ministério da Saúde, com particular menção ao analista Raphael Zerlottini dos Reis, que operacionalizou a pesquisa dos dados de internação hospitalar no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto, especial agradecimento por todo o incentivo, compreensividade, disponibilidade, orientação e paciência que generosamente me dispensou, desde os preâmbulos deste projeto, sem os quais a sua concretização teria sido para mim impossível.

## RESUMO

**Introdução:** luz ultravioleta (UV) é capaz de induzir experimentalmente manifestações clínicas no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Todavia, é incerto se as variações sazonais da radiação UV ambiental determinam modificações correspondentes na distribuição temporal das exacerbações da doença, com possíveis reflexos nas frequências de internação hospitalar.

**Objetivo:** analisar a relação entre a frequência de internações hospitalares por LES e a variação da intensidade de radiação ultravioleta ambiental. **Métodos:** registros de todas as internações por LES, em hospitais do Distrito Federal, nos anos 2004 a 2008, foram pesquisados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde. Dados sobre radiação ultravioleta, na forma do índice ultravioleta, foram obtidos do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Diferenças trimestrais, quanto às internações hospitalares foram verificadas por análise de variância baseada em postos. O trimestre de maior radiação ultravioleta foi comparado aos demais, pelo teste de Dunnett. A relação entre o número de internações hospitalares e o índice ultravioleta foi avaliada por modelo auto-regressivo.

**Resultados:** foram registradas 1824 internações pela doença, no período. Os maiores níveis do índice ultravioleta foram observados no verão, e os menores, no inverno. A mediana e intervalo interquartil (IIQ) das internações mensais por LES, em cada trimestre, foram 24 (IIQ 9,5) registros/mês em dezembro-janeiro-fevereiro (verão); 29 (IIQ 11,5) em março-abril-maio; 35 (IIQ 10) em junho-julho-agosto (inverno) e 29 (IIQ 6,5) em setembro-outubro-novembro. Os trimestres diferiram quanto ao número de internações hospitalares ( $p = 0,034$ ). As internações foram significativamente menos frequentes em dezembro-janeiro-fevereiro frente a junho-julho-agosto. Achou-se relação inversa entre o número de internações hospitalares e o índice ultravioleta ( $p = 0,024$ ). **Conclusões:** a intensidade da radiação ultravioleta ambiental mantém relação inversa para com o número de internações hospitalares por LES, havendo predomínio de internações no inverno. Os achados sugerem potencial da luz UV para induzir ativação do LES com retardo de meses, após o aumento da exposição, e com gravidade suficiente para repercutir sobre a frequência de internações hospitalares pela doença.

**Descritores:** Raios Ultravioleta; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Hospitalização.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ultraviolet (UV) light can elicit clinical manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE), under experimental conditions. However, it is not clear whether seasonal changes in the environmental UV light could influence the time distribution of the disease's exacerbations, with possible reflexes on hospital admissions. **Objective:** To analyze the relation between the frequencies of hospital admissions due to SLE and the intensity of environmental UV radiation. **Methods:** The medical records of all the admissions due to SLE between 2004 and 2008, in hospitals in the Brazilian Federal District, were researched in the Hospital Information System of the national Unique System of Health. Data on UV radiation, in the form of UV index were obtained from the National Institute for Space Research. Quarterly differences regarding the admissions were confirmed by analysis of variance. The quarter with the highest UV radiation was compared with the others, using the Dunnett's test. The relation between the number of hospital admissions and the UV index was assessed by autoregressive model. **Results:** 1824 admissions were recorded in the period. The highest levels of UV index were observed in the summer, and the lowest, in the winter. Monthly median and interquartile range (IQR) of hospital admissions for lupus by quarter were 24 (IQR 9.5) admissions/month in December-January-February (summer in the Southern Hemisphere); 29 (IQR 11.5) in March-April-May; 35 (IQR 10) in June-July-August (winter) and 29 (IQR 6,5) in September-October-November. The quarters differed in the number of admissions ( $p = 0.034$ ). Hospital admissions were significantly less frequent in the period of December-January-February compared to June-July-August. Inverse relationship between the number of admissions and the UV index ( $p = 0.024$ ) was found. **Conclusions:** An inverse relationship was found between the environmental UV radiation and the admissions due to SLE, which were more frequent in the winter. The findings suggest the potential for UV light to induce the activation of lupus with a delay of months after increased exposure, severe enough to reflect on the frequencies of hospital admissions due to the disease.

**Keywords:** Ultraviolet Rays; Lupus Erythematosus, Systemic; Hospitalization.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
1.1. Generalidades sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico .....	10
1.2. Generalidades sobre Luz Ultravioleta .....	11
1.3. Efeito Imunossupressor da Luz UV .....	11
1.4. Luz UV e Apoptose Celular.....	13
1.5. Apoptose Celular e Autoimunidade .....	14
1.6. Apoptose Celular no Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	17
1.7. Exposição à Luz UV e Manifestações Clínicas no Lúpus.....	19
2. JUSTIFICATIVA .....	26
3. OBJETIVOS .....	27
3.1. Objetivo Geral.....	27
3.2. Objetivos Específicos .....	27
4. METODOLOGIA .....	28
4.1 Definição do Tipo Metodológico de Estudo.....	28
4.2 Origem dos Dados sobre Internação Hospitalar .....	28
4.3. Origem dos Dados sobre Radiação Ultravioleta .....	29
4.4 Procedimentos Estatísticos .....	30
4.5. Considerações Éticas.....	31
5. RESULTADOS .....	31
6. DISCUSSÃO .....	35
7. CONCLUSÃO .....	41
8. REFERÊNCIAS.....	42
APÊNDICES .....	53
APÊNDICE A – Resultados Computacionais dos Testes Estatísticos .....	53
APÊNDICE B – Manuscrito Submetido à Publicação .....	64
ANEXOS.....	77
ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa .....	77
ANEXO B – Comprovante de Submissão de Manuscrito à Publicação.....	78

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Generalidades sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática, autoimune, de etiologia incompletamente compreendida, caracterizada por produção de autoanticorpos e com manifestações clínicas variadas, acometendo quaisquer dos sistemas orgânicos.<sup>1</sup> A teoria prevalente acerca do desenvolvimento de LES considera uma etiologia multifatorial, envolvendo susceptibilidade genética, fatores hormonais e gatilhos ambientais. Anormalidades interessando numerosos componentes do sistema imunitário são descritas nessa doença.<sup>2-4</sup>

O Colégio Americano de Reumatologia propôs em 1982, com posterior modificação em 1997, um conjunto de critérios de classificação da doença, de alta especificidade, objetivando consistência e uniformização em projetos de pesquisa. Um indivíduo é formalmente considerado como portador da doença, caso apresente, simultânea ou consecutivamente, pelo menos quatro dentre os seguintes onze critérios: eritema malar, erupção cutânea discoide, fotossensibilidade cutânea, úlceras orais, artrite, serosite (pleurite ou pericardite), alterações renais (proteinúria ou cilindros celulares), alterações neuropsiquiátricas, alterações hematológicas (anemia hemolítica auto-imune, leucopenia, linfopenia ou plaquetopenia), alterações imunológicas (anti-DNA, anti-Sm ou antifosfolípidos) e anticorpos antinucleares (ou Fator Anti-Nuclear – FAN).<sup>5,6</sup>

A incidência do LES, em diferentes países e etnias, varia entre aproximadamente 1 e 9 casos por 100.000 pessoas por ano, enquanto que a prevalência varia de menos de 15 até mais de 150 casos por 100.000 habitantes.<sup>2,7</sup> A prevalência, em geral, é mais alta entre os afro-americanos e mais baixa nas descendências europeias. Mulheres são afetadas com mais frequência que os homens, havendo muita variabilidade nas proporções relatadas entre os gêneros, desde aproximadamente 5 até 23:1. Embora a doença possa acometer indivíduos de qualquer idade, o pico de incidência comumente se situa entre a terceira e quinta décadas de vida.<sup>8</sup> No Brasil, em Natal-RN, a incidência anual de LES foi estimada em 8,7 casos / 100.000 habitantes, com média de idade dos casos novos de 31,8 anos.<sup>9</sup> Em Cascavel-PR,

reportou-se incidência de 4,8 casos / 100.000 habitantes por ano, com média de idade de 41,5 anos.<sup>10</sup>

## 1.2. Generalidades sobre Luz Ultravioleta

Luz Ultravioleta (UV) corresponde à faixa do espectro de radiação eletromagnética com comprimentos de onda entre 400 e 100nm. Em um *continuum* decrescente de comprimentos de onda, a radiação UV se interpõe, no espectro, entre a luz violeta visível e os raios X. O segmento UV se subdivide em UV-A (400 a 320nm), UV-B (320 a 280nm) e UV-C (280 a 100nm).<sup>11</sup> Na atmosfera, ozônio, oxigênio (O<sub>2</sub>) e vapor d'água filtram cerca de 90% da radiação solar UV-B e quase toda a UV-C, de maneira que 95% da radiação UV que chega à superfície da terra é UV-A. Entretanto, UV-B possui mais energia e é cerca de 1000 vezes mais eritemogênica que a UV-A, sendo assim a maior responsável pelas queimaduras solares cutâneas.<sup>12</sup> Radiação UV é capaz de ionizar moléculas e induzir reações químicas.

O Ácido Desoxirribonucleico (ADN) é um cromóforo, que se modifica em sua estrutura molecular pela absorção de luz ultravioleta. Da interação com a radiação UV advém dano ao ADN, quer pela produção de formas reativas do oxigênio, seja pela formação de fotoprodutos do ADN, tal como os dímeros de pirimidina ciclobutano (DPC) e os 6-4-fotoprodutos (6-4-FP).<sup>13, 14</sup> O espectro de ação da luz UV para formação de DPC se assemelha àquele para indução de eritema na pele humana, notadamente na faixa entre 300 e 340nm, sugerindo que o eritema cutâneo decorrente da exposição à radiação UV seja marcador clínico para dano fotoinduzido ao ADN.<sup>15</sup> Fotoprodutos resultantes da interação entre a luz UV e o ADN celular podem desencadear eventos de fosforilação, transdução de sinal, ativação de fatores de transcrição e de enzimas, entre outros, resultando em processos celulares como apoptose, mitose, diferenciação e transformação.<sup>16</sup>

## 1.3. Efeito Imunossupressor da Luz UV

Doses baixas a moderadas de radiação UV são capazes de determinar imunossupressão, tanto local quanto sistêmica.<sup>16, 17</sup> Por outro lado, doses maiores tendem a determinar respostas inflamatórias e potencialmente auto-antigênicas.<sup>18</sup> Interleucina 10 (IL-10), que é secretada por queratinócitos irradiados, exerce papel central no fenômeno de

imunossupressão induzida por UV.<sup>19, 20</sup> Outros mediadores solúveis implicados nesse fenômeno são a IL-4, o fator de necrose tumoral alfa (FNT-a), a prostaglandina E2 (PGE2), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, o hormônio estimulante de melanócitos alfa e o fator ativador plaquetário.<sup>21-26</sup> IL-12, por outro lado, é capaz de prevenir a imunossupressão associada à radiação UV, possivelmente via indução dos sistemas de reparo do ADN.<sup>27-29</sup> Ativação direta da fração C3 do sistema complemento pela luz UV resulta na produção aumentada de IL-10 por macrófagos/monócitos, com supressão de IL-12.<sup>30, 31</sup>

Luz UV provoca depleção de Células de Langerhans (CL) na pele, bem como reduz a capacidade funcional das CL remanescentes, interferindo com a apresentação de antígenos.<sup>32-35</sup> Radiação UV induz resposta de linfócitos T auxiliares tipo 2 (LTa2) e supressão de resposta de LTa1, sendo esse desvio de resposta mediado pela ação de IL-10, IL-4 e FNT-a.<sup>21, 36, 37</sup> Linfócitos B fotoirradiados também evocam resposta de LTa2, inibindo liberação de IL-12 por células dendríticas.<sup>38</sup> Luz UV induz LT regulatórios antígenos-específicos, que medeiam tolerância imunológica.<sup>39, 40</sup> Dano fotoinduzido ao ADN parece ser gatilho para o surgimento dos LT regulatórios, o que pode ser prevenido sob ação de IL-12, indutora dos sistemas de reparo de ADN.<sup>29</sup> Outro cromóforo relevante na imunossupressão provocada por radiação UV é o ácido urocânico, um metabólito da histidina, o qual se acumula na pele, dada a ausência de enzima catabolizante nos queratinócitos. O isômero *trans* do ácido urocânico é convertido pela luz UV na forma *cis*, com propriedades imunossupressoras.<sup>41, 42</sup>

Embora a maioria dos estudos de imunossupressão mediada por radiação UV disponíveis, até o momento, tenha sido conduzida em modelos animais ou com células humanas *in vitro*, alguma evidência também aponta para a ocorrência do fenômeno *in vivo*, em seres humanos.<sup>43-45</sup> Pacientes com LES, entretanto, parecem responder de forma diversa à luz UV. Fotossensibilidade exacerbada e surgimento de lesões cutâneas ante a exposição a doses baixas a moderadas de radiação UV são características do LES.<sup>46, 47</sup> O efeito imunossupressor da radiação UV parece ser sobrepujado, nesses pacientes, por uma tendência pró-inflamatória e/ou imunoativadora intrínseca à doença ante tal estímulo.

#### 1.4. Luz UV e Apoptose Celular

Radiação UV induz morte celular por apoptose, através de uma variedade de mecanismos. Dano ao ADN, com formação de fotoprodutos como os dímeros de pirimidina ciclobutano, parece ser o gatilho principal. Potencialização dos sistemas de reparação do ADN, seja pela adição de enzimas exógenas ou por indução mediada por IL-12, efetivamente reduz a formação de células apoptóticas após irradiação UV.<sup>48, 49</sup> Uma segunda via consiste na ativação direta do receptor de membrana CD95/Fas pela luz UV, mesmo na ausência de ligante.<sup>50, 51</sup> Ainda um terceiro mecanismo diz respeito à produção de formas reativas do oxigênio pela radiação UV, as quais induzem liberação de citocromo c do espaço intermembranoso mitocondrial para o citosol, com consequente ativação da programação apoptótica.<sup>52</sup>

Apoptose é um modo de morte celular, ativo e controlado, com características morfológicas bem definidas.<sup>53</sup> As células em apoptose se retraem em relação às adjacências e se tornam arredondadas. Há redução do volume celular (picnose), condensação da cromatina, fragmentação do núcleo (cariorrexe), pouca ou nenhuma modificação ultraestrutural das organelas citoplasmáticas, formação de bolhas membranosas na superfície celular e manutenção da continuidade da membrana plasmática até as fases tardias do processo. Organelas e outros conteúdos citoplasmáticos, além de fragmentos nucleares, são acondicionados nas protrusões membranosas superficiais (bolhas), que por fim se destacam da célula, constituindo os corpúsculos apoptóticos, que são rapidamente englobados por fagócitos. Preferencialmente, macrófagos removerão as células e corpúsculos apoptóticos, porém outras células (e.g. fibroblastos, células musculares lisas vasculares, células dendríticas, etc.) também podem fazê-lo. O processamento degenerativo tem sequência dentro do fagossoma, com a digestão dos conteúdos englobados até seus componentes mais básicos, que por fim serão disponibilizados para reutilização ou eliminados.<sup>54, 55</sup> Usualmente, o processo ocorre na ausência de inflamação.<sup>56</sup>

Várias das alterações morfológicas características da apoptose são ocasionadas pela proteólise restrita de substratos específicos, mediada pela família de proteases denominadas caspases.<sup>57-59</sup> O sistema das caspases pode ser ativado a partir de estímulos oriundos do meio extracelular (via extrínseca) ou intracelular (via intrínseca). A via extrínseca se inicia com a

ativação por ligantes, de “receptores de morte” na membrana plasmática, como o CD95/Fas, o TRAILR1/2 e outros membros da superfamília de receptores do FNT.<sup>60</sup> Tais receptores, quando ativados, recrutam e concentram procaspases 8 e 10 (zimógenos), com auxílio de proteínas adaptadoras. Esses zimógenos possuem baixa atividade proteolítica intrínseca, suficiente para, em estado de concentração, ativarem-se mutuamente (mecanismo de indução por proximidade).<sup>61, 62</sup> Da via intrínseca, por sua vez, participam proteínas da família Bcl-2, cujo equilíbrio (entre representantes pró-apoptóticos e anti-apoptóticos) é afetado por uma variedade de estímulos agressivos à célula. Essas proteínas regulam a liberação de agentes indutores de apoptose, particularmente o citocromo c, do espaço intermembranoso mitocondrial para o citosol. Liberado para o citosol perimitocondrial, o citocromo c se associa ao complexo formado pela caspase 9 e seu cofator Apaf-1, constituindo a forma ativa da holoenzima, assim denominada apoptossoma. A caspase 8 (via extrínseca), por sua vez, é também capaz de ativar a proteína Bid, membro da família Bcl-2 (via intrínseca), com resultante liberação de citocromo c para o citosol, constituindo, assim, um elo entre as vias.<sup>63</sup> Por qualquer dos caminhos, o resultado final será a ativação em cascata do sistema, com caspases antecedentes clivando as subsequentes, até a ativação dos elementos efetores, representados pelas caspases 3, 6 e 7, que mediarão a apoptose<sup>64, 65</sup>.

Sob ação das caspases, as células em apoptose emitem fatores quimiotáticos direcionados a fagócitos mononucleares.<sup>66, 67</sup> Lisofosfatidilcolina, esfingosina-1-fosfato, fractalcina (CX3CL1), além ATP e UTP, entre outros, já foram descritos como exercendo tal função.<sup>68-71</sup> Lactoferrina, por outro lado, sinaliza aos polimorfonucleares para que se mantenham afastados.<sup>72</sup> Paralelamente, alterações na membrana plasmática, notadamente a externalização da fosfatidilserina, marcam as células e corpúsculos apoptóticos, permitindo sua identificação pelos fagócitos recrutados.<sup>73</sup> Receptores de membrana nos fagócitos ligam-se à fosfatidilserina diretamente ou com mediação de proteínas solúveis, como a MFG-E8 (*Milk Fat Globule Epidermal Growth Factor 8*), desencadeando o processo endocítico.<sup>66, 74</sup> Finalmente, após ingerirem suas presas apoptóticas, os macrófagos emitem sinais tolerógenos, incluindo TGF- $\beta$  e IL-10, criando um microambiente local antiinflamatório.<sup>56, 75, 76</sup>

### **1.5. Apoptose Celular e Autoimunidade**

O manejo das células em apoptose é crítico à homeostase orgânica. Havendo falha ou retardo na eliminação dessas células, o processo apoptótico progride até transição para

necrose secundária, sobrevivendo perda de integridade das membranas plasmáticas e derramamento de conteúdos intracelulares.<sup>77</sup> Vários desses conteúdos funcionam no meio extracelular, como “sinais de perigo” ou alarminas, também conhecidos como DAMP (*Danger Associated Molecular Patterns*), evocando respostas imunitárias.<sup>78, 79</sup> De acordo com esse modelo, células apresentadoras de antígenos são ativadas mediante interação sinais, que podem ser elementos constitutivos ou induzidos, provenientes de células e tecidos lesionados ou sob estresse. Esses sinais não se encontram normalmente expostos no meio extracelular, em condições fisiológicas.<sup>80</sup> Uma vez ativadas, as células apresentadoras de antígenos dão sequência à resposta direcionada contra os antígenos apresentados. Assim, a ativação do sistema imunitário (ou a ausência dela), frente à interação com um determinado antígeno, dependeria mais das informações providas pelas células e tecidos locais do que do tipo ou da origem do antígeno.<sup>78</sup>

Durante a apoptose, diversos constituintes celulares são proteoliticamente modificados sob ação das caspases, com eventual formação de neo-antígenos. O processamento continua mesmo após a transição para necrose secundária, via mecanismos independentes de caspases.<sup>81</sup> Ademais, vários componentes intracelulares, incluindo elementos originariamente “ocultos”, são relocados de suas posições originais, com destino às vesículas que brotam da superfície da membrana plasmática.<sup>54, 55</sup> Queratinócitos em apoptose, após irradiação UV, promovem rearranjo da localização subcelular de antígenos próprios, como Ro, La, Sm e U1-RNP, que se agrupam na superfície dessas células, tornando-se acessíveis ao sistema imunitário.<sup>82-84</sup> Havendo falha ou retardo na eliminação das células e corpúsculos apoptóticos pelos macrófagos, esse material pode vir a ser capturado por células dendríticas. Apresentadoras profissionais de antígenos, as células dendríticas, ao contrário dos macrófagos, eficientemente apresentam antígenos oriundos de células apoptóticas, com risco de ativação imunitária e de indução de auto-imunidade.<sup>85, 86</sup> Células em apoptose são, portanto, capazes de prover simultaneamente material auto-antigênico modificado e sinais promotores de resposta a esse mesmo material (sinais de perigo).

Em razão do processamento apoptótico, sinais de perigo oriundos de células secundariamente necróticas (pós-apoptóticas) possivelmente diferem daqueles provenientes da necrose primária. Na necrose primária, uma intensa agressão celular ou privação energética resultará em rápida perda de integridade das membranas, antes de qualquer proteólise significativa. São sinais de perigo, de células em necrose secundária, já consistentemente

identificados, até o momento, o ácido úrico, auto-antígenos clivados por caspase ou por granzima B e nucleossomas associados à proteína HMGB1 (*High Mobility Group Box 1*).<sup>67</sup>

Nucleossomas – subunidades conformacionais da cromatina – são clivados durante a apoptose, por endonucleases e liberados para o meio extracelular.<sup>87-89</sup> Níveis aumentados de nucleossomas circulantes foram encontrados em pacientes com LES, induzindo a formação de auto-anticorpos anti-nucleossomas.<sup>90-92</sup> Níveis plasmáticos de anti-nucleossomas, particularmente na isoforma IgG3, correlacionam-se com atividade de doença no LES.<sup>93</sup> Nucleossomas são alvos antigênicos maiores no LES, capazes de induzir LT auxiliares auto-reativos.<sup>94, 95</sup> Iniciada a apoptose, há uma janela de oportunidade, estimada em cerca de 24h, para eliminação apropriada do material em degeneração, antes que nucleossomas comecem a ser liberados em quantidades significativas para o meio extracelular.<sup>89</sup>

HMGB1 é uma proteína nuclear, não-histona, que se liga ao ADN, induzindo sua curvatura na estrutura em dupla hélice, além de participar da regulação transcricional. HMGB1 é liberada para o meio extracelular a partir de células necróticas e também durante a apoptose, sobretudo nas fases mais tardias do processo.<sup>96</sup> Na apoptose, uma proporção substancial de HMGB1 torna-se firmemente ligada à cromatina hipoacetilada, impedindo sua liberação na forma livre.<sup>97</sup> Essa fração ancorada à cromatina é, todavia, liberada para o meio extracelular, na apoptose tardia, sob a forma de complexos nucleossoma–HMGB1, e pelo menos parte dos nucleossomas encontrados no sangue periférico de pacientes com LES está associada à HMGB1. A própria capacidade dos nucleossomas livres no meio extracelular para evocar respostas imunitárias é pelo menos parcialmente dependente da associação com a HMGB1.<sup>98</sup> HMGB1 é um potente mediador de inflamação, provocando ativação de macrófagos e liberação de citocinas pró-inflamatórias, via mecanismos envolvendo o receptor TLR2 (*Toll-Like Receptor 2*).<sup>97-99</sup> Complexos nucleossoma–HMGB1 induzem maturação de células dendríticas, com aumento da expressão de moléculas coestimulatórias, e estão implicados na geração de autoanticorpos anti-ADN, anti-histona e outros contra antígenos nucleares extraíveis.<sup>98</sup>

Níveis aumentados de HMGB1 são encontrados na pele lesional de pacientes com lúpus eritematoso cutâneo, tanto em lesões espontâneas quanto naquelas experimentalmente induzidas por radiação UV. Nas lesões fotoinduzidas, o pico de expressão de HMGB1 coincide com a fase mais ativa das manifestações cutâneas.<sup>100, 101</sup> Prevalência e níveis



aumentados de anticorpos anti-HMGB1 circulantes foram encontrados em pacientes com LES comparados a controles saudáveis. Dentre os pacientes, aqueles que exibiam anti-HMGB1 apresentavam também os escores mais altos no índice SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). Melhora clínica coincidiu com redução dos níveis de anti-HMGB1.<sup>102</sup>

Células em apoptose são, pois, reservatórios de auto-antígenos modificados, com potencial para induzir respostas pró-inflamatórias e quebra de autotolerância. Essas células devem ser tempestivamente removidas, preferencialmente por macrófagos, sob pena de ruptura da homeostase orgânica. Há que se reconhecer, todavia, que nossos atuais modelos acerca das interrelações entre apoptose, necrose, inflamação e autoimunidade ainda não estão perfeitamente desenvolvidos. A visão dominante atual é que o rápido engolfamento de células apoptóticas por fagócitos profissionais teria efeito antiinflamatório e protetor contra autoimunidade, enquanto que a fagocitose de células necróticas (primária ou secundariamente) favoreceria inflamação e fenômenos autoimunes. Entretanto, há observações que parecem desafiar esse modelo tal como proposto.<sup>103-107</sup>

### **1.6. Apoptose Celular no Lúpus Eritematoso Sistêmico**

Diversas anormalidades na geração e manejo de células apoptóticas são descritas no LES.<sup>76, 108</sup> Reportam-se taxas aumentadas de apoptose de vários tipos celulares no LES, incluindo monócitos, macrófagos, linfócitos, linfoblastos, células endoteliais e neutrófilos, resultando em sobrecarga de material em degeneração, auto-antigênico e potencialmente pró-inflamatório.<sup>109-116</sup> Correlação entre atividade da doença e taxas de apoptose celular já foi observada.<sup>112, 113, 115</sup>

De outro lado, monócitos e macrófagos de pacientes lúpicos demonstram capacidade reduzida para fagocitose de elementos apoptóticos.<sup>110, 117</sup> Hepburn et al.<sup>118</sup> identificaram múltiplos corpúsculos apoptóticos em 80% das biópsias de medula óssea de pacientes lúpicos com citopenias, sugerindo defeito ou sobrecarga dos mecanismos de eliminação. Esses elementos raramente são observados *in vivo*, pois que, em condições normais, são rapidamente removidos.<sup>119</sup> Kuhn et al.<sup>120</sup> observaram acúmulo de elementos apoptóticos na pele de pacientes com lúpus cutâneo, na comparação entre biópsias sequenciais, realizadas 24h e 72h após irradiação UV. Controles saudáveis, por outro lado, demonstraram redução

significativa desses elementos, entre as biópsias, atestando adequada eliminação. Soro de pacientes com LES induz redução *in vitro* da capacidade fagocitária de macrófagos de doadores saudáveis, bem como apoptose acelerada de neutrófilos, monócitos e linfócitos.<sup>110, 121</sup>

Variadas anormalidades já foram observadas nos monócitos e macrófagos de pacientes lúpicos, contribuindo para sua relativa inabilidade fagocitária frente ao material apoptótico. Citam-se alterações morfológicas, capacidade de adesão diminuída, defeito celular intrínseco, número reduzido dos fagócitos e densidade reduzida de receptores de superfície envolvidos na regulação da fagocitose.<sup>111, 116, 122, 123</sup> Baumann et al.<sup>124</sup> encontraram múltiplas células apoptóticas não engolfadas e reduzido número de macrófagos de corpo tingível – especializados em fagocitar células apoptóticas – nos centros germinativos de linfonodos de um grupo de pacientes com LES. Material apoptótico foi identificado, nos linfonodos desses pacientes, associado à superfície de células dendríticas foliculares, ensejando a apresentação a linfócitos B auto-reativos. Já nos indivíduos-controles, o material apoptótico era visto essencialmente no interior dos macrófagos. Os achados sugerem que uma densidade reduzida de macrófagos favoreceria vias alternativas fagocitárias, com maior potencial indutor de inflamação e auto-imunidade.

Níveis circulantes elevados da proteína MFG-E8, que medeia a ligação da fosfatidilserina de células apoptóticas a receptores de membrana em fagócitos, foram vistos em um grupo de pacientes com LES. O excesso de MFG-E8 é capaz de inibir *in vitro* o engolfamento de células apoptóticas por fagócitos, possivelmente por saturação de sítios de ligação em ambos os tipos de células.<sup>125</sup> Altos níveis de vesículas derivadas de membrana plasmática (que brotam de células em apoptose e também sob determinados estímulos) foram também observados no plasma de pacientes com anticorpos antifosfolípidos e LES, comparados a controles saudáveis. Essas micropartículas inibem, de forma dose-dependente, a fagocitose de linfócitos apoptóticos (células Jurkat) por macrófagos *in vitro*, provavelmente por competição pelos sítios de ligação de fosfatidilserina nos fagócitos.<sup>126</sup>

Deficiências absolutas ou relativas de componentes do sistema complemento e de pentraxinas (Proteína C Reativa, Amiloide Sérico P, Pentraxina 3) são descritas no LES. Pentraxinas e frações do complemento opsonizam células e corpúsculos apoptóticos, desempenhando papel relevante na sua adequada eliminação.<sup>127</sup> Donnelly et al.<sup>128</sup>

identificaram incapacidade de ligação de C1q a neutrófilos em apoptose, em pacientes com LES, sugerindo defeito relacionado à via C1q/calreticulina/CD91, de reconhecimento e eliminação de células apoptóticas. Bijl et al.<sup>129</sup> observaram que macrófagos de doadores saudáveis, incubados em soro de pacientes lúpicos, com doença ativa, passavam a demonstrar capacidade significativamente reduzida para fagocitose de linfócitos em apoptose (células Jurkat). O efeito era revertido pela adição de soro de doadores normais, estando associado a níveis diminuídos de frações do complemento C1q, C4 e C3 no soro dos lúpicos. Fazzini et al.<sup>130</sup> encontraram níveis muito baixos de pentraxina 3 (PTX3) em pacientes com LES, em contraste com pacientes com vasculites sistêmicas e controles saudáveis. Embora a biologia da PTX3 ainda não esteja completamente elucidada, ela parece mediar fagocitose de células apoptóticas por macrófagos e simultaneamente inibir fagocitose por células dendríticas, apresentadoras de antígenos.<sup>131, 132</sup>

Anticorpos contra moléculas envolvidas no reconhecimento e eliminação de células apoptóticas também parecem implicados no processamento defeituoso da apoptose no LES. Auto-anticorpos circulantes, direcionados contra C1q, Proteína C Reativa, Amiloide P Sérico, Lecitina Ligadora de Manose e Apolipoproteína A1, moléculas essas envolvidas em processos de remoção tecidual de elementos indesejáveis, já foram todos identificados com frequências significativas em pacientes com LES.<sup>133</sup> Reefman et al.<sup>134</sup> demonstraram que imunoglobulinas G (IgG) purificadas de pacientes lúpicos, com variadas especificidades autoantigênicas, depositam-se *in vitro* sobre linfócitos e queratinócitos em apoptose tardia, inibindo a fagocitose dessas células por macrófagos, via interação com receptores Fc-gamma nos fagócitos. O fenômeno não ocorre com IgGs purificadas de doadores saudáveis ou de pacientes com artrite reumatoide (FAN negativos). Autoanticorpos anti-Ro e anti-La também parecem implicados na eliminação defeituosa de células apoptóticas.<sup>135</sup>

### **1.7. Exposição à Luz UV e Manifestações Clínicas no Lúpus**

Em estudo pioneiro, publicado em 1965, Epstein et al.<sup>136</sup> estabeleceram protocolos de irradiação UV capazes de reproduzir lesões de pele específicas da doença em pacientes lúpicos. Pesquisas subsequentes ratificaram esses resultados e desenvolveram variações da técnica de provocação utilizada para investigação de fotossensibilidade cutânea no lúpus eritematoso<sup>137-140</sup>. Vários desses estudos incluíram pacientes com LES e não somente com doença limitada à pele.<sup>46, 47, 141, 142</sup> Todos confirmam a capacidade da luz UV para induzir

manifestações clínicas cutâneas no lúpus. Em um ensaio clínico aberto, multicêntrico, 47 pacientes com lúpus cutâneo (subagudo, n = 14; discoide, n = 20; tímido, n = 13) e 13 voluntários saudáveis, foram irradiados com doses padronizadas de UVA (323–436 nm, média de 60,9 J/cm<sup>2</sup>/dose) e UVB (285–350 nm, média de 142,8 mJ/cm<sup>2</sup>/dose), por 3 dias consecutivos. Vinte e dois pacientes (47%) desenvolveram lesões cutâneas fotoinduzidas 8 a 12 dias em média após a irradiação, ao passo que nenhum dos voluntários saudáveis o fez. Dos 22 pacientes fotorresponsivos, 19 (86%) tiveram confirmação histológica de lesão específica de lúpus eritematoso induzida pelo teste. Dentre os voluntários, 5 foram biopsiados; nenhum apresentou qualquer sinal histológico de lesão de lúpus eritematoso.<sup>143</sup>

Estudos de fotoprovação, como os citados acima, são experimentos conduzidos sob condições “ideais”, estritamente controladas – na medida do que isso é possível, em se tratando de pesquisa com seres humanos. São utilizadas doses pré-definidas de luz UV, produzidas artificialmente, aplicadas sobre áreas delimitadas da pele, durante períodos de tempo pré-determinados. Situação diferente é a da investigação dos efeitos da radiação UV natural sobre os pacientes, quando a dose e a duração efetiva de exposição variam no tempo e dificilmente podem ser calculadas com precisão. Até o momento, não há um modelo padronizado para estudo dos efeitos da radiação UV sobre o lúpus nesse contexto.

Relatos de caso sugerem ativação da doença após episódios de maior exposição à radiação solar. Schmidt et al.<sup>144</sup> descrevem o caso de uma paciente de 34 anos de idade, com diagnóstico prévio de LES. Ela experimentava completa remissão da doença há 8 anos, sem tratamento, tendo inclusive engravidado no período. Todavia, após intensa exposição solar durante férias, desenvolveu erupção difusa de lúpus cutâneo subagudo e subsequentemente nefrite grave. Os autores consideraram a exposição solar como fator indutor da reativação da doença. Pace et al.<sup>145</sup> relatam caso de um homem de 37 anos de idade, previamente sadio, que desenvolveu, em duas ocasiões distintas, com intervalo de semanas, estado confusional agudo, com agitação e desorientação, após praticar atividade desportiva ao ar livre, em dias ensolarados de verão. Investigação médica do segundo episódio desvelou diagnóstico de LES, com anti-DNAc positivo, frações do complemento (C3 e C4) reduzidas e manifestações de nefrite e derrame pericárdico, além das neuropsiquiátricas, entre outras alterações. Nived et al.<sup>146</sup> reportam caso de uma mulher de 31 anos, com LES previamente diagnosticado, a qual, em duas ocasiões, desenvolveu mielite transversa aguda, ambas uma semana após exposição solar intensa.

Estudos retrospectivos também apontam para uma possível associação entre exposição à radiação UV ambiental e o desenvolvimento de manifestações clínicas de LES. Wysesbeek et al.<sup>147</sup> revisaram dados de 125 pacientes com LES e 281 pacientes com artrite reumatoide (controles), coletados a partir de questionários periodicamente enviados aos pacientes. Comparados aos controles, os pacientes lúpicos relataram, com maior frequência, exacerbação de queixas como fadiga, dor articular, erupção cutânea em áreas não fotoexpostas, febre e queda de cabelos, após períodos de maior exposição solar. Cooper et al.<sup>148</sup>, em um estudo de caso-controle, compararam 258 pacientes com LES com 263 controles aleatoriamente selecionados a partir de listas telefônicas, pareados por idade, sexo e área de residência. Realização de trabalho ao ar livre, com duração mínima de 20h/semana por pelo menos 2 meses, nos 12 meses precedentes ao diagnóstico de LES, representou risco para o desenvolvimento da doença. Essa associação entre trabalho ao ar livre e LES foi particularmente proeminente entre os indivíduos que reportaram erupção cutânea ou queimaduras solares bolhosas, quando de exposição ao sol do meio-dia.

Em um estudo realizado na França, Leone et al.<sup>149</sup> avaliaram 480 registros de prontuários de 66 pacientes com LES, atendidos entre os anos 1983 e 1995. Identificaram 82 episódios de agravamento sistêmico e 26 episódios de agravamento não sistêmico (exclusivamente articular ou cutâneo) da doença no período. Maior frequência de exacerbações sistêmicas foi encontrada no denominado período “pós-verão”, no hemisfério norte (agosto a janeiro), com 69,5% das recaídas (57/82 episódios), em comparação com o período dito “pré-verão” (fevereiro a julho), com 31,5% (25/82 episódios). Constituíram fatores de risco para agravamento sistêmico “pós-verão” a presença de acometimento cutâneo (RR = 1,88; p = 0,005) e a ausência de corticoterapia oral (RR = 3,97, p = 0,003). Houve correlação positiva ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ) entre o número de ataques sistêmicos da doença e a quantidade média de horas de sol brilhante no trimestre precedente. Ante os achados, os pesquisadores postularam haver um retardo entre a exposição solar aumentada e suas repercussões patológicas sistêmicas sobre os pacientes. Não foram observadas diferenças sazonais em relação às manifestações articulares ou cutâneas de LES.

Hua-Li et al.<sup>150</sup>, na China, reviram prontuários de 640 pacientes com LES, assistidos nos anos 1997 a 2006. O número total de pacientes com LES ativo foi maior no inverno (dezembro a fevereiro) e menor no verão (julho a setembro). A frequência relativa de

internações de pacientes com LES ativo sobre o total de internações hospitalares (por todas as causas) foi significativamente maior no inverno (3,89 casos/1000 internações), comparado ao verão (1,87 casos/1000 internações), outono (2,12 casos/1000 internações) ou primavera (2,17casos/1000 internações). Houve correlação inversa entre o número de pacientes com LES ativo e a média mensal da temperatura ambiente ( $r = - 0,352$ ,  $p < 0,001$ , teste de Spearman). Os autores concluíram haver diferenças sazonais na distribuição de casos de LES ativo, com pico no inverno, característica essa inversamente associada à temperatura ambiente.

Szeto et al.<sup>151</sup> analisaram registros de 222 pacientes com LES, atendidos nos anos 1995 a 2000, em Hong Kong. Todos tinham antecedentes de proteinúria  $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ . No período, houve 313 episódios de exacerbação não cutânea (177 exacerbações renais) em 129 pacientes. Em dezembro e janeiro (inverno), comparativamente aos demais meses do ano, houve mais exacerbações de LES em geral (RR 1,46, IC95% 1,12–1,90) e de nefrite lúpica (RR 1,90, IC95% 1,29–2,80). Nesses dois meses, achou-se risco aumentado especificamente para nefrite lúpica membranosa (RR 2,59, IC95% 1,36–4,93). Nenhuma variação sazonal significativa foi verificada para nefrites proliferativas. A frequência de exacerbações de LES correlacionou-se, descrevendo curvas em “U”, com média mensal de temperatura ambiente ( $r = 0.802$ ,  $p = 0.0096$ ) e com o índice UV ( $r = 0.739$ ,  $p = 0.029$ ), havendo predomínio de recaídas em valores extremos desses dois últimos parâmetros. No período, a média mensal de temperatura  $\pm$  desvio padrão foi de  $23,0 \pm 4,9^\circ\text{C}$ ; a média mensal do índice UV  $\pm$  desvio padrão foi de  $2,48 \pm 0,72$ . Correlação linear inversa foi observada entre episódios de serosite e temperatura ambiente ( $r = 0,663$ ,  $p = 0,012$ ). Os autores sugerem que evitar exposição a extremos de temperatura poderia reduzir exacerbações de LES.

Schlesinger et al.<sup>152</sup> revisaram arquivos de biópsias renais de 373 pacientes com nefrite lúpica (NL), realizadas de 1990 a 2002. Os dados foram tabulados de acordo com o mês de realização da biópsia. Encontraram números significativamente mais elevados de diagnósticos de NL classe V durante o inverno e primavera, comparativamente ao verão e outono. Tendência semelhante (não significativa) foi verificada em relação à NL classe III. Por contraste, diagnósticos de NL classe IV demonstraram tendência de aumento durante o verão e outono (também não significativa). Os autores concluíram haver sazonalidade na manifestação de NL classe V. Divergências na distribuição sazonal entre as classes de NL poderiam refletir mecanismos patogênicos distintos. Steup-Beekman et al.<sup>153</sup> avaliaram

retrospectivamente dados de uma coorte de pacientes com LES neuropsiquiátrico (LES-NP), abrangendo os anos de 1989 a 2003. Identificaram 61 episódios de exacerbação de LES-NP em 48 pacientes, no período. Nenhum padrão sazonal de distribuição nas frequências dos ataques de LES-NP foi observado nesse estudo. Todavia, o pequeno número de pacientes pode ter resultado em baixo poder para detecção de eventuais diferenças.

Estudos epidemiológicos apontam um excesso de mortalidade nos pacientes com LES, em populações expostas a maior radiação UV ambiental. Walsh e Gilchrist<sup>154</sup>, analisando dados demográficos e sanitários nos Estados Unidos da América (EUA), identificaram contribuições significativas de pobreza, origem hispânica e radiação UV, para um excesso de mortalidade por lúpus, em determinados agregados populacionais. Nesse estudo, a radiação UVB foi estimada a partir de um modelo computacional. As variáveis pobreza, etnia hispânica e radiação solar conjuntamente responderam por cerca de 58% do desvio entre a média local dos agregados e a média nacional de mortalidade por lúpus. Após ajustes para pobreza e origem hispânica, as taxas de mortalidade por lúpus foram 37% maiores nas regiões com os níveis mais elevados de radiação UV-B, em comparação às regiões com os menores níveis de radiação. Grant<sup>155</sup>, em estudo anterior, de agregados populacionais nos EUA, havia identificado correlação entre radiação UV-B estimada para julho (mês de maior nível ambiental dessa radiação, no hemisfério norte) e mortalidade por LES, com tendência a uma associação desse desfecho também com pobreza. Todavia, origem hispânica associou-se inversamente com a mortalidade por lúpus. Os efeitos da radiação solar UV-A sobre a mortalidade por LES foram mínimos. Os autores notam a possibilidade de origem hispânica atuar como fator de confusão, pois os hispânicos tendem a viver nos climas mais ensolarados do sul dos EUA, onde também há maior proporção de pobres.

Poucos estudos prospectivos estão disponíveis, avaliando a relação entre radiação UV ambiental e manifestações clínicas de LES em geral com pequenos números de pacientes. Hasan et al.<sup>156</sup> acompanharam 31 pacientes com LES, examinados no inverno, primavera e verão, ao longo de um ano. Escores mais altos na escala ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*), indicando maior atividade de doença, foram encontrados na primavera (mediana 2,0; intervalo 0–6,5;  $p=0,006$ ), tendendo a mais elevados também no verão (mediana 2,0, intervalo 0–6,5,  $p=0,051$ ), comparados ao inverno (mediana 1,5, intervalo 0–4,0). Os escores não diferiram significativamente entre primavera e verão. A maior parte da elevação do ECLAM deveu-se à ativação sistêmica da doença, por acometimento renal e

alterações de fatores do complemento e de contagens hematológicas, e não à doença cutânea, como se poderia esperar. No entanto, esse agravamento sazonal da doença foi, em geral, apenas leve. A ativação da doença se deu independentemente da percepção de fotossensibilidade pelos pacientes. Amit et al.<sup>157</sup> seguiram 105 pacientes com LES, entre 1989 e 1992. Diversos parâmetros clínicos e laboratoriais, bem como o índice de atividade de doença SLEDAI foram avaliados. Fotossensibilidade cutânea foi a única variável a demonstrar padrão sazonal nesse estudo, apresentando escores mais altos no verão:  $1.04 \pm 0.16$  em julho vs.  $0.58 \pm 0.12$  em dezembro (média  $\pm$  desvio padrão).

Interessante estudo prospectivo, dadas as características do local, foi conduzido em Tromsø, Noruega (latitude 70° norte), região subártica onde não há nascer do sol durante o inverno, entre 27 de novembro e 15 de janeiro, nem por do sol, que brilha ininterruptamente, durante o verão, de 20 de maio a 22 de julho (sol da meia noite). Nessa localidade, Haga et al.<sup>158</sup> seguiram 21 pacientes com atividade leve a moderada de LES, por meio de visitas mensais durante 1 ano, entre 1993 e 1994. Dados sobre horas de sol brilhante e de intensidade da luz solar foram fornecidos pelo instituto meteorológico nacional. Os autores não encontraram variações significativas no SLEDAI e em vários parâmetros clínicos e laboratoriais, durante o seguimento, embora erupções de fotossensibilidade cutâneas tenham sido observadas apenas na primavera e verão (abril a setembro, no hemisfério norte). Entretanto, o SLEDAI e o número de exacerbações por mês tenderam a um pico em março (início da primavera), quando houve um marcante aumento nas horas de sol brilhante, comparado a fevereiro (86,5h vs. 20,8h respectivamente). Janeiro (mês “escuro”) foi o único mês sem exacerbações de LES. Os autores concluíram não haver variação sazonal na atividade de doença do LES, mas houve um acúmulo de manifestações de fotossensibilidade nos meses do verão. Todavia, é preciso notar que as comparações nesse estudo foram feitas mês a mês, ao longo do ano, não entre os períodos “claro” e “escuro”, e o número de pacientes incluídos na pesquisa foi pequeno.

Krause et al.<sup>159</sup> conduziram um estudo de coortes, prospectivo, com 42 pacientes com LES e 16 pacientes com doença de Behçet (controles), durante o ano de 1995. O seguimento foi feito exclusivamente por meio de entrevistas telefônicas, em cada estação do ano. Relatos sobre parâmetros clínicos e laboratoriais, internações hospitalares, faltas ao trabalho e qualidade de vida foram obtidos, a partir dos quais foi calculado o escore CDAS (*Clinical Disease Activity Score*) tanto para os lúpicos quanto para os controles. Pacientes com LES



demonstraram tendência a agravamento no inverno, com frequências aumentadas de artralgia, fenômeno de Raynaud, sintomas respiratórios, internações hospitalares, faltas ao trabalho e de prescrições de intensificação do tratamento farmacológico. Por outro lado, no verão, houve maior incidência de erupção cutânea entre os lúpicos. O CDAS dos lúpicos foi significativamente maior no inverno, comparado à primavera, verão e outono ( $0,42 \pm 0,08$  vs.  $0,02 \pm 0,05$ ,  $0,17 \pm 0,05$  e  $0,01 \pm 0,03$  respectivamente, média  $\pm$  desvio padrão;  $p < 0,001$  para todas as comparações). Porém, o escore no verão foi maior do que no outono e primavera, principalmente devido à maior frequência de erupção cutânea nos meses ensolarados. Nenhum padrão sazonal foi observado nas manifestações de doença ou no CDAS dos controles, exceto por um aumento na frequência de artralgia no outono e primavera. Os autores especulam que um acúmulo de dano causado por radiação UV poderia induzir exacerbação de doença, nos pacientes lúpicos, vários meses após a exposição solar aumentada do verão.

## 2. JUSTIFICATIVA

Dadas as implicações da exposição à radiação UV na patogênese do LES, é razoável esperar maior atividade da doença nos períodos de maior exposição ou algum tempo depois destes, por dano cumulativo. Todavia, não está claro se a exposição aumentada à luz UV seria capaz de evocar manifestações de maior gravidade no LES ou apenas exacerbações leves.<sup>156</sup> Aumentos nas frequências de internação hospitalar pela doença relacionados a uma maior exposição a essa radiação traduziriam potencial da luz UV não apenas para ativar a doença, mas para fazê-lo com gravidade significativa. Poucos estudos acerca das relações entre radiação UV ambiental e manifestações clínicas de LES estão disponíveis, em geral com pequeno número de pacientes. Informações sobre o impacto das oscilações sazonais da radiação UV nas taxas de internação hospitalar pela doença são escassas.

Sabe-se que a variação da intensidade de radiação UV ambiental, ao longo das estações do ano, diverge conforme o posicionamento geográfico, sendo maior para latitudes extremas e menor nas regiões próximas à linha do equador<sup>160</sup>. Em regiões de baixa latitude, como a do Distrito Federal (15°46'35" sul), com radiação UV ambiental sempre elevada e menor variação entre as estações, haveria diferença na atividade do LES entre os períodos de maior e menor radiação UV, a ponto de influenciar as frequências de internação hospitalar pela doença? Há relação discernível entre a intensidade de radiação UV ambiental e a frequência de internações hospitalares por LES? Estas são questões insolucionadas, sobre as quais se aplica o presente estudo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar frequências de internação hospitalar de pacientes com LES, no Distrito Federal, em um período de cinco anos, e sua relação com a variação da intensidade de radiação ambiental ultravioleta, na mesma localidade e período.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- a. Estudar as frequências de internação hospitalar de pacientes com LES, nos hospitais públicos de todo o Distrito Federal, em um período de cinco anos.
- b. Estudar a variação da intensidade de radiação ultravioleta ambiental, incidente sobre o Distrito Federal, no período.
- c. Determinar se há diferenças nas frequências de internação hospitalar de pacientes com LES, entre os períodos de maior e menor radiação ultravioleta ambiental, na faixa de latitude do planalto central brasileiro.
- d. Descrever eventual relação, se existente, entre a intensidade de radiação ultravioleta ambiental e número de internações hospitalares por LES.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Definição do Tipo Metodológico de Estudo**

Este é um estudo epidemiológico do tipo ecológico. Utilizam-se dados agregados de internações hospitalares por LES em hospitais públicos do Distrito Federal. O estudo enquadra-se no subtipo analítico, buscando verificar a associação temporal entre as variáveis (a) nível de radiação UV ambiental e (b) número de internações hospitalares por LES. Esta última variável é também aqui utilizada como estimador de gravidade da doença.

### **4.2 Origem dos Dados sobre Internação Hospitalar**

Informações sobre as internações de pacientes com LES foram obtidas das bases de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) / Sistema Único de Saúde (SUS), mediante solicitação ao Ministério da Saúde. O SIH/SUS utiliza como fonte principal de informações as guias de Autorização de Internação Hospitalar (AIH). A AIH é emitida pela unidade gestora do SUS, em favor do hospital solicitante, contra apresentação de laudo médico inicial padronizado, por ocasião da internação. Finda a internação (alta, óbito ou transferência do paciente) ou ao cabo de 45 dias, quando de internações prolongadas, o hospital preenche os formulários de AIH, com os dados relativos ao atendimento, já contendo os diagnósticos codificados, firmados durante a internação. Os dados mensais consolidados são encaminhados ao gestor do SUS, que os critica e, na ausência de pendências, providencia o repasse ao hospital, dos recursos relativos ao atendimento prestado.<sup>161</sup>

O formulário de AIH possui três campos para lançamento de diagnósticos, a saber: um para o diagnóstico principal (motivador da internação), outro para o secundário e um terceiro para causas associadas. Há ainda um campo para o diagnóstico de causa de morte, quando tal for o caso.<sup>162</sup> Os diagnósticos são codificados conforme a Classificação Internacional de Doenças, da Organização Mundial de Saúde. Buscas no SIH/SUS direcionadas à causa da internação retornam, por definição, o diagnóstico principal.<sup>163</sup>

Pesquisaram-se, na base de dados do SIH/SUS, todos os registros de internações hospitalares tendo por causa principal LES, com códigos M32.0, M32.1, M32.8 ou M32.9 da Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão (CID-10), nos hospitais do Distrito Federal, mês a mês, desde o ano de 2004 até o ano de 2008. Os dados foram obtidos ao final do ano de 2009. A delimitação desse período específico (anos 2004 a 2008) resultou da opção *a priori* para inclusão de dados abrangendo uma extensão de cinco anos, a contar do último ano cujos registros no SIH/SUS, àquela ocasião, já estivessem plenamente consolidados, qual fora o ano de 2008.

### 4.3. Origem dos Dados sobre Radiação Ultravioleta

Para o estudo da radiação UV, utilizou-se o índice ultravioleta (IUV) estimado para céu claro, assim como o IUV corrigido por condições de nebulosidade, para o Distrito Federal, ao meio-dia solar. Os dados foram fornecidos pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), órgão vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. O IUV é uma medida do nível de radiação UV relevante à pele humana, incidente sobre a superfície da Terra. O índice é adimensional e geralmente divulgado sob a forma de um número inteiro, por arredondamento. Os valores do IUV são agrupados em categorias de exposição à radiação: baixa (IUV: 0–2), moderada (IUV: 3–5), alta (IUV: 6–7), muito alta (IUV: 8–10) e extrema (IUV  $\geq 11$ ).<sup>164</sup> Para o cálculo do IUV, são considerados os seguintes parâmetros: concentração atmosférica de ozônio, latitude, altitude, hora do dia, estação do ano, condições de nebulosidade (nuvens, aerossóis, etc.) e tipo de superfície.<sup>165</sup>

O ozônio é o principal responsável pela absorção da radiação UV; sua concentração na atmosfera se correlaciona inversamente com a radiação incidente na superfície terrestre. O fluxo de radiação UV diminui com o aumento da distância à linha do Equador; regiões de menor latitude recebem mais energia solar. Por outro lado, quanto maior a altitude, menor a espessura da camada atmosférica suprajacente e, portanto, maior a energia UV incidente. Para cada 1000m de elevação da altitude, há um aumento de 10 a 12% na radiação UV. Em relação à hora do dia e à estação do ano, os níveis mais altos de radiação são verificados nos meses do verão, por volta do meio-dia. Ademais, a intensidade de radiação UV varia entre as estações do ano conforme a latitude, aumentando em cerca de 25% no verão e diminuindo em 30% no inverno, em comparação com o período primavera-outono, para latitudes em torno de 20°. Essa variação chega a +70% e -70% respectivamente, para latitudes próximas a 40°. Nuvens e

aerossois atmosféricos atenuam a radiação UV que chega à superfície. Por fim, o tipo de superfície influencia a quantidade de energia UV disponível sobre o solo. Superfícies urbanas refletem em média 3 a 5% da radiação UV incidente, enquanto que a areia da praia reflete entre 15 e 30%; já a neve branca pode refletir até 80% dessa radiação.<sup>164, 165</sup>

O INPE prediz IUV para céu claro, a partir de um modelo de transferência radiativa.<sup>165, 166</sup> Os parâmetros mencionados acima são utilizados no modelo computacional para o cálculo das Irradiâncias Espectrais (quantidade de energia por unidade de área por comprimento de onda, em W/m<sup>2</sup>/nm). As irradiâncias espectrais são, então, ponderadas pelo chamado Espectro de Ação Eritêmica, que corresponde à resposta biológica da pele humana à radiação na faixa de comprimentos de onda da luz UV. Obtém-se assim a denominada Irradiância Eritêmica, que é integrada no intervalo espectral de 280 a 400nm (UVA e UVB), para o cálculo do IUV. Matematicamente, tem-se que:

$$IUV = C \int_{280nm}^{400nm} E_{\lambda} \epsilon_{\lambda} d\lambda$$

Onde  $E_{\lambda}$  é a irradiância espectral (em W/m<sup>2</sup>/nm) no comprimento de onda  $\lambda$ ;  $\epsilon_{\lambda}$  é o espectro de ação eritêmica;  $d\lambda$  é o intervalo de comprimentos de onda utilizado e C é uma constante de conversão equivalente a 40 W/m<sup>2</sup>. Cada unidade de IUV corresponde a 25 mW/m<sup>2</sup> de energia. Para predição do IUV corrigido para condições de nebulosidade, multiplica-se o IUV estimado para céu claro por um fator de correção. O fator de correção assumirá valores entre 0,2 e 1,0, a depender da cobertura de nuvens (categorizada, a partir de observações por satélite, em 0–25%, 25–50%, 50–75% ou 75–100%), da altura das nuvens (baixas, médias ou altas) e da presença de chuva ou nevoeiro.<sup>167</sup>

#### 4.4 Procedimentos Estatísticos

Foram comparadas as frequências de internação hospitalar entre os períodos de maior e de menor radiação ambiental UV. Para tanto, tomaram-se os três meses do ano em que se verificaram os maiores níveis de IUV, os quais foram confrontados com os demais trimestres. Grosseiramente, os trimestres agrupados coincidiram com as estações do ano. Diferenças entre os quatro períodos trimestrais referenciais, quanto ao número de internações hospitalares

foram inicialmente verificadas por Análise de Variância (ANOVA) baseada em postos. Subsequentemente, comparações múltiplas entre o trimestre de maior radiação UV ambiental e os demais foram realizadas por meio do Teste t de Dunnett.<sup>168</sup>

Embora solicitados para todo o período de interesse da pesquisa, os valores de IUV efetivamente disponibilizados pelo INPE abrangeram o período de agosto de 2005 a agosto de 2007. O Instituto não dispunha, à época da solicitação, dos dados consolidados para os meses anteriores e posteriores restantes. Aplicou-se, então, o método de Winters, de médias móveis exponencialmente ponderadas, para predição dos valores do IUV para todo o período de interesse da pesquisa, a saber, de janeiro de 2004 a dezembro de 2008.<sup>169</sup> Em seguida, autocorrelação no número de internações hospitalares, tendo por variável independente o IUV corrigido para condições de nebulosidade, foi testada por meio de modelo auto-regressivo.<sup>170</sup> Para as análises, foi utilizado o programa SAS 9.2 para Windows; considerou-se um nível de significância de 5%.

#### **4.5. Considerações Éticas**

A estratégia de busca no SIH/SUS, utilizada neste trabalho não permite identificação ou detalhamento dos casos individuais, recuperando apenas as frequências mensais das internações registradas no período e localidade pré-especificados. As informações consistem originariamente de estatísticas descritivas já consolidadas e disponíveis ao público em geral, mediante solicitação, limitando-se o estudo ao cruzamento e à análise dos dados. Por inexecutável, foi dispensada a obtenção de termo de consentimento individual esclarecido. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, conforme Parecer encontrado no Anexo A.

### **5. RESULTADOS**

Nos anos 2004 a 2008, foram registradas 1824 internações por LES, em 12 hospitais públicos do Distrito Federal. Quatro instituições foram responsáveis por 1748 (95,8%) dessas internações: Hospital de Base do Distrito Federal – 936 internações (51,3%), Hospital Universitário de Brasília – 408 internações (21,8%), Hospital Regional da Asa Norte – 254 internações (13,9%) e Hospital Regional de Taguatinga – 159 internações (8,7%). A tabela 1

mostra a distribuição das internações por LES, por unidade hospitalar e ano, no Distrito Federal. A tabela 2 exhibe a distribuição das internações hospitalares por LES, por ano e mês, somados todos os hospitais públicos do Distrito Federal. Observou-se decréscimo no total anual de internações ao longo dos cinco anos. A mediana e intervalo interquartil (IIQ) das internações mensais por LES, em cada trimestre, foram 24 registros/mês (IIQ 9,5 registros/mês) em dezembro-janeiro-fevereiro (verão); 29 registros/mês (IIQ 11,5 registros/mês) em março-abril-maio; 35 registros/mês (IIQ 10 registros/mês) em junho-julho-agosto (inverno) e 29 registros/mês (IIQ 6,5 registros/mês) em setembro-outubro-novembro.

**Tabela 1 – Internações por LES, por Unidade Hospitalar e Ano, no Distrito Federal**

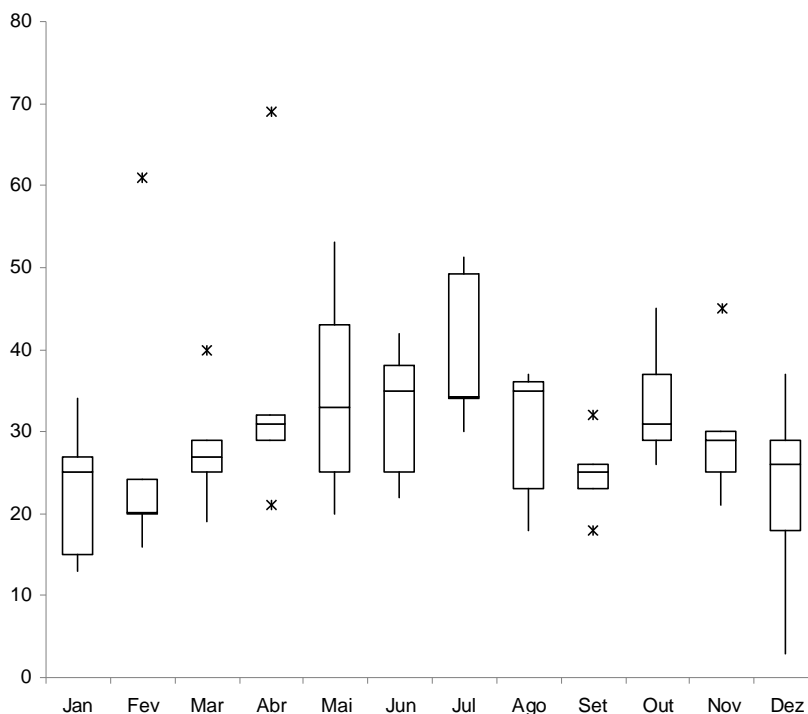
Unidade Hospitalar	2004	2005	2006	2007	2008	Total	%
Hospital de Base do Distrito Federal	308	196	160	130	142	936	51,3
Hospital Universitário de Brasília	71	84	70	96	87	408	22,4
Hospital Regional da Asa Norte	51	77	42	45	30	245	13,4
Hospital Regional de Taguatinga	30	31	35	34	29	159	8,7
Hospital Regional do Gama	4	10	10	7	5	36	2,0
Hospital Regional do Paranoá	2	4	0	2	0	8	0,4
Hospital Regional de Ceilândia	0	3	2	3	0	8	0,4
Hospital Regional de Sobradinho	3	4	0	0	1	8	0,4
Hospital Regional de Planaltina	2	1	2	0	0	5	0,3
Hospital Regional de Samambaia	1	0	2	0	1	4	0,2
Hospital Regional de Brazlândia	0	0	0	2	1	3	0,2
Hospital Regional da Asa Sul	0	2	0	0	0	2	0,1
Hospital Sarah Brasília	1	0	1	0	0	2	0,1
Total	473	412	324	319	296	1824	100

**Tabela 2 – Internações Hospitalares por LES, por Ano e Mês, no Distrito Federal**

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
2004	15	61	19	69	64	42	49	37	26	29	25	37	473
2005	34	20	25	29	43	38	51	36	25	37	45	29	412
2006	25	20	40	32	25	25	34	18	32	26	21	26	324
2007	27	24	29	31	20	22	34	35	18	31	30	18	319
2008	13	16	27	21	33	35	30	23	23	43	29	3	296
Total	114	141	140	182	185	162	198	149	124	166	150	113	1824

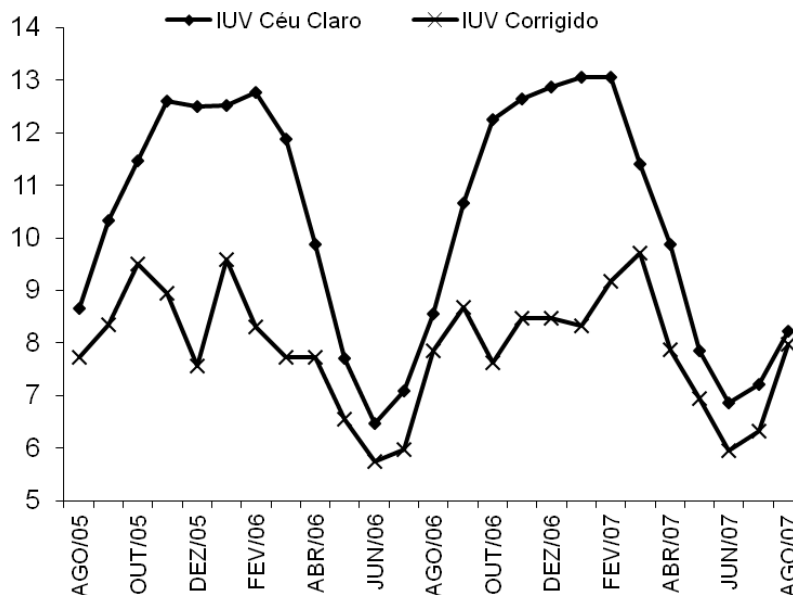


A figura 1 mostra a distribuição mensal das internações hospitalares por LES no Distrito Federal (na ausência de agrupamento trimestral). São representados os intervalos interquartis (caixas), as medianas (barras horizontais dentro dos limites das caixas), a amplitude (linhas verticais) e os valores discrepantes (asteriscos) das frequências de internação mensais, dos cinco anos da pesquisa. A inspeção visual da figura sugere maior concentração das internações nos meses mais centrais do ano, tendendo a um pico em julho.



**Figura 1 - Internações por LES (medianas, intervalos interquartis, amplitude e valores discrepantes), no Distrito Federal, de 2004 a 2008**

A variação do IUV estimado para céu claro e corrigido para condições de nebulosidade, no Distrito Federal, de agosto de 2005 a agosto de 2007 é observada na figura 2. As curvas correspondem às médias dos valores de pico, diários, do IUV em cada mês. Os maiores valores de IUV foram registrados nos meses de dezembro, janeiro e fevereiro (verão), com média diária  $\pm$  desvio-padrão de  $12,79 \pm 0,36$  para céu claro e de  $8,54 \pm 3,06$  com correção para nebulosidade. Os menores valores de IUV foram vistos nos meses de junho, julho e agosto (inverno): média diária  $\pm$  desvio-padrão de  $7,36 \pm 0,89$  para céu claro e de  $6,53 \pm 1,44$  para o IUV corrigido.



**Figura 2 – Médias dos máximos valores diários do IUV, em cada mês, no Distrito Federal, de 2004 a 2008.**

O ANOVA baseado em postos indicou diferença entre os trimestres agrupados, quanto às médias dos postos das internações hospitalares ( $F = 3,09$ ;  $p = 0,034$ ). O teste de Dunnett tomou como período de referência o trimestre de maior exposição à radiação UV ambiental, a saber, dezembro-janeiro-fevereiro, que diferiu significativamente em relação a junho-julho-agosto (diferença entre as médias dos mínimos quadrados = 17,83; intervalo de confiança de 95%: 3,21 – 32,45). O período de referência (dezembro-janeiro-fevereiro) não diferiu com significância estatística, em relação a março-abril-maio ou a setembro-outubro-novembro, quanto à mesma variável.

O modelo auto-regressivo que melhor se ajustou aos dados foi o de 3ª ordem. O teste indicou relação inversa entre IUV corrigido para condições de nebulosidade e número de internações hospitalares ( $p = 0,024$ ). Ou seja, à medida que o IUV progride em um determinado sentido (aumento ou diminuição), o número de internações tende ao sentido oposto. O modelo estimou que para cada aumento de uma unidade na média mensal dos níveis de IUV corrigido, ocorreria um decréscimo em média de 2,7 internações/mês. No Apêndice A, encontra-se detalhamento dos resultados computacionais obtidos nos procedimentos estatísticos realizados.

## 6. DISCUSSÃO

Poucos trabalhos anteriormente avaliaram internações hospitalares por LES em relação à radiação UV ambiental.<sup>150, 159</sup> O presente estudo, registrando 1824 internações em um período de 5 anos, é um dos maiores disponível, em termos de tamanho amostral, com foco nessa questão. Os dados são originariamente multicêntricos. Quanto às internações da rede pública no Distrito Federal, o estudo tende a abrangência censitária, pois o envio dos dados que integram o SIH/SUS é pré-requisito para que o hospital receba o pagamento pela internação. Ademais, no ano de 2009, apenas 31,7% do total de 5.294 leitos para internação no Distrito Federal eram privados.<sup>171</sup> E, em 2008, somente 24,3% da população do Distrito Federal eram beneficiários de planos de saúde (média nacional de 21,4%).<sup>172</sup> Assim, presume-se que o estudo tenha abrangido não somente a quase totalidade das internações do SUS, mas a maior parte de todas as internações por LES ocorridas no Distrito Federal, no período considerado.

Notou-se um decréscimo no total de internações pela doença, ao longo dos cinco anos. Esse achado reflete uma tendência verificada no Brasil e em vários países, nas últimas duas décadas, para redução das internações hospitalares em geral.<sup>173</sup> Vários fatores influenciam o fenômeno: expansão da atenção primária; necessidade de contenção de gastos crescentes em saúde; busca por gestão mais eficiente com racionalização da oferta dos serviços em saúde; transferência crescente de procedimentos médicos para ambientes extra-hospitalares. No Brasil, de 1995 a 2006, o total de internações financiadas pelo SUS caiu de 13.275.000 (85 AIH/1000 habitantes) para 11.291.000 (61 AIH/1000 habitantes).<sup>173</sup>

As curvas do IUV para céu claro e corrigido por condições de nebulosidade, sobretudo a primeira, mais uniforme, transpareceram o padrão cíclico da radiação UV ambiental (figura 2). Esse padrão é consistente com o que se esperaria em bases teóricas e também com dados diretamente aferidos em cidades brasileiras.<sup>160</sup> Percebe-se o comportamento mais errático do IUV corrigido, consequência das condições de nebulosidade variáveis. Maiores níveis de IUV foram verificados no verão, e menores níveis, no inverno, como se era de esperar.

As internações hospitalares por LES foram significativamente mais frequentes no período junho-julho-agosto (inverno) em relação a dezembro-janeiro-fevereiro (verão). Hua-li

et al.<sup>150</sup>, em estudo retrospectivo (n = 640), também encontraram frequências (relativas) de internações por LES significativamente maiores no inverno (3,89 casos/1000 internações gerais), comparado ao verão (1,87 casos/1000 internações gerais), outono ou primavera. Krause et al.<sup>159</sup>, em estudo de coortes prospectivo (42 pacientes com LES e 16 controles), verificaram tendência a agravamento dos pacientes no inverno, com aumento de admissões hospitalares. O CDAS dos lúpicos foi significativamente maior no inverno, comparado ao verão ( $0,42 \pm 0,08$  vs.  $0,17 \pm 0,05$  respectivamente, média  $\pm$  desvio-padrão).

Yang et al.<sup>174</sup> (retrospectivo, n = 2802) encontraram maior proporção de pacientes com LES ativo no inverno e primavera, comparados ao outono. Inverno, primavera e verão não diferiram entre si significativamente. Observaram também correlação positiva entre horas de sol brilhante – interpretada como paralela à radiação UV – e número de pacientes com LES ativo ( $r = 0,769$ ,  $p < 0,01$ , teste de Spearman). Aqui há uma aparente contradição, pois tal correlação positiva deveria levar a um maior número de pacientes ativos nas estações de maior duração do brilho do sol (primavera/verão), mas os autores relatam predomínio de pacientes ativos no inverno/primavera. Nosso achado, de relação inversa entre número de internações hospitalares e radiação UV, estimada pelo índice UV, é consistente com o maior número de admissões hospitalares (e/ou de pacientes com LES ativo) no inverno, tal qual encontrado por pesquisadores citados anteriormente e inclusive por Yang et al.<sup>150, 159, 174</sup> Resultado divergente, de maior atividade de doença sistêmica do LES na primavera e verão, foi relatado por Hasan et al.<sup>156</sup> Todavia, o pequeno número de pacientes nesse estudo (n = 31, prospectivo, coorte única) torna-o mais suscetível a viés amostral.

A relação inversa encontrada entre IUV e internações hospitalares por LES pode ser explicada por um retardo nos efeitos clínicos da maior exposição à radiação UV. Leone et al.<sup>149</sup> reviram prontuários de 66 pacientes com LES, atendidos entre 1983 e 1995. Identificaram aumento significativo de exacerbações sistêmicas no período chamado “pós-verão”, que incluía outono e parte do inverno. Achou-se correlação positiva entre o número de ataques sistêmicos da doença em um dado trimestre e a quantidade de horas de sol brilhante do trimestre precedente ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,05$ , teste de Pearson). Os pesquisadores postularam um efeito clínico retardado da exposição solar aumentada. Semelhante explicação foi dada por Krause et al.<sup>159</sup>, para seus achados de predomínio de atividade de doença no inverno, em pesquisa já comentada. Estudos de fotoprovação, com exposição controlada de pacientes a doses eritematogênicas de radiação UV confirmam a existência de um retardo entre a

exposição e o surgimento de lesões cutâneas específicas de lúpus à histologia.<sup>47, 143</sup> Entretanto, esse intervalo foi fixado em 1 a 4 semanas, não meses.

Por que, então, teriam as primeiras manifestações cutâneas do LES, decorrentes de exposição à radiação UV, um retardo de apenas poucas semanas, enquanto que exacerbações sistêmicas (ou mais graves), aumentando internações hospitalares, apresentariam defasagem de meses? Uma pista surge também dos estudos de fotoprovocação. Embora lesões cutâneas específicas apareçam 1 a 4 semanas após a fotoexposição, positividade à imunofluorescência direta nessas mesmas lesões não é vista antes de 7 semanas ou mais.<sup>46, 138</sup> Pode-se, então, formular a hipótese de que manifestações sistêmicas da doença, mediadas por imunodépósitos, exigiriam até meses, para se apresentarem clinicamente, após a fotoexposição, pois requereriam ativação prévia de respostas imunitárias humorais e dano cumulativo. Manifestações cutâneas precoces (antes de 7 semanas), por outro lado, ocorreriam via mecanismos independentes de depósitos imunitários. A hipótese acomodaria as evidências de predomínio de atividade de doença cutânea no verão<sup>157-159</sup> e de doença sistêmica no inverno.<sup>149, 150, 152, 159, 174</sup>

Variando ciclicamente os níveis de radiação UV e havendo um retardo nos seus efeitos clínicos, dar-se-ia que, quando as exacerbações sistêmicas da doença (e as internações hospitalares) viessem a ser detectadas em uma crescente, a curva da radiação UV já estaria em uma descendente, tão somente para depois se inverterm ambas as curvas, em ciclos recorrentes. Nesse modelo, uma relação inversa entre as variáveis (como em nossos achados) ou uma correlação positiva com retardo de meses (como em Leone et al.<sup>149</sup>, assumindo paralelismo entre luz UV e horas de sol brilhante) estariam ambas descrevendo um mesmo fenômeno sob perspectivas distintas.

Outra forma de interpretar a relação inversa entre o IUV e o número de internações hospitalares por LES seria supor que a luz UV tenha efeito protetor (imunossupressor) em relação ao lúpus. Assim, quanto menor a radiação UV, menor a proteção, e mais pacientes entrariam em atividade de doença, aumentando o número de internações. A capacidade da luz UV em doses moderadas, para induzir imunossupressão local e sistêmica, por uma variedade de mecanismos, já foi demonstrada, tanto em modelos animais e *in vitro* quanto em humanos.<sup>21, 34, 44, 45</sup> Porém, não há estudos sobre esse fenômeno especificamente no LES. Se tal proteção for aplicável aos lúpicos, seria de esperar que grupos de pacientes mais expostos

a radiação UV, em geral, demonstrassem menor expressão da doença, comparados àqueles menos expostos. Todavia, pesquisas conduzidas em bases populacionais parecem desautorizar essa hipótese. Walsh e Gilchrist<sup>154</sup> assim como Grant<sup>155</sup>, estudando agregados populacionais, verificaram taxas de mortalidade por LES significativamente maiores nos agregados cronicamente expostos a maiores níveis de radiação UV, em comparação com agregados menos expostos. Os modelos estatísticos individualizaram maior exposição à radiação UV como fator contribuinte para o excesso de mortalidade por lúpus.

Pode-se ainda aventar que a relação inversa entre a radiação UV e o número de internações por LES seja espúria. Ou seja, fatores supervenientes, cíclico-sazonais, poderiam ser os determinantes dos achados. Sazonalidade já foi observada em diversas doenças reumáticas.<sup>175</sup> Fatores como infecções (várias das quais mais frequentes no inverno, sobretudo virais), níveis hormonais (particularmente do cortisol e da melatonina) e vários componentes do sistema imunitário já foram todos descritos como sujeitos a sazonalidade, podendo estar associados ao aumento de internações por LES no inverno.<sup>176-180</sup> Entretanto, nós encontramos não apenas diferenças entre estações do ano, quanto à frequência de internações hospitalares, mas uma relação significativa e inversa entre IUV e internações hospitalares, na série temporal, passível de descrição por um modelo auto-regressivo. As variáveis oscilam conjunta e inversamente ao longo do tempo. Ademais, o potencial patogênico da luz UV sobre o LES é suportado por um conjunto de evidências básicas e clínicas.<sup>108, 181</sup> Assim, acreditamos que, embora fatores sazonais possam contribuir para o aumento de internações pela doença no inverno, a variação cíclica da radiação UV ambiental está implicada nesse fenômeno. Mais ainda, vez que exacerbações leves não deveriam impactar as frequências de internação pela doença, a relação encontrada sugere potencial da luz UV não apenas para ativar o LES, mas para fazê-lo com significativa gravidade.

A metodologia da pesquisa tem limitações. Utilizaram-se dados do SIH/SUS, cuja fonte primária são os formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH). Esse sistema foi idealizado precipuamente para fins administrativos. Entretanto, o volume das informações ali reunidas abre possibilidade e interesse para utilizações outras, de cunho epidemiológico.<sup>182</sup> A pesquisa no SIH/SUS foi delimitada, de forma a retornar apenas os registros em que LES tenha sido lançado como causa principal da internação. O presente estudo não empreendeu confirmação diagnóstica independente. Todavia, dos quatro hospitais responsáveis por 96,3% das internações, dois são terciários e os outros dois são secundários

com características terciárias. Todos possuíam clínica reumatológica no período em foco. Ante a forma de organização desses hospitais, dadas as peculiaridades e a relativa raridade da doença lançada como causa da internação, espera-se que apenas uma minoria dos pacientes internados não terá sido avaliada por um especialista (reumatologista) durante sua permanência hospitalar.

Três trabalhos avaliaram confiabilidade dos diagnósticos no SIH/SUS comparando-os diretamente com dados obtidos dos prontuários médicos. Escosteguy et al.<sup>183</sup>, avaliando infarto agudo do miocárdio, confirmaram os diagnósticos lançados no SIH/SUS em 91,7% (IC95%=88,3– 94,2) dos casos. Veras e Martins<sup>184</sup> encontraram, para os diagnósticos mais freqüentes, alta concordância ( $\kappa = 0,81$ ; IC99% 0,77 – 0,85) entre o SIH/SUS e o prontuário médico, para codificações com 3 dígitos, pela 9ª revisão da CID (CID-9). Para codificações com 4 dígitos, a concordância foi menor, mas ainda considerada boa ( $\kappa = 0,72$ ; IC99% 0,68–0,76). No entanto, grande variabilidade no grau de concordância foi vista conforme o diagnóstico específico. Mathias e Soboll<sup>185</sup> encontraram, para os diagnósticos mais freqüentes, níveis de concordância bons a ótimos, com  $\kappa$  variando entre 0,79 (no grupo das doenças do aparelho geniturinário) a 0,98 (no grupo das complicações da gravidez parto e puerpério).

Em última análise, esta pesquisa se utilizou de uma ferramenta, a base de dados do SIH/SUS, para estabelecer um nível referencial, relativo, para a variável “internações hospitalares por LES”. A partir daí, analisou-se de que maneira esse referencial se comportou ao longo do tempo, em relação às variações da radiação UV ambiental. A pesquisa assume que o sistema tenha se mantido suficientemente estável em suas características fundamentais, no período examinado. De fato, nenhuma mudança significativa na forma de coleta dos dados ou no tipo de informação aportada pelo SIH/SUS se deu nesse período.<sup>186</sup> Estudos de confiabilidade, como citados no parágrafo anterior, abrem possibilidade de uso dessa ferramenta para a finalidade com que a empregamos. A consistência dos nossos resultados com os de pesquisas que utilizaram dados clínicos diretos (prospectivos ou retrospectivos) sugere boa acurácia da ferramenta.<sup>149, 150, 159, 174</sup> Os achados de diferenças sazonais e padrões na série temporal, com nível de significância estatística, ao invés de somente aleatoriedade, arguem por uma precisão instrumental no mínimo razoável.

O presente estudo abre perspectivas diante de si, no que concerne tanto à aplicabilidade das informações aqui produzidas, quanto à concepção de novas linhas de pesquisa. No campo da aplicabilidade, os resultados reforçam a base para a recomendação aos pacientes lúpicos, quanto à necessidade de proteção contra a radiação UV ambiental. Essa necessidade se torna mais evidente, vez que repercussões da luz UV sobre a frequência de internações hospitalares denotam potencial dessa radiação para induzir exacerbações do LES com gravidade. O estudo contribui para a ampliação do conhecimento sobre facetas epidemiológicas e etiológicas da doença. Epidemiologicamente, a pesquisa demonstra o predomínio das internações por LES no inverno, o que, por sua vez, sugere maior gravidade da doença nesse período. Tal conhecimento é potencialmente útil ao planejamento da assistência à saúde desses doentes, oferecendo um racional para a alocação de recursos extras no período de maior demanda hospitalar esperada. Etiologicamente, a pesquisa situa a radiação UV ambiental como gatilho para exacerbações retardadas do LES.

O estudo também chama a atenção para as potencialidades pouco exploradas do SIH/SUS, para fins epidemiológicos. Nossos resultados, consistentes com os de outros trabalhos já anteriormente comentados, sugerem que o enorme conjunto de dados do SIH/SUS pode estar sendo subutilizado, em razão de ceticismos e temores certamente não infundados, mas, talvez excessivos. De qualquer modo, esforços são bem vindos para a contínua melhoria da qualidade dos dados aportados ao sistema, o que necessariamente inclui educação e treinamento de todos os que direta ou indiretamente contribuem para ele. Essas frentes de ação esperadamente ampliariam os alicerces para concretização do potencial do SIH / SUS, para aplicações além das originalmente idealizadas, administrativas.

No campo das perspectivas de pesquisa, inexistem estudos prospectivos publicados, com número suficiente de pacientes, avaliando desfechos clínicos no LES em relação às variações da radiação UV ambiental. Pode-se divisar um estudo de coortes, com avaliações pelo menos trimestrais, desfechos clínicos pré-definidos (incluindo internações hospitalares), com correspondente plano amostral e identificação prévia de possíveis fatores de confusão. Idealmente, os sujeitos portariam dispositivos individuais de medição de radiação UV, durante todo o período da pesquisa. Por interessante que possa parecer e apesar da robustez esperada de seus resultados, a realização de tal estudo é difícil, pela laboriosidade e custos inerentes e pela ausência de produto comercialmente vendável resultante. Há também necessidade de estudos adicionais, de confiabilidade dos dados do SIH/SUS, remetendo-se ao



subnível dos diagnósticos de doença específicos. Em particular, faltam estudos dessa natureza que se apliquem diretamente sobre os diagnósticos reumatológicos. Divisa-se um desenho metodológico em que uma amostra das internações registradas no SIH / SUS, por uma dada doença reumática, em um determinado período, seria selecionada para verificação *in loco* da acurácia dos dados lançados no sistema, a partir dos registros de prontuário médico e de entrevista clínica com os pacientes.

## 7. CONCLUSÃO

Este estudo avaliou o comportamento das frequências de internação hospitalar por LES frente às variações da intensidade da radiação ultravioleta ambiental, no Distrito Federal, ao longo de um período de cinco anos. Observou-se decréscimo no total de internações por LES, nessa localidade, desde 2004 até 2008, acompanhando uma tendência em curso, no Brasil, para redução das internações hospitalares em geral. As admissões hospitalares por LES foram significativamente mais freqüentes no trimestre junho-julho-agosto (inverno) em relação a dezembro-janeiro-fevereiro (verão). A variação da radiação UV ambiental, estimada pelo Índice Ultravioleta, por sua vez, atingiu maiores níveis nos meses de verão (dezembro-janeiro-fevereiro) e menores níveis nos meses de inverno (junho-julho-agosto). Dessa forma, o estudo demonstrou haver diferença nas frequências de internação hospitalar de pacientes com LES, entre os períodos de maior e menor radiação ultravioleta ambiental. Concomitantemente, fica demonstrado que tal diferença pode ser verificada mesmo em uma região de baixa latitude, como a do Distrito Federal, onde as variações sazonais da radiação UV ambiental (sempre elevada) tendem a ser menores. Achou-se relação inversa significativa entre o IUV corrigido para condições de nebulosidade e o número de internações hospitalares por LES. Considerando-se a ciclicidade da variação do IUV, essa relação pode ser explicada por um retardo de meses entre a exposição aumentada à radiação UV e suas máximas repercussões clínicas sobre os pacientes. A pesquisa indica potencial da luz UV ambiental não apenas para induzir ativação (retardada) do LES, mas também para fazê-lo com gravidade suficiente para repercutir sobre as frequências de internação hospitalar.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Simard JF, Costenbader KH. Rheumatology. 5th ed. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2011.
2. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):841-55.
3. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):929-39.
4. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
7. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):257-68.
8. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A277-87.
9. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528-32.
10. Nakashima CAK, Galhardo AP, Marinho da Silva JF, Fiorenzano GR, Silva dos Santos AB, Leite MFS, et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):231-9.
11. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. O Que é Radiação Ultravioleta? . Disponível em: < <http://satelite.cptec.inpe.br/uv> >. Acesso em: 01 de fev. 2010.
12. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *Journal of Autoimmunity*. 2010;34(3):J247-J57.
13. Caceres-Dittmar G, Ariizumi K, Xu S, Tapia FJ, Bergstresser PR, Takashima A. Hydrogen peroxide mediates UV-induced impairment of antigen presentation in a murine epidermal-derived dendritic cell line. *Photochem Photobiol*. 1995 Jul;62(1):176-83.
14. Matsunaga T, Hieda K, Nikaido O. Wavelength dependent formation of thymine dimers and (6-4) photoproducts in DNA by monochromatic ultraviolet light ranging from 150 to 365 nm. *Photochem Photobiol*. 1991 Sep;54(3):403-10.
15. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, Nikaido O, Ramsden J, Potten CS. The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol*. 1998 Dec;111(6):982-8.
16. Leitenberger J, Jacobe HT, Cruz PD. Photoimmunology—illuminating the immune system through photobiology. *Semin Immunopathol*. 2007;29(1):65-70.
17. Schwarz T. Mechanisms of UV-induced immunosuppression. *Keio J Med*. 2005 Dec;54(4):165-71.

18. Caricchio R, McPhie L, Cohen PL. Ultraviolet B radiation-induced cell death: critical role of ultraviolet dose in inflammation and lupus autoantigen redistribution. *J Immunol.* 2003 Dec 1;171(11):5778-86.
19. Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol.* 1992 Dec 15;149(12):3865-71.
20. Ullrich SE. Mechanism involved in the systemic suppression of antigen-presenting cell function by UV irradiation. Keratinocyte-derived IL-10 modulates antigen-presenting cell function of splenic adherent cells. *J Immunol.* 1994 Apr 1;152(7):3410-6.
21. Rivas JM, Ullrich SE. The role of IL-4, IL-10, and TNF-alpha in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. *J Leukoc Biol.* 1994 Dec;56(6):769-75.
22. Walterscheid JP, Ullrich SE, Nghiem DX. Platelet-activating factor, a molecular sensor for cellular damage, activates systemic immune suppression. *J Exp Med.* 2002 Jan 21;195(2):171-9.
23. Kurimoto I, Streilein JW. Deleterious effects of cis-urocanic acid and UVB radiation on Langerhans cells and on induction of contact hypersensitivity are mediated by tumor necrosis factor-alpha. *J Invest Dermatol.* 1992 Nov;99(5):69S-70S.
24. Shreedhar V, Giese T, Sung VW, Ullrich SE. A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J Immunol.* 1998 Apr 15;160(8):3783-9.
25. Gillardon F, Moll I, Michel S, Benrath J, Weihe E, Zimmermann M. Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide are involved in ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Eur J Pharmacol.* 1995 Dec 7;293(4):395-400.
26. Luger TA, Schwarz T, Kalden H, Scholzen T, Schwarz A, Brzoska T. Role of epidermal cell-derived alpha-melanocyte stimulating hormone in ultraviolet light mediated local immunosuppression. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Oct 20;885:209-16.
27. Schmitt DA, Owen-Schaub L, Ullrich SE. Effect of IL-12 on immune suppression and suppressor cell induction by ultraviolet radiation. *J Immunol.* 1995 May 15;154(10):5114-20.
28. Schwarz A, Grabbe S, Aragane Y, Sandkuhl K, Riemann H, Luger TA, et al. Interleukin-12 prevents ultraviolet B-induced local immunosuppression and overcomes UVB-induced tolerance. *J Invest Dermatol.* 1996 Jun;106(6):1187-91.
29. Schwarz A, Maeda A, Kernebeck K, van Steeg H, Beissert S, Schwarz T. Prevention of UV radiation-induced immunosuppression by IL-12 is dependent on DNA repair. *J Exp Med.* 2005 Jan 17;201(2):173-9.
30. Hammerberg C, Katiyar SK, Carroll MC, Cooper KD. Activated complement component 3 (C3) is required for ultraviolet induction of immunosuppression and antigenic tolerance. *J Exp Med.* 1998 Apr 6;187(7):1133-8.
31. Yoshida Y, Kang K, Berger M, Chen G, Gilliam AC, Moser A, et al. Monocyte induction of IL-10 and down-regulation of IL-12 by iC3b deposited in ultraviolet-exposed human skin. *J Immunol.* 1998 Dec 1;161(11):5873-9.
32. Aberer W, Schuler G, Stingl G, Honigsmann H, Wolff K. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 1981 Mar;76(3):202-10.
33. Stingl LA, Sauder DN, Iijima M, Wolff K, Pehamberger H, Stingl G. Mechanism of UV-B-induced impairment of the antigen-presenting capacity of murine epidermal cells. *J Immunol.* 1983 Apr;130(4):1586-91.
34. Fox IJ, Sy MS, Benacerraf B, Greene MI. Impairment of antigen-presenting cell function by ultraviolet radiation. II. Effect of in vitro ultraviolet irradiation on antigen-presenting cells. *Transplantation.* 1981 Apr;31(4):262-5.

35. Weiss JM, Renkl AC, Denfeld RW, de Roche R, Spitzlei M, Schopf E, et al. Low-dose UVB radiation perturbs the functional expression of B7.1 and B7.2 co-stimulatory molecules on human Langerhans cells. *Eur J Immunol.* 1995 Oct;25(10):2858-62.
36. Schmitt DA, Walterscheid JP, Ullrich SE. Reversal of ultraviolet radiation-induced immune suppression by recombinant interleukin-12: suppression of cytokine production. *Immunology.* 2000 Sep;101(1):90-6.
37. Simon JC, Cruz PD, Jr., Bergstresser PR, Tigelaar RE. Low dose ultraviolet B-irradiated Langerhans cells preferentially activate CD4+ cells of the T helper 2 subset. *J Immunol.* 1990 Oct 1;145(7):2087-91.
38. Byrne SN, Halliday GM. B cells activated in lymph nodes in response to ultraviolet irradiation or by interleukin-10 inhibit dendritic cell induction of immunity. *J Invest Dermatol.* 2005 Mar;124(3):570-8.
39. Schwarz A, Maeda A, Wild MK, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, et al. Ultraviolet radiation-induced regulatory T cells not only inhibit the induction but can suppress the effector phase of contact hypersensitivity. *J Immunol.* 2004 Jan 15;172(2):1036-43.
40. Shreedhar VK, Pride MW, Sun Y, Kripke ML, Strickland FM. Origin and characteristics of ultraviolet-B radiation-induced suppressor T lymphocytes. *J Immunol.* 1998 Aug 1;161(3):1327-35.
41. Norval M, Gibbs NK, Gilmour J. The role of urocanic acid in UV-induced immunosuppression: recent advances (1992-1994). *Photochem Photobiol.* 1995 Aug;62(2):209-17.
42. Moodycliffe AM, Bucana CD, Kripke ML, Norval M, Ullrich SE. Differential effects of a monoclonal antibody to cis-urocanic acid on the suppression of delayed and contact hypersensitivity following ultraviolet irradiation. *J Immunol.* 1996 Oct 1;157(7):2891-9.
43. Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W, Van den Berg JW, Taylor JR, Streilein JW. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol.* 1990 Nov;95(5):530-6.
44. Cooper KD, Oberhelman L, Hamilton TA, Baadsgaard O, Terhune M, LeVee G, et al. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: relationship to dose, CD1a-DR+ epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Sep 15;89(18):8497-501.
45. Kelly DA, Young AR, McGregor JM, Seed PT, Potten CS, Walker SL. Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity. *J Exp Med.* 2000 Feb 7;191(3):561-6.
46. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45(1):86-95.
47. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol.* 2003 Jul;149(1):131-7.
48. Stege H, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S, et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Feb 15;97(4):1790-5.
49. Schwarz A, Stander S, Berneburg M, Bohm M, Kulms D, van Steeg H, et al. Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol.* 2002 Jan;4(1):26-31.

50. Leverkus M, Yaar M, Gilchrist BA. Fas/Fas ligand interaction contributes to UV-induced apoptosis in human keratinocytes. *Exp Cell Res*. 1997 May 1;232(2):255-62.
51. Aragane Y, Kulms D, Metzger D, Wilkes G, Poppelmann B, Luger TA, et al. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. *J Cell Biol*. 1998 Jan 12;140(1):171-82.
52. Kulms D, Zeise E, Poppelmann B, Schwarz T. DNA damage, death receptor activation and reactive oxygen species contribute to ultraviolet radiation-induced apoptosis in an essential and independent way. *Oncogene*. 2002 Aug 29;21(38):5844-51.
53. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, Peter ME, Vaux D, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ*. 2005 Nov;12 Suppl 2:1463-7.
54. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972 Aug;26(4):239-57.
55. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol*. 1980;68:251-306.
56. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*. 1997 Nov 27;390(6658):350-1.
57. Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, Bosch M, Dewar A, Olson MF. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat Cell Biol*. 2001 Apr;3(4):339-45.
58. Ndozangue-Touriguine O, Hamelin J, Breard J. Cytoskeleton and apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jul 1;76(1):11-8.
59. Wen LP, Fahrni JA, Troie S, Guan JL, Orth K, Rosen GD. Cleavage of focal adhesion kinase by caspases during apoptosis. *J Biol Chem*. 1997 Oct 10;272(41):26056-61.
60. Lavrik I, Golks A, Krammer PH. Death receptor signaling. *J Cell Sci*. 2005 Jan 15;118(Pt 2):265-7.
61. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000 Oct 12;407(6805):770-6.
62. Pop C, Salvesen GS. Human Caspases: Activation, Specificity, and Regulation. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(33):21777-81.
63. Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli KJ, et al. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO J*. 1998 Mar 16;17(6):1675-87.
64. Wyllie AH. "Where, O death, is thy sting?" A brief review of apoptosis biology. *Mol Neurobiol*. 2010 Aug;42(1):4-9.
65. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(1):47-59.
66. Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell*. 2010 Mar 5;140(5):619-30.
67. Peter C, Wesselborg S, Herrmann M, Lauber K. Dangerous attraction: phagocyte recruitment and danger signals of apoptotic and necrotic cells. *Apoptosis*. 2010 Sep;15(9):1007-28.
68. Lauber K, Bohn E, Krober SM, Xiao YJ, Blumenthal SG, Lindemann RK, et al. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal. *Cell*. 2003 Jun 13;113(6):717-30.
69. Gude DR, Alvarez SE, Paugh SW, Mitra P, Yu J, Griffiths R, et al. Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a "come-and-get-me" signal. *FASEB J*. 2008 Aug;22(8):2629-38.
70. Truman LA, Ford CA, Pasikowska M, Pound JD, Wilkinson SJ, Dumitriu IE, et al. CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5026-36.

71. Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature*. 2009 Sep 10;461(7261):282-6.
72. Bournazou I, Pound JD, Duffin R, Bournazos S, Melville LA, Brown SB, et al. Apoptotic human cells inhibit migration of granulocytes via release of lactoferrin. *J Clin Invest*. 2009 Jan;119(1):20-32.
73. Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol*. 1992 Apr 1;148(7):2207-16.
74. Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, Aozasa K, Koike M, Uchiyama Y, et al. Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice. *Science*. 2004 May 21;304(5674):1147-50.
75. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest*. 1998 Feb 15;101(4):890-8.
76. Munoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 May;6(5):280-9.
77. Silva MT, do Vale A, dos Santos NM. Secondary necrosis in multicellular animals: an outcome of apoptosis with pathogenic implications. *Apoptosis*. 2008 Apr;13(4):463-82.
78. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002 Apr 12;296(5566):301-5.
79. Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol*. 2005 Aug;17(4):359-65.
80. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.
81. Wu X, Molinaro C, Johnson N, Casiano CA. Secondary necrosis is a source of proteolytically modified forms of specific intracellular autoantigens: implications for systemic autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2642-52.
82. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994 Apr 1;179(4):1317-30.
83. LeFerber WP, Norris DA, Ryan SR, Huff JC, Lee LA, Kubo M, et al. Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest*. 1984 Oct;74(4):1545-51.
84. Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest*. 1992 Sep;90(3):1067-76.
85. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature*. 1998 Mar 5;392(6671):86-9.
86. Rovere P, Vallinoto C, Bondanza A, Crosti MC, Rescigno M, Ricciardi-Castagnoli P, et al. Bystander apoptosis triggers dendritic cell maturation and antigen-presenting function. *J Immunol*. 1998 Nov 1;161(9):4467-71.
87. Bell DA, Morrison B. The spontaneous apoptotic cell death of normal human lymphocytes in vitro: the release of, and immunoproliferative response to, nucleosomes in vitro. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991 Jul;60(1):13-26.
88. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*. 1998 Jan 1;391(6662):43-50.

89. van Nieuwenhuijze AE, van Lopik T, Smeenk RJ, Aarden LA. Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jan;62(1):10-4.
90. Rumore PM, Steinman CR. Endogenous circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Occurrence as multimeric complexes bound to histone. *J Clin Invest.* 1990 Jul;86(1):69-74.
91. Amoura Z, Piette JC, Chabre H, Cacoub P, Papo T, Wechsler B, et al. Circulating plasma levels of nucleosomes in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with serum antinucleosome antibody titers and absence of clear association with disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997 Dec;40(12):2217-25.
92. Williams RC, Jr., Malone CC, Meyers C, Decker P, Muller S. Detection of nucleosome particles in serum and plasma from patients with systemic lupus erythematosus using monoclonal antibody 4H7. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):81-94.
93. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):76-84.
94. Bruns A, Blass S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Oct;43(10):2307-15.
95. Mohan C, Adams S, Stanik V, Datta SK. Nucleosome: a major immunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells of lupus. *J Exp Med.* 1993 May 1;177(5):1367-81.
96. Bell CW, Jiang W, Reich CF, 3rd, Pisetsky DS. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006 Dec;291(6):C1318-25.
97. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002 Jul 11;418(6894):191-5.
98. Urbonaviciute V, Furnrohr BG, Meister S, Munoz L, Heyder P, De Marchis F, et al. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J Exp Med.* 2008 Dec 22;205(13):3007-18.
99. Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med.* 2000 Aug 21;192(4):565-70.
100. Popovic K, Ek M, Espinosa A, Padyukov L, Harris HE, Wahren-Herlenius M, et al. Increased expression of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in skin lesions of patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3639-45.
101. Barkauskaite V, Ek M, Popovic K, Harris HE, Wahren-Herlenius M, Nyberg F. Translocation of the novel cytokine HMGB1 to the cytoplasm and extracellular space coincides with the peak of clinical activity in experimentally UV-induced lesions of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(10):794-802.
102. Hayashi A, Nagafuchi H, Ito I, Hirota K, Yoshida M, Ozaki S. Lupus antibodies to the HMGB1 chromosomal protein: epitope mapping and association with disease activity. *Mod Rheumatol.* 2009;19(3):283-92.
103. Brouckaert G, Kalai M, Krysko DV, Saelens X, Vercammen D, Ndlovu MN, et al. Phagocytosis of necrotic cells by macrophages is phosphatidylserine dependent and does not induce inflammatory cytokine production. *Mol Biol Cell.* 2004 Mar;15(3):1089-100.
104. Hirt UA, Leist M. Rapid, noninflammatory and PS-dependent phagocytic clearance of necrotic cells. *Cell Death Differ.* 2003 Oct;10(10):1156-64.

105. Ren Y, Stuart L, Lindberg FP, Rosenkranz AR, Chen Y, Mayadas TN, et al. Nonphlogistic clearance of late apoptotic neutrophils by macrophages: efficient phagocytosis independent of beta 2 integrins. *J Immunol*. 2001 Apr 1;166(7):4743-50.
106. Lorimore SA, Coates PJ, Scobie GE, Milne G, Wright EG. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene*. 2001 Oct 25;20(48):7085-95.
107. Zheng L, He M, Long M, Blomgran R, Stendahl O. Pathogen-induced apoptotic neutrophils express heat shock proteins and elicit activation of human macrophages. *J Immunol*. 2004 Nov 15;173(10):6319-26.
108. Bijl M, Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CGM. Inflammatory clearance of apoptotic cells after UVB challenge. *Autoimmunity*. 2007;40(4):244-8.
109. Perniok A, Wedekind F, Herrmann M, Specker C, Schneider M. High levels of circulating early apoptic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7(2):113-8.
110. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2888-97.
111. Cairns AP, Crockard AD, McConnell JR, Courtney PA, Bell AL. Reduced expression of CD44 on monocytes and neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with apoptotic neutrophils and disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):950-5.
112. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia. *Ann Rheum Dis*. 1999 May;58(5):309-14.
113. Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1994 Apr 1;152(7):3685-92.
114. Lorenz HM, Grunke M, Hieronymus T, Winkler S, Blank N, Rascu A, et al. Hyporesponsiveness to gammac-chain cytokines in activated lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus leads to accelerated apoptosis. *Eur J Immunol*. 2002 May;32(5):1253-63.
115. Kluz J, Kopec W, Jakobsche-Policht U, Adamiec R. Circulating endothelial cells, endothelial apoptosis and soluble markers of endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus-related vasculitis. *Int Angiol*. 2009 Jun;28(3):192-201.
116. Shoshan Y, Shapira I, Toubi E, Frolkis I, Yaron M, Mevorach D. Accelerated Fas-mediated apoptosis of monocytes and maturing macrophages from patients with systemic lupus erythematosus: relevance to in vitro impairment of interaction with iC3b-opsonized apoptotic cells. *J Immunol*. 2001 Nov 15;167(10):5963-9.
117. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1241-50.
118. Hepburn AL, Lampert IA, Boyle JJ, Horncastle D, Ng WF, Layton M, et al. In vivo evidence for apoptosis in the bone marrow in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1106-9.
119. Surh CD, Sprent J. T-cell apoptosis detected in situ during positive and negative selection in the thymus. *Nature*. 1994 Nov 3;372(6501):100-3.
120. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, Beckmann-Welle M, Fehsel K, Martin-Villalba A, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):939-50.



121. Bengtsson AA, Sturfelt G, Gullstrand B, Truedsson L. Induction of apoptosis in monocytes and lymphocytes by serum from patients with systemic lupus erythematosus - an additional mechanism to increased autoantigen load? *Clin Exp Immunol.* 2004 Mar;135(3):535-43.
122. Munoz LE, Chaurio RA, Gaipal US, Schett G, Kern P. MoMa from patients with systemic lupus erythematosus show altered adhesive activity. *Autoimmunity.* 2009 May;42(4):269-71.
123. Tas SW, Quartier P, Botto M, Fossati-Jimack L. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Ann Rheum Dis.* 2006 Feb;65(2):216-21.
124. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipal U, Neuhuber WL, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002 Jan;46(1):191-201.
125. Yamaguchi H, Takagi J, Miyamae T, Yokota S, Fujimoto T, Nakamura S, et al. Milk fat globule EGF factor 8 in the serum of human patients of systemic lupus erythematosus. *J Leukoc Biol.* 2008 May;83(5):1300-7.
126. Antwi-Baffour S, Kholia S, Aryee YK, Ansa-Addo EA, Stratton D, Lange S, et al. Human plasma membrane-derived vesicles inhibit the phagocytosis of apoptotic cells--possible role in SLE. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Jul 23;398(2):278-83.
127. Nauta AJ, Daha MR, van Kooten C, Roos A. Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. *Trends Immunol.* 2003 Mar;24(3):148-54.
128. Donnelly S, Roake W, Brown S, Young P, Naik H, Wordsworth P, et al. Impaired recognition of apoptotic neutrophils by the C1q/calreticulin and CD91 pathway in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1543-56.
129. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jan;65(1):57-63.
130. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2841-50.
131. Rovere P, Peri G, Fazzini F, Bottazzi B, Doni A, Bondanza A, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood.* 2000 Dec 15;96(13):4300-6.
132. Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y, Fremaux I, Doni A, Bottazzi B, et al. Endogenous PTX3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages. *Cell Death Differ.* 2009 Mar;16(3):465-74.
133. Shoenfeld Y, Szyper-Kravitz M, Witte T, Doria A, Tsutsumi A, Tatsuya A, et al. Autoantibodies against protective molecules--C1q, C-reactive protein, serum amyloid P, mannose-binding lectin, and apolipoprotein A1: prevalence in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:227-39.
134. Reefman E, Horst G, Nijk MT, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. Opsonization of late apoptotic cells by systemic lupus erythematosus autoantibodies inhibits their uptake via an Fc gamma receptor-dependent mechanism. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct;56(10):3399-411.
135. Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, O'Mahony M, Nimmerjahn F, Gordon TP, et al. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest.* 2006 Sep;116(9):2413-22.

136. Epstein JH, Tuffanelli D, Dubois EL. Light Sensitivity and Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol*. 1965 May;91:483-5.
137. Freeman RG, Knox JM, Owens DW. Cutaneous lesions of lupus erythematosus induced by monochromatic light. *Arch Dermatol*. 1969 Dec;100(6):677-82.
138. Cripps DJ, Rankin J. Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. *Arch Dermatol*. 1973 Apr;107(4):563-7.
139. van Weelden H, Velthuis PJ, Baart de la Faille H. Light-induced skin lesions in lupus erythematosus: photobiological studies. *Arch Dermatol Res*. 1989;281(7):470-4.
140. Leenutaphong V, Boonchai W. Phototesting in oriental patients with lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999 Feb;15(1):7-12.
141. Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Phototests in patients with various forms of lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 1989 Mar;28(2):98-103.
142. Lehmann P, Holzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Feb;22(2 Pt 1):181-7.
143. Kuhn A, Wozniacka A, Szepietowski JC, Glaser R, Lehmann P, Haust M, et al. Photoprovocation in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter study evaluating a standardized protocol. *J Invest Dermatol*. 2011 Aug;131(8):1622-30.
144. Schmidt E, Tony HP, Brocker EB, Kneitz C. Sun-induced life-threatening lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:35-40.
145. Pace AV, Erb N, Kitas GD. Sunlight-induced recurrent acute confusion as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jan;40(1):108-9.
146. Nived O, Sturfelt G, Ryberg B. Two UV-induced episodes of myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Intern Med*. 1992 Nov;232(5):461-3.
147. Wysenbeek AJ, Block DA, Fries JF. Prevalence and expression of photosensitivity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1989 Jun;48(6):461-3.
148. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology*. 2010;49(11):2172-80.
149. Leone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP, et al. Influence de la saison sur le risque de poussée systémique du lupus: étude rétrospective de 66 patients. *Rev Med Interne*. 1997;18(4):286-91.
150. Hua-Li Z, Shi-Chao X, De-Shen T, Dong L, Hua-Feng L. Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlation with meteorological factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1009-13.
151. Szeto CC, Mok HY, Chow KM, Lee TC, Leung JY, Li EK, et al. Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *J Rheumatol*. 2008 Jun;35(6):1031-7.
152. Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan SV. Seasonal variation of lupus nephritis: high prevalence of class V lupus nephritis during the winter and spring. *J Rheumatol*. 2005 Jun;32(6):1053-7.
153. Steup-Beekman GM, Gahrman BM, Steens SC, van Buchem MA, Huizinga TW. Seasonal variation of primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006 Sep;33(9):1913-4; author reply 4.
154. Walsh SJ, Gilchrist A. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus*. 2006;15(10):662-70.
155. Grant WB. Solar UV-B radiation is linked to the geographic variation of mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus*. 2004;13(4):281-2.

156. Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63(11):1498-500.
157. Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysenbeek AJ. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1997 Apr;36(4):449-52.
158. Haga HJ, Brun JG, Rekvig OP, Wetterberg L. Seasonal variations in activity of systemic lupus erythematosus in a subarctic region. *Lupus.* 1999;8(4):269-73.
159. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(6):435-9.
160. Kirchhoff VWJH, Echer E, Leme NP, Silva AA. A Variação Sazonal da Radiação Ultravioleta Solar Biologicamente Ativa. *Rev Bras Geof.* 2000;18(1):63-74.
161. Brasil. Ministério da Saúde, Organização Panamericana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Volume 2. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009. p. 65-7.
162. Brasil. Ministério da Saúde. Manual do Sistema de Informação Hospitalar. Módulo II. Operação do Sistema. Versão Preliminar. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008. p. 20-2.
163. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS por Local de Internação. Notas Técnicas. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/nidescr.htm> >. Acesso em: 07 de nov. de 2011.
164. World Health Organization. Global Solar UV Index: A Practical Guide 2002.
165. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. O que é Índice Ultravioleta (IUUV)? Disponível em: < <http://satelite.cptec.inpe.br/uv> >. Acesso em: 06 de out. 2011.
166. Correa MP. Algoritmos para cálculos de transferência radiativa na região ultravioleta do espectro eletromagnético. XIII Congresso Brasileiro de Meteorologia; Fortaleza 2004.
167. Vanicek K, Frei T, Litynska Z, Schmalwieser A. UV-Index for the public. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities 2000.
168. Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
169. Winters PR. Forecasting Sales by Exponentially Weighted Moving Averages. *Management Science.* 1960;6(3):324-42.
170. Fuller WA. Introduction to Statistical Time Series. New York: John Wiley & Sons; 1976.
171. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas da Saúde. Assistência Médico-Sanitária 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
172. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sistema de Informações de Beneficiários (SIB/ANS/MS). Disponível em: < <http://www.ans.gov.br> >. Acesso em: 28 de Out. 2011.
173. Braga Neto FC, Barbosa PR, Santos IS. Atenção Hospitalar: Evolução Histórica e Tendências. In: Giovanella L, Escorel S, Lobato LdVC, Noronha JdC, Carvalho AI, editors. Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008. p. 665-74.
174. Yang J, Lu YW, Pan HF, Tao JH, Zou YF, Bao W, et al. Seasonal distribution of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors. *Rheumatol Int.* 2011 Jun 11.
175. Schlesinger N, Schlesinger M. Seasonal variation of rheumatic diseases. *Discov Med.* 2005 Feb;5(25):64-9.
176. Maes M, Stevens W, Scharpe S, Bosmans E, De Meyer F, D'Hondt P, et al. Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble

- interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia*. 1994 Sep 15;50(9):821-9.
177. Walker BR, Best R, Noon JP, Watt GC, Webb DJ. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec;82(12):4015-9.
  178. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2001 May-Jun;7(3):369-74.
  179. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):473-85.
  180. Nelson RJ, Drazen DL. Melatonin mediates seasonal changes in immune function. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:404-15.
  181. Huber LC. The effect of UVB on lupus skin: new light on the role of apoptosis in the pathogenesis of autoimmunity. *Rheumatology*. 2006;45(5):500-1.
  182. Bittencourt SA, Camacho LAB, Leal MdC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad Saude Publica*. 2006;22(1):19-30.
  183. Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RdA, de Vasconcellos MTL. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. *Rev Saude Publica* 2002;36(4):491-9.
  184. Veras CMT, Martins MS. A Confiabilidade dos Dados nos Formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 1994;10(3):339-55.
  185. Mathias TAF, Soboll MLMS. Confiabilidade de diagnósticos nos formulários de autorização de internação hospitalar. *Rev Saude Publica*. 1998;32(6):526-32.
  186. Brasil. Ministério da Saúde, Organização Panamericana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Volume 1. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Resultados Computacionais dos Testes Estatísticos

As figuras e tabelas deste Apêndice reproduzem os resultados computacionais obtidos nos procedimentos estatísticos, extraídas e traduzidas livremente do programa utilizado para as análises, SAS 9.2 para Windows (em Inglês).

#### Análise de Variância Baseada em Postos

Comparações: médias dos postos das internações, entre os trimestres dezembro-janeiro-fevereiro, março-abril-maio, junho-julho-agosto e setembro-outubro-novembro.

Variável dependente: Internações\_Posto

Variável transformada em postos: Internações

Fonte	DF	Soma dos quadrados	Médio dos Quadrados	Valor F	Pr > F
Modelo	3	2551.03333	850.34444	3.09	0.0342
Erro	56	15402.46667	275.04405		
Total Corrigido	59	17953.50000			

#### Teste t de Dunnett

Contrastes pré-especificados foram usados para testar três hipóteses, a saber, de que os valores médios dos postos das internações de cada um dos trimestres março-abril-maio, junho-julho-agosto e setembro-outubro-novembro diferem dos valores médios dos postos no trimestre dezembro-janeiro-fevereiro.

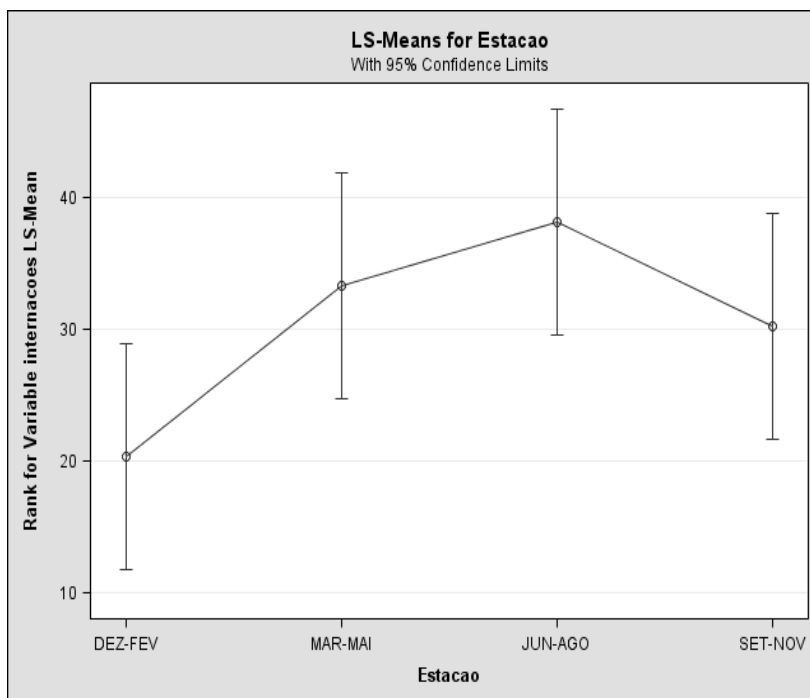
Variável: Internações\_Posto

Alfa	0.05
Graus de liberdade do erro	56
Média dos quadrados do erro	275.044
Valor crítico do t de Dunnett	2.41440
Mínima diferença significativa	14.621

Trimestre	Média dos menores quadrados
DEZ-FEV	20.3333333
MAR-MAI	33.3000000
JUN-AGO	38.1666667
SET-NOV	30.2000000

Trimestres em Comparação	Diferença entre as médias dos menores quadrados	Limites do IC95% bilateral		
JUN-AGO vs. DEZ-FEV	17.833	3.212	32.454	***
MAR-MAI vs. DEZ-FEV	12.967	-1.654	27.588	
SET-NOV vs. DEZ-FEV	9.867	-4.754	24.488	

Comparações significativas ao nível de 0.05 são indicadas por \*\*\*



### Médias Móveis Exponencialmente Ponderadas

Empregado para estimar valores de IUV para céu claro e corrigido por condições de nebulosidade, para todo o período de interesse da pesquisa, incluindo valores futuros (setembro 2007 a dezembro de 2008) e progressos (janeiro de 2004 a julho de 2005), a partir de dados previamente disponíveis para o período de agosto de 2005 a agosto de 2007.

Série de IUV para Céu Claro

DATA	TIPO	IUV Sem Nuvem
JAN04	PREDITO	12.84511219
JAN04	I95	11.845646717
JAN04	S95	13.844577663
FEB04	PREDITO	12.937019711
FEB04	I95	11.956473916
FEB04	S95	13.917565505
MAR04	PREDITO	11.584516559
MAR04	I95	10.728740957
MAR04	S95	12.44029216
ABR04	PREDITO	9.8579131661
ABR04	I95	9.1476845425
ABR04	S95	10.56814179
MAI04	PREDITO	7.7997521528
MAI04	I95	7.2512892143
MAI04	S95	8.3482150912
JUN04	PREDITO	6.7512342778
JUN04	I95	6.2875047769
JUN04	S95	7.2149637787

JUL04	PREDITO	7.2601250092
JUL04	I95	6.7725495481
JUL04	S95	7.7477004704
AGO04	PREDITO	8.5189471724
AGO04	I95	7.9590100276
AGO04	S95	9.0788843172
SET04	PREDITO	10.508723793
SET04	I95	9.8316276338
SET04	S95	11.185819951
OUT04	PREDITO	11.78486735
OUT04	I95	11.03964314
OUT04	S95	12.530091559
NOV04	PREDITO	12.603750306
NOV04	I95	11.820561628
NOV04	S95	13.386938984
DEZ04	PREDITO	12.216381713
DEZ04	I95	11.469453895
DEZ04	S95	12.963309532
JAN05	PREDITO	12.863901875
JAN05	I95	12.088976165
JAN05	S95	13.638827584
FEV05	PREDITO	12.95594153
FEV05	I95	12.18592536
FEV05	S95	13.7259577
MAR05	PREDITO	11.601458128
MAR05	I95	10.920245796
MAR05	S95	12.28267046
ABR05	PREDITO	9.8723279385
ABR05	I95	9.2988454628
ABR05	S95	10.445810414
MAI05	PREDITO	7.8111559815
MAI05	I95	7.3616589632
MAI05	S95	8.2606529999
JUN05	PREDITO	6.7611038915
JUN05	I95	6.3751799203
JUN05	S95	7.1470278626
JUL05	PREDITO	7.2707372762
JUL05	I95	6.858571905
JUL05	S95	7.6829026475

DATA	TIPO	AVANÇO	IUV Sem Nuvem
AGO05	FACTUAL	0	8.55
AGO05	PREDITO	0	9.3652509004
AGO05	RESÍDUO	0	-0.8152509
SET05	FACTUAL	0	10.5
SET05	PREDITO	0	11.280350343
SET05	RESÍDUO	0	-0.780350343
OUT05	FACTUAL	0	11.5
OUT05	PREDITO	0	12.43718152
OUT05	RESÍDUO	0	-0.93718152
NOV05	FACTUAL	0	12.6
NOV05	PREDITO	0	13.044985504
NOV05	RESÍDUO	0	-0.444985504

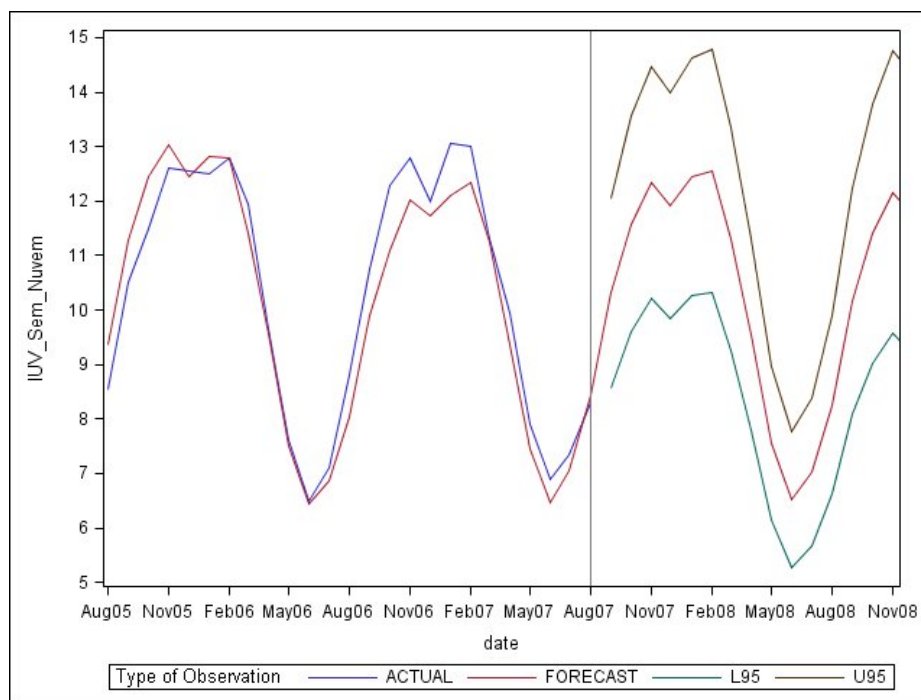
DEZ05	FACTUAL	0	12.55
DEZ05	PREDITO	0	12.439630764
DEZ05	RESÍDUO	0	0.1103692359
JAN06	FACTUAL	0	12.5
JAN06	PREDITO	0	12.831313237
JAN06	RESÍDUO	0	-0.331313237
FEV06	FACTUAL	0	12.8
FEV06	PREDITO	0	12.789421301
FEV06	RESÍDUO	0	0.0105786987
MAR06	FACTUAL	0	11.95
MAR06	PREDITO	0	11.407398925
MAR06	RESÍDUO	0	0.5426010752
ABR06	FACTUAL	0	9.65
ABR06	PREDITO	0	9.5696661641
ABR06	RESÍDUO	0	0.0803338359
MAI06	FACTUAL	0	7.6
MAI06	PREDITO	0	7.4999896288
MAI06	RESÍDUO	0	0.1000103712
JUN06	FACTUAL	0	6.5
JUN06	PREDITO	0	6.4294903971
JUN06	RESÍDUO	0	0.0705096029
JUL06	FACTUAL	0	7.1
JUL06	PREDITO	0	6.8736931919
JUL06	RESÍDUO	0	0.2263068081
AGO06	FACTUAL	0	8.8
AGO06	PREDITO	0	8.0425367486
AGO06	RESÍDUO	0	0.7574632514
SET06	FACTUAL	0	10.75
SET06	PREDITO	0	9.9056759616
SET06	RESÍDUO	0	0.8443240384
OUT06	FACTUAL	0	12.3
OUT06	PREDITO	0	11.094972657
OUT06	RESÍDUO	0	1.2050273429
NOV06	FACTUAL	0	12.8
NOV06	PREDITO	0	12.015043631
NOV06	RESÍDUO	0	0.7849563691
DEZ06	FACTUAL	0	12
DEZ06	PREDITO	0	11.74172416
DEZ06	RESÍDUO	0	0.2582758404
JAN07	FACTUAL	0	13.05
JAN07	PREDITO	0	12.089336347
JAN07	RESÍDUO	0	0.9606636526
FEV07	FACTUAL	0	13
FEV07	PREDITO	0	12.329831695
FEV07	RESÍDUO	0	0.6701683051
MAR07	FACTUAL	0	11.3
MAR07	PREDITO	0	11.248586433
MAR07	RESÍDUO	0	0.0514135668
ABR07	FACTUAL	0	9.95
ABR07	PREDITO	0	9.3704428674
ABR07	RESÍDUO	0	0.5795571326
MAI07	FACTUAL	0	7.9
MAI07	PREDITO	0	7.4442419604
MAI07	RESÍDUO	0	0.4557580396



JUN07	FACTUAL	0	6.9
JUN07	PREDITO	0	6.4586724027
JUN07	RESÍDUO	0	0.4413275973
JUL07	FACTUAL	0	7.35
JUL07	PREDITO	0	7.0380847772
JUL07	RESÍDUO	0	0.3119152228
AGO07	FACTUAL	0	8.3
AGO07	PREDITO	0	8.4258779028
AGO07	RESÍDUO	0	-0.125877903

DATA	TIPO	AVANÇO	IUV Sem Nuvem
SET07	PREDITO	1	10.313498802
SET07	I95	1	8.5686487592
SET07	S95	1	12.058348846
OUT07	PREDITO	2	11.578126281
OUT07	I95	2	9.6035551621
OUT07	S95	2	13.5526974
NOV07	PREDITO	3	12.342515673
NOV07	I95	3	10.218011751
NOV07	S95	3	14.467019595
DEZ07	PREDITO	4	11.916358834
DEZ07	I95	4	9.8434549491
DEZ07	S95	4	13.989262719
JAN08	PREDITO	5	12.44558273
JAN08	I95	5	10.254728286
JAN08	S95	5	14.636437174
FEV08	PREDITO	6	12.558271727
FEV08	I95	6	10.318090585
FEV08	S95	6	14.798452869
MAR08	PREDITO	7	11.295458091
MAR08	I95	7	9.2508583146
MAR08	S95	7	13.340057867
ABR08	PREDITO	8	9.5480296504
ABR08	I95	8	7.7918768218
ABR08	S95	8	11.304182479
MAI08	PREDITO	9	7.5484651333
MAI08	I95	9	6.1358174651
MAI08	S95	9	8.9611128014
JUN08	PREDITO	10	6.5241601465
JUN08	I95	10	5.2802407584
JUN08	S95	10	7.7680795346
JUL08	PREDITO	11	7.0238214782
JUL08	I95	11	5.657739793
JUL08	S95	11	8.3899031635
AGO08	PREDITO	12	8.2586159277
AGO08	I95	12	6.6181711698
AGO08	S95	12	9.8990606856
SET08	PREDITO	13	10.158530049
SET08	I95	13	8.0944409147
SET08	S95	13	12.222619184
OUT08	PREDITO	14	11.403937355
OUT08	I95	14	9.0312760333

OUT08	S95	14	13.776598677
NOV08	PREDITO	15	12.156593677
NOV08	I95	15	9.5643369631
NOV08	S95	15	14.748850392
DEZ08	PREDITO	16	11.736630658
DEZ08	I95	16	9.1694455468
DEZ08	S95	16	14.303815768



### Série de IUV Corrigido para Nebulosidade

Date	TYPE	IUV Corrigido
JAN04	PREDITO	10.098327712
JAN04	I95	7.9487814789
JAN04	S95	12.247873944
FEV04	PREDITO	9.4250210184
FEV04	I95	7.4696528127
FEV04	S95	11.380389224
MAR04	PREDITO	9.3704858765
MAR04	I95	7.4746449298
MAR04	S95	11.266326823
ABR04	PREDITO	7.9433195743
ABR04	I95	6.3750586463
ABR04	S95	9.5115805022
MAI04	PREDITO	7.0085097893
MAI04	I95	5.6572444028
MAI04	S95	8.3597751758
JUN04	PREDITO	6.3683432776
JUN04	I95	5.1682860548
JUN04	S95	7.5684005004

JUL04	PREDITO	6.6330150769
JUL04	I95	5.4102354127
JUL04	S95	7.855794741
AGO04	PREDITO	8.0674433277
AGO04	I95	6.6110644379
AGO04	S95	9.5238222175
SET04	PREDITO	9.0407077837
SET04	I95	7.4399205966
SET04	S95	10.641494971
OUT04	PREDITO	9.5327473442
OUT04	I95	7.8752344746
OUT04	S95	11.190260214
NOV04	PREDITO	9.1746655821
NOV04	I95	7.6061845261
NOV04	S95	10.743146638
DEZ04	PREDITO	8.5443143146
DEZ04	I95	7.1062390539
DEZ04	S95	9.9823895753
JAN05	PREDITO	10.044708575
JAN05	I95	8.3780790762
JAN05	S95	11.711338073
FEV05	PREDITO	9.3749547881
FEV05	I95	7.8394169842
FEV05	S95	10.910492592
MAR05	PREDITO	9.3206872955
MAR05	I95	7.8115647755
MAR05	S95	10.829809815
ABR05	PREDITO	7.9010868331
ABR05	I95	6.634776057
ABR05	S95	9.1673976093
MAI05	PREDITO	6.9712306925
MAI05	I95	5.8637907551
MAI05	S95	8.0786706299
JUN05	PREDITO	6.3344542809
JUN05	I95	5.3357452315
JUN05	S95	7.3331633303
JUL05	PREDITO	6.5977019753
JUL05	I95	5.5640415998
JUL05	S95	7.6313623507

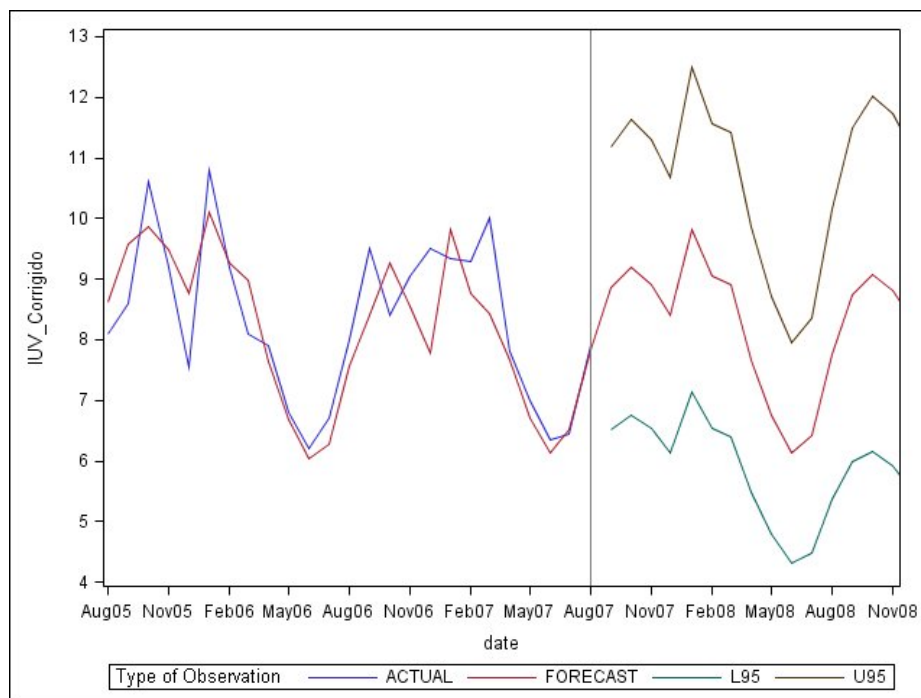
DATA	TIPO	AVANÇO	IUV Corrigido
AGO05	FACTUAL	0	8.1
AGO05	PREDITO	0	8.6217929658
AGO05	RESÍDUO	0	-0.521792966
SET05	FACTUAL	0	8.6
SET05	PREDITO	0	9.5684570567
SET05	RESÍDUO	0	-0.968457057
OUT05	FACTUAL	0	10.6
OUT05	PREDITO	0	9.8600389302
OUT05	RESÍDUO	0	0.7399610698
NOV05	FACTUAL	0	9.2
NOV05	PREDITO	0	9.4799479842
NOV05	RESÍDUO	0	-0.279947984

DEZ05	FACTUAL	0	7.55
DEZ05	PREDITO	0	8.7645015082
DEZ05	RESÍDUO	0	-1.214501508
JAN06	FACTUAL	0	10.8
JAN06	PREDITO	0	10.114296555
JAN06	RESÍDUO	0	0.6857034446
FEV06	FACTUAL	0	9.2
FEV06	PREDITO	0	9.2748908657
FEV06	RESÍDUO	0	-0.074890866
MAR06	FACTUAL	0	8.1
MAR06	PREDITO	0	8.9898278479
MAR06	RESÍDUO	0	-0.889827848
ABR06	FACTUAL	0	7.9
ABR06	PREDITO	0	7.6411112339
ABR06	RESÍDUO	0	0.2588887661
MAI06	FACTUAL	0	6.8
MAI06	PREDITO	0	6.6768428887
MAI06	RESÍDUO	0	0.1231571113
JUN06	FACTUAL	0	6.2
JUN06	PREDITO	0	6.0273155181
JUN06	RESÍDUO	0	0.1726844819
JUL06	FACTUAL	0	6.7
JUL06	PREDITO	0	6.2773235874
JUL06	RESÍDUO	0	0.4226764126
AGO06	FACTUAL	0	8
AGO06	PREDITO	0	7.5713061336
AGO06	RESÍDUO	0	0.4286938664
SET06	FACTUAL	0	9.5
SET06	PREDITO	0	8.4170202145
SET06	RESÍDUO	0	1.0829797855
OUT06	FACTUAL	0	8.4
OUT06	PREDITO	0	9.2596395096
OUT06	RESÍDUO	0	-0.85963951
NOV06	FACTUAL	0	9.05
NOV06	PREDITO	0	8.5417475682
NOV06	RESÍDUO	0	0.5082524318
DEZ06	FACTUAL	0	9.5
DEZ06	PREDITO	0	7.7768025222
DEZ06	RESÍDUO	0	1.7231974778
JAN07	FACTUAL	0	9.35
JAN07	PREDITO	0	9.8157301605
JAN07	RESÍDUO	0	-0.465730161
FEV07	FACTUAL	0	9.3
FEV07	PREDITO	0	8.775665461
FEV07	RESÍDUO	0	0.524334539
MAR07	FACTUAL	0	10
MAR07	PREDITO	0	8.4272611018
MAR07	RESÍDUO	0	1.5727388982
ABR07	FACTUAL	0	7.8
ABR07	PREDITO	0	7.6664523394
ABR07	RESÍDUO	0	0.1335476606
MAI07	FACTUAL	0	7
MAI07	PREDITO	0	6.7157902982
MAI07	RESÍDUO	0	0.2842097018

JUN07	FACTUAL	0	6.35
JUN07	PREDITO	0	6.140340594
JUN07	RESÍDUO	0	0.209659406
JUL07	FACTUAL	0	6.45
JUL07	PREDITO	0	6.5057401885
JUL07	RESÍDUO	0	-0.055740188
AGO07	FACTUAL	0	7.9
AGO07	PREDITO	0	7.8229912276
AGO07	RESÍDUO	0	0.0770087724

DATA	TIPO	AVANÇO	IUV Corrigido
SET07	PREDITO	1	8.8489332882
SET07	I95	1	6.521564292
SET07	S95	1	11.176302284
OUT07	PREDITO	2	9.1921068855
OUT07	I95	2	6.7557391294
OUT07	S95	2	11.628474642
NOV07	PREDITO	3	8.9198514904
NOV07	I95	3	6.5343729789
NOV07	S95	3	11.305330002
DEZ07	PREDITO	4	8.3992793666
DEZ07	I95	4	6.1298737543
DEZ07	S95	4	10.668684979
JAN08	PREDITO	5	9.8073479003
JAN08	I95	5	7.1266087431
JAN08	S95	5	12.488087057
FEV08	PREDITO	6	9.0602765157
FEV08	I95	6	6.551457714
FEV08	S95	6	11.569095318
MAR08	PREDITO	7	8.9101256225
MAR08	I95	7	6.4072891509
MAR08	S95	7	11.412962094
ABR08	PREDITO	8	7.674385897
ABR08	I95	8	5.4845796799
ABR08	S95	8	9.864192114
MAI08	PREDITO	9	6.7532061343
MAI08	I95	9	4.7931534888
MAI08	S95	9	8.7132587799
JUN08	PREDITO	10	6.1384163578
JUN08	I95	10	4.3238400976
JUN08	S95	10	7.9529926179
JUL08	PREDITO	11	6.4191007753
JUL08	I95	11	4.4840289256
JUL08	S95	11	8.354172625
AGO08	PREDITO	12	7.758433884
AGO08	I95	12	5.370533277
AGO08	S95	12	10.146334491
SET08	PREDITO	13	8.7474670292
SET08	I95	13	5.9942808307
SET08	S95	13	11.500653228
OUT08	PREDITO	14	9.0866048161
OUT08	I95	14	6.1590447576
OUT08	S95	14	12.014164875
NOV08	PREDITO	15	8.8173762093

NOV08	I95	15	5.9066860364
NOV08	S95	15	11.728066382
DEZ08	PREDITO	16	8.3026921833
DEZ08	I95	16	5.4921497648
DEZ08	S95	16	11.113234602



### Modelo Auto-Regressivo

Relação entre o número de interações por LES e os níveis de IUV corrigido para nebulosidade. Utilizou-se um modelo auto-regressivo de terceira ordem dado por:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_t + \nu_t$$

$$\nu_t = \rho_1 \nu_{t-1} + \rho_2 \nu_{t-2} + \rho_3 \nu_{t-3} + \varepsilon_t$$

Onde:

$Y_t$  - número de interações por lúpus no tempo t

$\beta_0$  e  $\beta_1$  São parâmetros do modelo de regressão

$X_t$  - níveis de IUV no tempo t

$\rho$  é um parâmetro tal que  $|\rho| < 1$

$\varepsilon_t$  são erros independentes e normalmente distribuídos

Para o ajuste do modelo foram considerados dados de uma série temporal, de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008.

Variável Dependente	Internações
---------------------	-------------

Estimativas por Menores Quadrados Ordinários
--

Estatísticas de Durbin-Watson			
Ordem	DW	Pr < DW	Pr > DW
1	1.5782	0.0408	0.9592
2	1.3402	0.0060	0.9940
3	1.1941	0.0015	0.9985

Nota:	Pr<DW é o p-valor para testar autocorrelação positiva; Pr>DW é o p-valor para testar autocorrelation negativa.
-------	--

Variável	DF	Estimativa	Erro padrão	Valor t	Pr >  t
Intercepto	1	51.9289	10.3810	5.00	<.0001
IUV_Corrigido	1	-2.5891	1.2353	-2.10	0.0405

Estimativas dos Parâmetros Autoregressivos			
Lag	Coefficiente	Erro padrão	Valor t
1	-0.087349	0.131649	-0.66
2	-0.156391	0.130482	-1.20
3	-0.216268	0.131649	-1.64

Estatísticas de Durbin-Watson			
Ordem	DW	Pr < DW	Pr > DW
1	1.9019	0.3176	0.6824
2	1.6982	0.1411	0.8589
3	1.6147	0.1105	0.8895

Nota:	Pr<DW é o p-valor para testar autocorrelação positiva; Pr>DW é o p-valor para testar autocorrelation negativa.
-------	--

Variável	DF	Estimativa	Erro padrão	Valor t	Pr >  t
Intercepto	1	53.0453	10.2056	5.20	<.0001
IUV_Corrigido	1	-2.7359	1.1791	-2.32	0.0241

**APÊNDICE B – Manuscrito Submetido à Publicação**

(Aprovação pendente pela Revista de Saúde Pública)

**TÍTULO**

Radiação Ultravioleta Ambiental e Internações Hospitalares por Lúpus Eritematoso Sistêmico

**TÍTULO EM INGLÊS**

Ultraviolet radiation and hospital admissions in systemic lupus erythematosus

**TÍTULO RESUMIDO**

Radiação UV e Internações por Lúpus

**AUTORES**

Cleandro Pires Albuquerque<sup>a</sup>, Leopoldo Luiz dos Santos-Neto<sup>b</sup>

**FILIAÇÃO DOS AUTORES**

<sup>a</sup> Médico reumatologista do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília.

SGAN Quadra 605, L2 Norte, Brasília – Distrito Federal. CEP 70.840-901.

Telefone: (61) 3448 5423. Endereço eletrônico: cleandropires@hotmail.com

<sup>b</sup> Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília – Distrito Federal. CEP 70.910-900.

Telefone: (61) 3273 3907. Endereço eletrônico: leopoldo.luiz@uol.com.br

**AUTOR RESPONSÁVEL PARA CORRESPONDÊNCIA**

Cleandro Pires de Albuquerque

SGAN Quadra 605, L2 Norte, Hospital Universitário de Brasília, Serviço de Reumatologia.

CEP 70.840-901. Endereço eletrônico: cleandropires@hotmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** analisar a relação entre as frequências de internações hospitalares por lúpus eritematoso sistêmico e a intensidade de radiação ultravioleta ambiental. **Métodos:** registros de todas as internações por lúpus eritematoso sistêmico, em hospitais do Distrito Federal, nos



anos 2004 a 2008, foram pesquisados no Sistema de Informações Hospitalares do Ministério da Saúde. Dados sobre radiação ultravioleta, na forma do índice ultravioleta, foram obtidos do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Diferenças trimestrais, quanto às internações hospitalares foram verificadas por análise de variância. O trimestre de maior radiação ultravioleta foi comparado aos demais, pelo teste de Dunnett. A relação entre o número de internações hospitalares e o índice ultravioleta foi avaliada por modelo auto-regressivo. **Resultados:** foram registradas 1824 internações pela doença, no período. Os maiores níveis do índice ultravioleta foram observados no verão, e os menores, no inverno. As médias mensais  $\pm$  desvio-padrão das internações por lúpus, por trimestre, foram  $24,5 \pm 13,2$  pacientes/mês em dezembro-janeiro-fevereiro (verão);  $33,8 \pm 14,9$  em março-abril-maio;  $33,9 \pm 9,4$  em junho-julho-agosto (inverno) e  $29,3 \pm 7,6$  em setembro-outubro-novembro. Os trimestres diferiram quanto ao número de internações hospitalares ( $p = 0,034$ ). O período dezembro-janeiro-fevereiro diferiu significativamente frente a junho-julho-agosto, porém não, em relação aos outros dois trimestres, quanto às internações. Achou-se relação inversa entre o número de internações hospitalares e o índice ultravioleta ( $p = 0,024$ ). **Conclusões:** relação significativa e inversa foi encontrada entre a radiação ultravioleta ambiental e as internações por lúpus eritematoso sistêmico, que foram mais frequentes no inverno. Os achados sugerem potencial da luz ultravioleta para induzir ativação de lúpus com um retardo de meses, após a exposição aumentada, e com gravidade suficiente para repercutir sobre as frequências de internação hospitalar pela doença.

#### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the relation between the frequencies of hospital admissions due to systemic lupus erythematosus and the intensity of environmental UV radiation. **Methods:** The medical records of all the admissions due to systemic lupus erythematosus between 2004 and 2008, in hospitals in the Brazilian Federal District, were researched in the Hospital Information System of the Ministry of Health. Data on UV radiation, in the form of UV index were obtained from the National Institute for Space Research. Quarterly differences regarding the admissions were confirmed by analysis of variance. The quarter with the highest UV radiation was compared with the others, using the Dunnett's test. The relation between the number of hospital admissions and the UV index was assessed by autoregressive model. **Results:** 1824 admissions were recorded in the period. The highest levels of UV index were observed in the summer, and the lowest, in the winter. Monthly averages  $\pm$  standard deviation of admissions for lupus by quarter were  $24.5 \pm 13.2$  patients/month in December-January-

february (summer in the Southern Hemisphere);  $33.8 \pm 14.9$  in March-April-May;  $33.9 \pm 9.4$  in June-July-August (winter) and  $29.3 \pm 7.6$  in September-October-November. The quarters differed in the number of admissions ( $p = 0.034$ ). Regarding this variable, the period of Dezember-January-February differed significantly from June-July-August but not compared to the other quarters. Inverse relationship between the number of admissions and the UV index ( $p = 0.024$ ) was found. **Conclusions:** A significant and inverse relationship was found between the environmental UV radiation and the admissions due to systemic lupus erythematosus, which were more frequent in the winter. The findings suggest the potential for UV light to induce the activation of lupus with a delay of months after increased exposure, severe enough to reflect on the frequencies of hospital admissions due to the disease.

## DESCRITORES

Português: Raios Ultravioleta – Hospitalização – Lúpus Eritematoso Sistêmico

Espanhol: Rayos Ultravioleta – Hospitalización – Lupus Eritematoso Sistêmico

Inglês: Ultraviolet Rays – Hospitalization – Lupus Erythematosus, Systemic

## INTRODUÇÃO

Luz ultravioleta (UV) corresponde à faixa do espectro de radiação eletromagnética com comprimentos de onda entre 100 e 400nm. A radiação UV danifica o ácido desoxirribonucleico (ADN), quer pela produção de formas reativas do oxigênio, seja pela formação de fotoprodutos como os dímeros de pirimidina ciclobutano. Fotoprodutos do ADN podem desencadear processos celulares como apoptose, mitose, diferenciação e transformação.<sup>16</sup> Radiação UV induz apoptose celular por ativação do receptor Fas, mesmo na ausência de ligante.<sup>1</sup>

Células apoptóticas necessitam ser rapidamente removidas do organismo, via fagocitose usualmente não inflamatória. Falha nessa eliminação permite transição para necrose secundária, ensejando liberação de conteúdos citotóxicos, pró-inflamatórios e auto-antigênicos para o meio extracelular, com risco de quebra de autotolerância. No lúpus eritematoso sistêmico (LES), observam-se anormalidades no processamento e eliminação das células apoptóticas, cuja persistência está implicada na patogenia da doença.<sup>2</sup>

Diante desse cenário, dada a capacidade da luz UV para induzir apoptose celular e a relativa inabilidade, no LES, para lidar com essas células, pode-se esperar ativação da doença após períodos de maior exposição à radiação UV. Todavia, não está claro se a luz UV é capaz de evocar manifestações graves de LES ou apenas exacerbações menores.<sup>12</sup> Um aumento nas internações hospitalares em decorrência dessa exposição traduziria simultaneamente potencial da radiação UV para ativar a doença e para fazê-lo com gravidade. O objetivo deste trabalho é avaliar a relação entre a frequência de internações hospitalares por lúpus eritematoso sistêmico e a intensidade de radiação ultravioleta ambiental.

## MÉTODOS

Dados sobre internações de pacientes com LES foram obtidos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), do Sistema Único de Saúde (SUS), mediante solicitação ao Ministério da Saúde. Pesquisaram-se, no SIH/SUS, todos os registros de internações hospitalares tendo por causa principal lúpus eritematoso sistêmico, com códigos M32.0, M32.1, M32.8 ou M32.9 da Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão (CID-10), nos hospitais do Distrito Federal, desde o ano de 2004 até o ano de 2008.

Para o estudo da radiação UV, utilizou-se o índice ultravioleta (IUV) estimado para céu claro e corrigido por condições de nebulosidade, para o Distrito Federal, ao meio-dia solar. O IUV é uma medida do nível de radiação UV relevante à pele humana, incidente sobre a superfície da Terra. O índice é adimensional. Os dados foram fornecidos pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE). O INPE prediz IUV para céu claro, a partir de um modelo de transferência radiativa. A correção do IUV para condições de nebulosidade é feita, multiplicando-se o IUV para céu claro por um fator de correção, variável conforme a cobertura de nuvens.

Foram tomados os três meses do ano com maiores valores de IUV, os quais foram comparados com os demais trimestres. Diferenças entre os trimestres, quanto ao número de internações hospitalares foram inicialmente verificadas por análise de variância (ANOVA) baseada em postos. Subsequentemente, comparações múltiplas entre o trimestre de maior radiação UV ambiental e os demais foram realizadas por meio do teste de Dunnett.<sup>6</sup>

Os valores de IUV disponibilizados pelo INPE abrangeram o período de agosto de 2005 a agosto de 2007. Aplicou-se o método de médias móveis exponencialmente ponderadas, para previsão de valores para todo o período de interesse da pesquisa.<sup>24</sup> Em seguida, autocorrelação no número de internações hospitalares, tendo por variável independente o IUV corrigido para condições de nebulosidade foi testada por meio de modelo auto-regressivo.<sup>10</sup> Para as análises, foi utilizado o programa SAS 9.2 para Windows; considerou-se um nível de significância de 5%. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Universidade de Brasília.

## RESULTADOS

Nos anos 2004 a 2008, foram registradas 1824 internações por LES, em 12 hospitais públicos do Distrito Federal. Quatro instituições foram responsáveis por 1757 (96,3%) dessas internações: Hospital de Base do Distrito Federal – 936 internações (51,32%), Hospital Universitário de Brasília – 408 internações (22,4%), Hospital Regional da Asa Norte – 254 internações (13,9%) e Hospital Regional de Taguatinga – 159 internações (8,7%). A figura 1 mostra a distribuição das internações hospitalares no período: são representadas as médias (colunas) e respectivos desvios-padrão (linhas verticais) das internações por mês, dos cinco anos da pesquisa. A variação do IUV estimado para céu claro e corrigido para condições de nebulosidade, no Distrito Federal, de agosto de 2005 a agosto de 2007 é observada na figura 2. As curvas correspondem às médias dos valores de pico, diários, do IUV em cada mês.

Registraram-se os maiores valores de IUV nos meses de dezembro, janeiro e fevereiro (verão), com média diária  $\pm$  desvio-padrão de  $12,79 \pm 0,36$  para céu claro e de  $8,54 \pm 3,06$  com correção para nebulosidade. Os menores valores de IUV foram verificados nos meses de junho, julho e agosto (inverno): média diária  $\pm$  desvio-padrão de  $7,36 \pm 0,89$  para céu claro e de  $6,53 \pm 1,44$  para o IUV corrigido. As médias mensais  $\pm$  desvio-padrão das internações hospitalares por LES, por trimestre, de 2004 a 2008 foram  $24,5 \pm 13,2$  pacientes/mês em dezembro-janeiro-fevereiro;  $33,8 \pm 14,9$  em março-abril-maio;  $33,9 \pm 9,4$  em junho-julho-agosto e  $29,3 \pm 7,6$  em setembro-outubro-novembro.

O ANOVA baseado em postos indicou diferença entre os períodos, quanto às médias das internações hospitalares ( $F = 3,09$ ;  $p = 0,034$ ). O teste de Dunnett tomou como referência o trimestre dezembro-janeiro-fevereiro, que diferiu significativamente em relação a junho-

julho-agosto (diferença entre as médias dos mínimos quadrados = 17,83; intervalo de confiança de 95%: 3,21 – 32,45). O período referencial não diferiu com significância estatística, em relação a março-abril-maio ou a setembro-outubro-novembro, quanto à mesma variável.

O modelo auto-regressivo que melhor se ajustou aos dados foi o de 3ª ordem. O teste indicou relação inversa entre IUV corrigido e número de internações hospitalares ( $p = 0,024$ ). Ou seja, à medida que o IUV aumenta, o número de internações tende a diminuir. O modelo estimou que para cada aumento de uma unidade na média mensal dos níveis de IUV corrigido, ocorreria um decréscimo em média de 2,7 internações/mês.

## DISCUSSÃO

Poucos trabalhos anteriormente avaliaram internações hospitalares por LES em relação à radiação UV ambiental. O presente estudo, registrando 1824 internações em um período de 5 anos, é um dos maiores disponível, em termos de tamanho amostral, com foco nessa questão. Os dados são originariamente multicêntricos. Quanto às internações da rede pública no Distrito Federal, o estudo tende a abrangência censitária, pois o envio dos dados que integram o SIH/SUS é pré-requisito para que o hospital receba o pagamento pela internação. Ademais, em 2008, somente 24,3% da população do Distrito Federal eram beneficiários de planos de saúde (média nacional de 21,4%).<sup>5</sup> Assim, presume-se que o estudo tenha abrangido não somente a quase totalidade das internações do SUS, mas a maior parte de todas as internações por LES ocorridas no Distrito Federal, no período considerado.

As curvas do IUV para céu claro e corrigido por condições de nebulosidade, sobretudo a primeira, mais uniforme, transpareceram o padrão cíclico da radiação UV ambiental (figura 2). Esse padrão é consistente com o que se esperaria em bases teóricas e também com dados diretamente aferidos em cidades brasileiras.<sup>14</sup> Percebe-se o comportamento mais errático do IUV corrigido, consequência das condições de nebulosidade variáveis. Maiores níveis de IUV foram verificados no verão, e menores níveis, no inverno, como se era de esperar.

As internações hospitalares por LES foram significativamente mais frequentes no período junho-julho-agosto (inverno) em relação a dezembro-janeiro-fevereiro (verão). Hua-li et al<sup>13</sup>, em estudo retrospectivo ( $n = 640$ ), também encontraram frequências (relativas) de

internações por LES significativamente maiores no inverno (3,89 casos/1000 internações gerais), comparado ao verão (1,87 casos/1000 internações gerais), outono ou primavera. Krause et al<sup>15</sup>, em estudo de coortes prospectivo (42 pacientes com LES e 16 controles), verificaram tendência a agravamento dos pacientes no inverno, com aumento de admissões hospitalares. O CDAS (*Clinical Disease Activity Score*) dos lúpicos foi significativamente maior no inverno, comparado ao verão ( $0,42 \pm 0,08$  vs.  $0,17 \pm 0,05$  respectivamente, média  $\pm$  desvio-padrão).

Yang et al<sup>25</sup> (retrospectivo, n = 2802) encontraram maior proporção de pacientes com LES ativo no inverno e primavera, comparados ao outono. Inverno, primavera e verão não diferiram entre si significativamente. Observaram também correlação positiva entre horas de sol brilhante – interpretada como paralela à radiação UV – e número de pacientes com LES ativo ( $r = 0,769$ ,  $p < 0,01$ , teste de Spearman). Aqui há uma aparente contradição, pois tal correlação positiva deveria levar a um maior número de pacientes ativos nas estações de maior duração do brilho do sol (primavera/verão), mas os autores relatam predomínio de pacientes ativos no inverno/primavera. Nosso achado, de relação inversa entre número de internações hospitalares e radiação UV estimada pelo índice UV, parece mais consistente com o maior número de admissões hospitalares (e/ou de pacientes com LES ativo) no inverno, tal qual encontrado por outros autores citados anteriormente, inclusive por Yang et al.<sup>13, 15, 25</sup> Resultado divergente, de maior atividade de doença sistêmica do LES na primavera e verão foi relatado por Hasan et al.<sup>12</sup> Todavia, o pequeno número de pacientes nesse estudo (n = 31, prospectivo, coorte única), torna-o mais suscetível a vieses amostrais.

A relação inversa encontrada entre IUV e internações hospitalares por LES pode ser explicada por um retardo nos efeitos clínicos da maior exposição à radiação UV. Leone et al<sup>17</sup> reviram prontuários de 66 pacientes com LES, atendidos entre 1983 e 1995. Identificaram aumento significativo de exacerbações sistêmicas no período chamado “pós-verão”, que incluía outono e parte do inverno. Achou-se correlação positiva entre o número de ataques sistêmicos da doença em um dado trimestre e a quantidade de horas de sol brilhante do trimestre precedente ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,05$ , teste de Pearson). Os pesquisadores postularam um efeito clínico retardado da exposição solar aumentada. Semelhante explicação foi dada por Krause et al<sup>15</sup>, para seus achados de predomínio de atividade de doença no inverno, em pesquisa já comentada. Estudos de fotoprovocação, com exposição controlada de pacientes a doses eritematogênicas de radiação UV confirmam a existência de um retardo entre a

exposição e o surgimento de lesões cutâneas específicas de lúpus à histologia.<sup>21</sup> Entretanto, esse intervalo foi fixado em 1 a 4 semanas, não meses.

Por que, então, teriam as primeiras manifestações cutâneas do LES, decorrentes de exposição à radiação UV um retardo de apenas poucas semanas, enquanto que exacerbações sistêmicas (e aumento de internações hospitalares) apresentariam defasagem de meses? Uma pista surge também dos estudos de fotoprovocação. Embora lesões cutâneas específicas apareçam 1 a 4 semanas após a fotoexposição, positividade à imunofluorescência direta nessas mesmas lesões não é vista antes de 7 semanas ou mais.<sup>7</sup> Pode-se, então, formular a hipótese de que manifestações sistêmicas da doença, mediadas por imunodepósitos, exigiriam até meses, para se apresentarem clinicamente, após a fotoexposição, pois requereriam ativação prévia de respostas imunitárias humorais e dano cumulativo. Manifestações cutâneas precoces (antes de 7 semanas), por outro lado, ocorreriam via mecanismos independentes de depósitos imunitários.

Variando ciclicamente os níveis de radiação UV e havendo um retardo nos seus efeitos clínicos, dar-se-ia que, quando as exacerbações sistêmicas da doença (e as internações hospitalares) viessem a ser detectadas em tendência crescente, a curva da radiação UV já estaria em uma descendente, tão somente para depois se inverterm ambas as curvas, em ciclos recorrentes. Nesse modelo, uma relação inversa entre as variáveis (como em nossos achados) ou uma correlação positiva com retardo de meses (como em Leone et al<sup>17</sup>, assumindo paralelismo entre luz UV e horas de sol brilhante) estariam ambas descrevendo um mesmo fenômeno sob perspectivas diferentes.

Outra forma de interpretar a relação inversa entre o IUV e o número de internações hospitalares por LES é supor que a luz UV tenha efeito protetor (imunossupressor?) em relação ao lúpus. Assim, quanto menor a radiação UV, menor proteção, e mais pacientes entrariam em atividade de doença, aumentando o número de internações. Se tal proteção for aplicável aos lúpicos, seria de esperar que grupos de pacientes mais expostos a radiação UV, em geral, demonstrassem menor expressão da doença, comparados àqueles menos expostos. Entretanto, pesquisas conduzidas em bases populacionais parecem desautorizar essa hipótese. Walsh & Gilchrist<sup>23</sup> assim como Grant<sup>11</sup>, estudando agregados populacionais, verificaram taxas de mortalidade por LES significativamente maiores nos agregados cronicamente expostos a maiores níveis de radiação UV, em comparação com agregados menos expostos.

Os modelos estatísticos individualizaram maior exposição à radiação UV como fator contribuinte para o excesso de mortalidade pela doença.

Pode-se ainda aventar que a relação inversa entre a radiação UV e o número de internações por LES seja espúria. Fatores supervenientes, cíclico-sazonais, poderiam ser os determinantes dos achados. Sazonalidade já foi observada em diversas doenças reumáticas. Fatores como infecções (várias das quais mais freqüentes no inverno, sobretudo virais), níveis hormonais (particularmente do cortisol e da melatonina) e vários componentes do sistema imunitário já foram todos descritos como sujeitos a sazonalidade, podendo estar associados ao aumento de internações por LES no inverno.<sup>8, 18, 20</sup> Entretanto, nós encontramos não apenas diferenças quanto às admissões hospitalares entre estações do ano, mas uma relação inversa significativa entre IUV e internações hospitalares, na série temporal, passível de descrição por um modelo auto-regressivo. Ou seja, as variáveis oscilam conjunta e inversamente ao longo do tempo. Ademais, um conjunto de evidências suporta a noção do potencial patogênico da luz UV sobre o LES.<sup>2</sup> Assim, acreditamos que, embora fatores sazonais possam contribuir para o aumento de internações pela doença no inverno, a variação cíclica da radiação UV ambiental está implicada nesse fenômeno.

A metodologia da pesquisa tem limitações. Utilizaram-se dados do SIH/SUS, cuja fonte primária são os formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH). A AIH é emitida pelo gestor do SUS, mediante apresentação de laudo médico inicial. Finda a internação, o hospital preenche os formulários da AIH, já com o diagnóstico firmado durante a internação, e os encaminha ao gestor, para providências posteriores. Esse sistema tem finalidade-mor administrativa. Entretanto, o volume das informações ali contidas abre possibilidade e interesse para utilizações outras, de cunho epidemiológico.<sup>3</sup> Confirmação diagnóstica independente, para os fins da pesquisa, não foi conduzida. Todavia, dos quatro hospitais responsáveis por 96,3% das internações, todos possuíam reumatologistas no período em foco. Dadas as peculiaridades e a relativa raridade da doença, espera-se que apenas uma minoria dos pacientes internados, diagnosticados com LES não terá sido vista por um especialista, nesses hospitais.

Três trabalhos avaliaram confiabilidade dos diagnósticos no SIH/SUS comparando-os diretamente com dados obtidos dos prontuários médicos. Escosteguy et al<sup>9</sup>, avaliando infarto agudo do miocárdio, confirmaram os diagnósticos lançados no SIH/SUS em 91,7%



(IC95%=88,3– 94,2) dos casos. Veras & Martins<sup>22</sup> encontraram, para os diagnósticos mais frequentes, alta concordância ( $\kappa = 0,81$ ; IC99% 0,77 – 0,85) entre o SIH/SUS e o prontuário médico, para codificações com 3 dígitos, pela 9ª revisão da CID (CID-9). Para codificações com 4 dígitos, a concordância foi menor, mas ainda considerada boa ( $\kappa = 0,72$ ; IC99% 0,68–0,76). No entanto, grande variabilidade no grau de concordância foi vista conforme o diagnóstico específico. Mathias & Soboll<sup>19</sup> encontraram, para os diagnósticos mais frequentes, níveis de concordância bons a ótimos, com  $\kappa$  variando entre 0,79 (no grupo das doenças do aparelho geniturinário) a 0,98 (no grupo das complicações da gravidez parto e puerpério).

Em última análise, o presente estudo se utilizou de uma ferramenta, a base de dados do SIH/SUS, para estabelecer um nível referencial, relativo, para a variável “internações hospitalares por LES”. A partir daí, analisou-se de que maneira esse referencial se comportou ao longo do tempo, em relação às variações da radiação UV ambiental. Estudos de confiabilidade, como citados no parágrafo anterior, abrem possibilidade de uso dessa ferramenta para a finalidade com que a empregamos. A pesquisa assume que o sistema tenha se mantido suficientemente estável em suas características fundamentais, no período examinado. De fato, nenhuma mudança na forma de coleta dos dados ou no tipo de informação aportada pelo SIH/SUS se deu nesse período.<sup>4</sup> A consistência de nossos resultados com os de outros trabalhos que utilizaram dados clínicos diretos (prospectivos ou retrospectivos) sugere boa acurácia da ferramenta.<sup>13, 15, 17</sup> Os achados de diferenças sazonais e padrões na série temporal, com nível de significância estatística, ao invés de somente aleatoriedade, arguem por uma precisão instrumental no mínimo razoável.

Há necessidade de estudos adicionais de confiabilidade dos dados do SIH/SUS, remetendo-se ao subnível dos diagnósticos de doença específicos. De outro lado, esforços são bem vindos para a contínua melhoria da qualidade dos dados aportados, o que necessariamente inclui educação de todos os que direta ou indiretamente contribuem para o sistema. Essas frentes de ação esperadamente ampliariam os alicerces para concretização do potencial do sistema, para aplicações além das estritamente administrativas. Esse enorme conjunto de dados pode estar sendo subutilizado, à parte de sua destinação original, por ceticismos e temores não injustificados, mas, talvez excessivos.

Em conclusão, as internações hospitalares por lúpus eritematoso sistêmico foram mais frequentes no inverno. Achou-se relação inversa entre o número de internações por LES e a radiação UV estimada pelo índice ultravioleta. Conjuntamente, esses achados podem ser explicados por um retardo entre a exposição aumentada à radiação e suas repercussões clínicas sobre os pacientes. A influência da luz UV sobre a frequência de internações hospitalares por LES sugere potencial dessa radiação não apenas para induzir ativação (retardada) da doença, mas para fazê-lo também com gravidade.

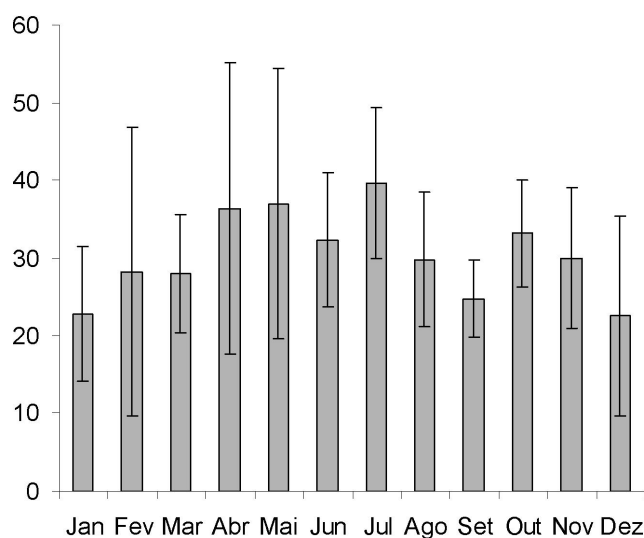


Figura 1. Médias mensais ( $\pm$  desvio-padrão) das internações por LES, no Distrito Federal, de 2004 a 2008.

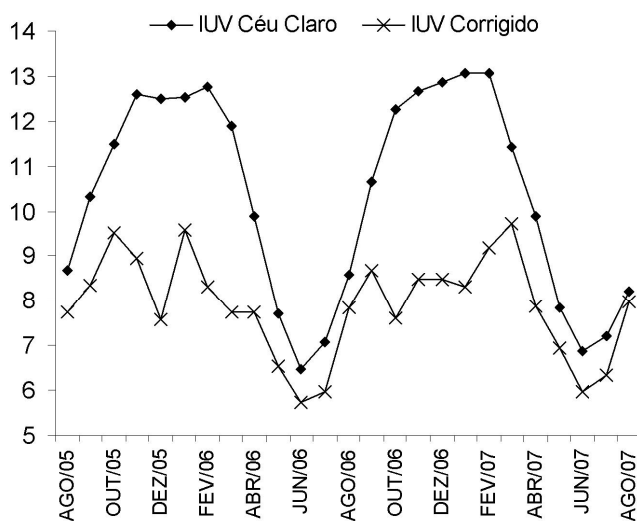


Figura 2. Médias dos máximos valores diários do IUV, em cada mês, no Distrito Federal, de 2005 a 2007

## BIBLIOGRAFIA

1. Aragane Y, Kulms D, Metze D, Wilkes G, Poppelmann B, Luger TA, et al. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. *J Cell Biol.* 1998 Jan 12;140(1):171-82. DOI: 10.1083/jcb.140.1.171.
2. Bijl M, Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CGM. Inflammatory clearance of apoptotic cells after UVB challenge. *Autoimmunity.* 2007;40(4):244-8. DOI: 10.1080/08916930701357125.
3. Bittencourt SA, Camacho LAB, Leal MdC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad Saude Publica.* 2006;22(1):19-30. DOI: 10.1590/S0102-311X2006000100003.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Organização Panamericana da Saúde, Cruz FO. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Volume 1. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sistema de Informações de Beneficiários (SIB/ANS/MS). Disponível em: < <http://www.ans.gov.br> >. Acesso em: 28 de Out. 2011.
6. Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
7. Cripps DJ, Rankin J. Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. *Arch Dermatol.* 1973 Apr ;107(4):563-7. DOI: 10.1001/archderm.107.4.563.
8. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 2001 May-Jun;7(3):369-74.
9. Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RdA, de Vasconcellos MTL. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. *Rev Saude Publica* 2002;36(4):491-9. DOI: 10.1590/S0034-89102002000400016.
10. Fuller WA. Introduction to Statistical Time Series. New York: John Wiley & Sons; 1976.
11. Grant WB. Solar UV-B radiation is linked to the geographic variation of mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus.* 2004;13(4):281-2.
12. Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63(11):1498-500. DOI: 10.1136/ard.2003.012740.
13. Hua-Li Z, Shi-Chao X, De-Shen T, Dong L, Hua-Feng L. Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlation with meteorological factors. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):1009-13. DOI: 10.1590/S1807-59322011000600015.
14. Kirchhoff VWJH, Echer E, Leme NP, Silva AA. A Variação Sazonal da Radiação Ultravioleta Solar Biologicamente Ativa. *Rev Bras Geof.* 2000;18(1):63-74.
15. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(6):435-9. DOI: 10.1136/ard.2003.012740.
16. Leitenberger J, Jacobe HT, Cruz PD. Photoimmunology—illuminating the immune system through photobiology. *Semin Immunopathol.* 2007;29(1):65-70. DOI: 10.1007/s00281-007-0063-6.
17. Leone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP, et al. Influence de la saison sur le risque de poussée systémique du lupus: étude rétrospective de 66 patients. *Rev Med Interne.* 1997;18(4):286-91. DOI: 10.1016/S0248-8663(97)84013-1.

18. Maes M, Stevens W, Scharpe S, Bosmans E, De Meyer F, D'Hondt P, et al. Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia*. 1994 Set 15;50(9):821-9. DOI: 10.1007/BF01956463.
19. Mathias TAF, Soboll MLMS. Confiabilidade de diagnósticos nos formulários de autorização de internação hospitalar. *Rev Saude Publica*. 1998;32(6):526-32. DOI: 10.1590/S0034-89101998000600005.
20. Nelson RJ, Drazen DL. Melatonin mediates seasonal changes in immune function. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:404-15. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05405.x.
21. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):131-7. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05379.x.
22. Veras CMT, Martins MS. A Confiabilidade dos Dados nos Formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 1994;10(3):339-55. DOI: 10.1590/S0102-311X1994000300014.
23. Walsh SJ, Gilchrist A. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus*. 2006;15(10):662-70. DOI: 10.1191/0961203306071455.
24. Winters PR. PREDITOing Sales by Exponentially Weighted Moving Averages. *Management Science*. 1960;6(3):324-42. DOI: 10.1287/mnsc.6.3.324.
25. Yang J, Lu YW, Pan HF, Tao JH, Zou YF, Bao W, et al. Seasonal distribution of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors. *Rheumatol Int*. 2011 Jun 11. DOI: 10.1007/s00296-011-1971-2.

## ANEXOS

### ANEXO A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



**Universidade de Brasília**

Faculdade de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP-FM

#### ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

**Registro do projeto:** CEP/FM 073/2011.

**Título:** "Variação da intensidade de radiação ultravioleta ambiental e sua relação com a frequência de internações hospitalares por Lúpus Eritematoso Sistêmico".

**Pesquisador responsável:** Cleandro Pires de Albuquerque.

**Documentos analisados:** Folha de rosto, carta de encaminhamento assinada por todos os pesquisadores, projeto de pesquisa em português, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, *curriculum vitae* do pesquisador principal e dos demais pesquisadores participantes, orçamento e cronograma do projeto de pesquisa, bibliografia pertinente.

**Data de entrada:** 14/10/2011.

**Data da primeira avaliação:** 29/11/2011.

**Proposição do(a) Relator(a):**

Aprovação

Reencaminhar ao pesquisador responsável para atendimento de pendências

Não aprovação

**Data do parecer final do(a) Relator(a):** 09/05/2012.

Aprovação

Não aprovação

**Data da análise pelo CEP-FM/UnB:** 10/05/2012

#### PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96 e resoluções posteriores que regulamentam a matéria, a Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **aprovar**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a) e *ad referendum* do CEP-FM/UnB, o projeto de pesquisa acima especificado quanto aos seus aspectos éticos.


Observações:

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP-FM/UnB antes de serem implementadas.
2. Os pesquisadores devem apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM, estando o primeiro previsto para 10 de novembro de 2012.

Brasília-DF, 10/05/2012

Prof.ª Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves  
Coordenadora do CEP-FM/UnB

**ANEXO B – Comprovante de Submissão de Manuscrito à Publicação****RSP - Confirmação do recebimento de artigo**

De: **RSP** (rspline@fsp.usp.br)   
Enviada: quarta-feira, 23 de maio de 2012 00:09:34  
Para: Cleandro Pires Albuquerque (cleandropires@hotmail.com)



**RSP** Revista de  
Saúde Pública

Prezado(a) Senhor(a) Cleandro Pires Albuquerque,

Acusamos o recebimento do artigo "Radiação Ultravioleta Ambiental e Interações Hospitalares por Lúpus Eritematoso Sistêmico", enviado para análise na Revista de Saúde Pública, com vista a possível publicação. O artigo está registrado sob o protocolo nº 4377.

Para acompanhar o processo de avaliação, acesse o endereço [www.rsp.fsp.usp.br](http://www.rsp.fsp.usp.br)

Atenciosamente,

Secretaria RSP