

Fernanda Maria da Conceição Correia Torcato Ferreira Carrilho

**“Influência de níveis de vitamina D na actividade da  
artrite reumatóide”**

Coimbra

2009



Fernanda Maria da Conceição Correia Torcato Ferreira Carrilho

**“Influência de níveis de vitamina D na actividade da  
artrite reumatóide”**

Tese de Mestrado de nutrição Clínica

2007/2009

Orientadora

Prof.<sup>a</sup> Doutora Lélita Santos

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra



A Faculdade de Medicina de Coimbra não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta dissertação (Reg. Da Faculdade de Medicina de Coimbra, 1931, art.º 108.º, § único)



Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre de  
Nutrição Clínica apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de Coimbra

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Doutora Lélita Santos

Categoria: Professora Auxiliar com Agregação

Coordenação: Professora Doutora Helena Saldanha e  
Prof<sup>ª</sup> Doutora Lélita Santos

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de  
Coimbra





*Ao meu marido e filhos  
Sempre presentes.*



**ODE**

*Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.*

*Ricardo Reis (1933).*



**AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido Francisco, pelo carinho, colaboração e compreensão, nos momentos difíceis ao longo deste trabalho, e aos meus filhos Tiago, Carolina e Francisco pelo incentivo e tolerância demonstrada em relação à minha ausência e excesso de trabalho.

Aos meus pais, Gil e Helena que sempre me incentivaram e estimularam e me deram a certeza de que estavam orgulhosos por mim neste momento.

À Professora Doutora Lélita Santos, minha orientadora, por todo o apoio, reconhecimento e pela atenção e incentivo que me deu ao longo da elaboração do meu trabalho.

À Professora Doutora Margarida Pocinho pela ajuda, orientação e horas dispendidas no auxílio que me deu em etapas conclusivas desta pesquisa.

A todos aqueles que, directa ou indirectamente, participaram da elaboração deste trabalho e contribuíram para a sua conclusão.



## **RESUMO**

**Introdução:** A artrite reumatóide (AR) é considerada uma doença inflamatória crónica e multi-sistémica, com evidentes características de auto imunidade, expressando uma polarização sinovial do fenotipo celular Th1. A descoberta dos VDR em células do sistema imune e a acção da  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  na resposta imunológica antigénio específica adquirida pela inibição da proliferação de linfócitos T, especialmente de Th1, apoia o importante papel da vitamina D na AR se bem que é a  $25\text{ (OH) D}$  que avalia o estado nutricional nesta vitamina.

**Objectivos:** São objectivos deste estudo verificar não só a diferença entre os níveis de vitamina D em duas amostras de indivíduos, uma constituída por indivíduos considerados saudáveis (S) e outra com portadores de doença (AR) bem como a relação entre os níveis séricos de  $25\text{ (OH) D}$  e a actividade da artrite reumatóide no grupo de doentes, usando o índice de actividade de doença (DAS 28), a EVA e o HAQ.

**Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional transversal durante um período de 6 meses e seleccionados 116 indivíduos divididos por dois grupos (AR e S). Todos foram submetidos a um protocolo de actuação e foi aplicado o SPSS para análise estatística dos dados obtidos. Foi considerada significância estatística um  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Nos dois grupos predomina o sexo feminino e a média de idades foi de  $57,62 \pm 13,15$  no grupo com AR e de  $54,24 \pm 14,93$  no grupo controlo ( $p > 0,05$ ). Também entre grupos não se verificaram diferenças na ingestão alimentar e exposição solar. Tal não se verificou em relação à toma de medicação ( $p < 0,05$ ). A relação da média de níveis de vitamina D com essas 3 variáveis revela significância nas duas primeiras ( $p < 0,05$ ) mas irrelevante quanto à medicação ( $p > 0,05$ ) (ANOVA). A  $25\text{ (OH) D}$  avaliada em todos os indivíduos não mostrou diferença entre os dois grupos sendo a média do seu doseamento para a AR e para os saudáveis de respectivamente  $30,29 \pm 13,00$  e  $31,60 \pm 13,50$  ( $p > 0,05$ ). No grupo com AR foi realizada uma correlação de Pearson entre a média dos níveis da  $25\text{ (OH) D}$ , o DAS 28, o HAQ e a EVA. Em todos se obteve uma correlação linear simples negativa, mas só no caso do DAS 28 essa teve um valor fortemente significativo ( $r = - 0,704$ ).

**Conclusões:** Na amostra estudada não se verifica diferença dos níveis de vitamina D entre os dois grupos, no entanto existe uma forte correlação entre a actividade de doença (AR) e o doseamento da vitamina D do que se conclui que a suplementação e enriquecimento alimentar nesta vitamina poderão eventualmente diminuir a actividade da AR, melhorar a evolução da doença e a qualidade de vida do doente.

**Palavras-chave:** vitamina D, artrite reumatóide, DAS 28, suplementação alimentar, fortificação alimentar.

**ABSTRACT**

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory and multi-systemic disease, with obvious features of autoimmunity, expressing a bias synovial cell Th1 phenotype. The discovery of VDR in cells of the immune system and the action of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in antigen-specific immune response acquired by inhibiting the proliferation of T lymphocytes, especially Th1, supports the important role of vitamin D in RA. The measure of 25(OH)D is the most reliable indicator of the status of vitamin D.

Objectives: The objectives of this study are to investigate if there is a difference between the levels of vitamin D in two samples of individuals, one consisting of healthy individuals (S) and one of patients with disease (AR) and the relationship between serum 25(OH)D and the activity of rheumatoid arthritis in the patient group, using indice of disease activity (DAS 28), EVA and HAQ.

Methodology: We conducted a cross-sectional observational study over a period of 6 months and selected 116 individuals divided into two groups (AR and S). All patients underwent an action protocol and SPSS was used for statistical analysis of data obtained. Statistical significance was considered  $p < 0.05$ .

Results: Women are predominant in both groups and the mean age was  $57.62 \pm 13.15$  in the RA group and  $54.24 \pm 14.93$  in the control group ( $p > 0.05$ ). Also in both groups there were no differences in food intake and sun exposure. The same is not true in relation to medication ( $p < 0.05$ ). The ratio of the average levels of vitamin D with these three variables shows significance with food intake and sun exposure ( $p < 0.05$ ) but irrelevant in medication ( $p > 0.05$ ) (ANOVA). The 25(OH)D measured in all subjects are  $30,29 \pm 13,00$  for AR subjects and  $31,60 \pm 13,50$  for healthy ones ( $p > 0,05$ ). In the group with RA a Pearson correlation was performed between average vitamin D levels and DAS 28, HAQ and EVA. All yielded a simple negative linear correlation, but only in the case of DAS 28 was the value strongly positive ( $r = - 0.704$ ).

Conclusions: In this sample there is no difference in vitamin D levels between the two groups, however, there is a strong correlation between the activity of disease (RA) and the dosage of vitamin D. We concluded that supplementation and food enrichment in this vitamin could improve the outcome of the disease and patients' health quality.

Keywords: vitamin D, rheumatoid arthritis, DAS 28, dietary supplements; food enrichment.



## **PREFÁCIO**

Vinte anos decorridos após a minha Licenciatura em Medicina na Faculdade de Medicina de Coimbra e depois de um grande percurso no dia a dia de Internista decido regressar a Coimbra para fazer o Mestrado de Nutrição Clínica.

Em Medicina Interna sempre dei grande privilégio às questões relacionadas com a área da Nutrição, uma vez que penso ser este um dos pilares fundamentais para o equilíbrio em todos os estados de saúde. A minha actividade clínica hospitalar para além da actividade assistencial em enfermaria e urgência abrange também actividades em consultas externas de medicina interna, diabetes e doenças auto-imunes. Conciliar a actividade diária com a realização deste trabalho revelou-se uma tarefa árdua e nem sempre fácil.

Surgiram como penso ser natural neste tipo de trabalho de investigação, contratempus que levavam por vezes a um certo desânimo. Com muita insistência e tentando ultrapassar as dificuldades chego agora à fase final de apresentação e discussão da monografia.

Foram para mim muito gratificantes estes dois últimos anos em que convivi com uma outra faceta da Medicina em paralelo com a minha actividade clínica. Dou agora muito mais valor a todas as vertentes do trabalho realizado em medicina e investigação.

Peço desculpas por eventuais falhas ou lacunas que certamente serão encontradas mas só com os nossos erros e partilha de experiências o conhecimento evolui.

O trabalho realizado destina-se a todos os interessados em Nutrição e Medicina e desenvolve-se no contexto de Tese de Mestrado de Nutrição Clínica. Aborda o tema “Influência dos níveis de vitamina D na actividade da artrite reumatóide”. Inscreve-se portanto no âmbito da relação entre a prevenção e o tratamento das doenças auto-imunes e a nutrição e tem como pressuposto de base que a alimentação pode e deve servir como adjuvante preventivo e terapêutico em patologias do foro auto-imune, que muitas vezes se manifestam já com carências nutricionais que agravam a sintomatologia e o curso da doença.

Santarém, 30 de Novembro de 2009

Fernanda Maria Torcato Carrilho



**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**ACR** – *American College of Rheumatology*

**ADN** – ácido desoxirribonucleico

**ADO** – antidiabéticos orais

**Anti-CCP** – (*anti-cyclic citrulinated peptide antibodies*) anticorpo anticitrulina

**AINE'S** – anti-inflamatórios não esteroides

**AGS** – avaliação global de saúde (Escala visual analógica)

**AR** – artrite reumatóide

**CD** – (*cluster of differentiation*) cluster de diferenciação

**CDAI** – *clinical disease activity index* Índice de actividade clínica de doença

**COX 2** – enzima ciclooxigenase 2

**DAI** – doenças auto-ímmunes

**DAS** – (*disease activity score*) índice de actividade de doença

**DAS 28** – (*disease activity score*) índice de actividade de doença de 28 articulações

**DBP** – (*D binding protein*) proteína transportadora de vitamina D

**DDR** – dose diária recomendada

**DMARD's** – (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) Drogas anti-reumáticas modificadoras de doença

**EVB** – (*Epstein Barr virus*) vírus de Epstein Barr

**EVA** – escala visual analógica

**EULAR** – *European League Against Rheumatism*

**Fab** – (*fragment antigen binding*) fragmento de imunoglobulina ou anticorpo de ligação ao antígeno

**Fc** – (*fragment cristallizable*) fragmento constante da imunoglobulina ou anticorpo

**FLS** – (*fibroblast like synoviocytes*) fibroblastos tipo sinovióvitos

**FR** – factor reumatóide

**GM-CSF** – (*granulocyte- monocyte colony estimator factor*) factor de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos e monócitos

**HAQ** – *Health Assesment Questionnaire*

**HLA** – (*Human leucocyte antigen*) antígeno de leucocitos humanos

**HPLC** – (*High performance liquid cromatography*) cromatografia líquida de alta definição

**HTA** – hipertensão arterial

**IAR** – índice articular de Ritchie

**IC** – insuficiência cardíaca

**IFN- $\gamma$**  – interferão gama

**Ig** – imunoglobulina ou anticorpo

**IL** – interleucina

**Kg** – quilogramas

**L** - litro

**mcg** - microgramas

**M-CSF-** (*monocyte colony estimator factor*) factor de estimulação do crescimento de colónias de monócitos

**MHC** – (*major histocompatibility complex*) complexo major de histocompatibilidade

**ml** - mililitro

**MS** – (*Mass spectrometry*) espectrometria de massa

**NEDAI** – núcleo de estudos de doenças auto-ímmunes

**NK** – (*linfocitos natural killer*) células nulas

**PCR** – Proteína C reactiva

**PMN's** - polimorfonucleares

**RANKL** - receptor activador do NF- $\kappa$ B ligando

**RIDAI** – Registo informático de doenças auto-ímmunes

**S** – saudáveis

**SE** – (*shared epitope*) epitopo compartilhado

**SPSS** - *Statistical Package for the Social Sciences*

**SDAI** – (*simplified disease activity index*) índice simplificado de actividade de doença

**TGF** – (*transforming growth factor*) factor de conversão de crescimento

**Th** – (*linfocitos T helper*) linfocitos T auxiliares

**TLR** – (*Toll-like receptor*) receptor do tipo Toll

**TNF- $\alpha$**  – factor de necrose anti-tumoral

**Treg** – (*T regulatory cells*) células T reguladoras

**UI** – Unidades Internacionais

**UV-B** – raios ultravioletas

**VDR** – receptores de vitamina D

**VS** – velocidade de sedimentação

**ÍNDICE GERAL**

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	XIII
<b>RESUMO</b> .....	XV
<b>ABSTRACT</b> .....	XVI
<b>PREFÁCIO</b> .....	XVII
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	XIX
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	XXII
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	XXII
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	XXI
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. Revisão da Literatura .....	2
1.1.1. Artrite Reumatóide .....	2
1.1.1.1. Epidemiologia .....	2
1.1.1.2. História .....	3
1.1.1.3. Clínica .....	4
1.1.1.4. Factores de risco .....	5
1.1.1.5. Imunopatogenia .....	7
1.1.1.6. Terapêutica medicamentosa .....	15
1.1.2. Vitamina D .....	17
1.1.2.1. Fisiologia da vitamina D .....	19
1.1.2.2. Níveis plasmáticos da vitamina D .....	21
1.1.2.3. Suplementação de vitamina D .....	24
1.1.2.4. Funções da vitamina D ( <i>clássicas e não clássicas</i> ) .....	25
1.1.3. Vitamina D e artrite reumatóide .....	27
<b>2. OBJECTIVOS</b> .....	31
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
3.1. Amostras .....	33
3.2. Protocolos aplicados nas consultas .....	33
3.3. Critérios diagnósticos ACR 1987 .....	34
3.4. HAQ – <i>Health Assesment Questionnaire</i> .....	34
3.5. Escala Visual analógica – EVA .....	34
3.6. <i>Disease Activity Score</i> - DAS 28 .....	35
3.7. Índice de Massa Corporal – IMC .....	36
	XXI

3.8.	Quantificação da exposição solar.....	36
3.9.	Quantificação de ingestão de Vitamina D.....	36
3.10.	Exames laboratoriais .....	37
3.10.1.	Vitamina D.....	38
3.10.2.	Clearance de creatinina .....	38
3.11.	Análise estatística.....	39
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>59</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>83</b>

### **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1	Imunidade inata e adaptativa na patogénese da AR .....	7
Figura 2	– Rede de citocinas na AR.....	12
Figura 3	Metabolismo e função biológica da vitamina D .....	20
Figura 4	– Hidroxilação renal e extra-renal de 25(OH)D .....	21
Figura 5	Metabolismo de vitamina D.....	23
Figura 6	- Metabolismo da vitamina D (funções não clássicas da vitamina D).....	26
Figura 7	- Papéis fisiológicos da vitamina D .....	28

### **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1	– – Critérios do ACR para o diagnóstico da AR .....	5
Tabela 2	– Índices compostos de actividade de doença com os seus diferentes valores .....	16
Tabela 3	– Fontes de vitamina D.....	18
Tabela 4	– Doses de vitamina D.....	24
Tabela 5	- Escala Visual Analógica .....	35
Tabela 6	– Articulações dolorosas e tumefactas – DAS 28 .....	35
Tabela 7	– Quantificação da exposição solar.....	36
Tabela 8	– Porções de alimentos ricos em vitamina D .....	37
Tabela 9	– Fórmula de Cockcroft and Gault.....	38
Tabela 10	- População por grupo e género.....	41
Tabela 11	– Representação da idade (anos) por grupos .....	41

Tabela 12 – Representação do IMC (kg/m <sup>2</sup> ) nos dois grupos .....	42
Tabela 13 – Distribuição de antecedentes pessoais nos dois grupos.....	42
Tabela 14 -Distribuição de antecedentes familiares nos dois grupos.....	42
Tabela 15 - Análise comparativa de valores laboratoriais nos dois grupos .....	43
Tabela 16 – Distribuição da exposição solar pelos dois grupos.....	44
Tabela 17 – Distribuição da frequência da ingestão alimentar nos dois grupos .....	44
Tabela 18 – Medicação nos dois grupos .....	45
Tabela 19-Doseamento de vitamina D e níveis de exposição solar .....	45
Tabela 20 - Doseamento da vitamina D e alimentação .....	45
Tabela 21 - Doseamento de vitamina D e medicação .....	46
Tabela 22 – Valores médios de indicadores de actividade de doença (AR) .....	48
Tabela 23 – Índice de massa corporal .....	80
Tabela 24 – Avaliação qualitativa do grau de correlação entre duas variáveis.....	80

### **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 - Correlação entre os valores de vitamina D e o DAS 28 .....	46
Gráfico 2 - Correlação entre os valores de vitamina D e a EVA .....	47
Gráfico 3 - Correlação entre os valores de vitamina D e a HAQ.....	47





## **1. INTRODUÇÃO**

Estima-se que a prevalência das doenças auto-imunes tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Colectivamente, estas doenças atingem pelo menos 5% da população europeia e norte-americana e 2/3 são do sexo feminino. As doenças auto-imunes (DAI) foram reconhecidas como tal quando em meados do século XX se identificaram auto-anticorpos que reagiam com componentes dos órgãos envolvidos em diferentes doenças humanas; então ao sistema imunológico foram imputadas capacidades auto-agressoras (Delgado, 2007). A auto-imunidade inclui vários mecanismos funcionais do sistema imunológico que estão envolvidos no reconhecimento de constituintes do próprio hospedeiro (*o self*). Esses mecanismos, são intrínsecos ao funcionamento de toda a auto-imunidade adaptativa e essa auto-reactividade é em si fisiológica e crítica para uma função imunológica normal de tolerância ao *self*. No entanto, após a identificação de algumas situações patológicas, onde anticorpos circulantes reconhecem componentes orgânicos normais ou auto-antigêneos, a descrição de doenças auto-imunes, do qual é exemplo a artrite reumatóide, levou ao reconhecimento de que o sistema imunológico pode ser auto-agressivo. As DAI representam um grupo muito heterogéneo que pode envolver praticamente todos os órgãos ou sistemas orgânicos, com apresentações clínicas muito distintas. Assim por exemplo, pode ser lesada a sinovial articular (artrite reumatóide), os ilhéus  $\beta$ -produtores de insulina no pâncreas (diabetes mellitus tipo1), a mielina do sistema nervoso central (esclerose múltipla), ou diferentes células e zonas de pele (vitiligo, penfigóide e psoríase). A descoberta de receptores de vitamina D (VDR) em células do sistema auto-imune e o facto de que células dendríticas activadas produzem vitamina D, levou a pensar que a vitamina D teria propriedades imunorreguladoras (Arnson, 2007); este tema tem vindo a ser alvo de muita atenção por parte de investigação médica e recentemente foi atribuído um papel extremamente importante á vitamina D como imunomoduladora na artrite reumatóide, bem como foram encontrados em alguns trabalhos níveis de 25(OH)D inversamente proporcionais à actividade da artrite reumatóide (AR) (Cutolo, 2007). O papel fundamental da vitamina D é muito conhecido na regulação da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. Merlino et al (2004) descreveram uma associação inversa entre a vitamina D e o aparecimento de AR em mulheres com mais de 60 anos. Esse facto não parece ser surpreendente, uma vez que os efeitos imunomoduladores da vitamina D são claros e têm sido considerados protectores em doenças auto-imunes, como algumas doenças inflamatórias intestinais crónicas, a esclerose múltipla, diabetes tipo 1 e AR (Cantorna, 2006). Também tem sido sugerida uma interacção entre o metabolismo da vitamina D e os índices inflamatórios da

AR. Esta actuaria na mediação do TNF- $\alpha$  que por sua vez também está envolvido na reabsorção osteoclástica e, portanto, em processos de perda de massa óssea (Klippel, 2008). Também alguns estudos indicam uma associação entre as variações sazonais dos níveis séricos de vitamina D e actividade da doença (DAS 28) em pacientes com AR (Cutolo, 2006). Como especialista de Medicina Interna e mestranda em Nutrição Clínica decidi fazer numa amostragem de indivíduos portugueses, uma análise comparativa dos níveis séricos de vitamina D entre saudáveis e doentes com AR e analisar a relação desses níveis com a actividade de doença, usando o DAS 28 como índice.

## **1.1. Revisão da Literatura**

### **1.1.1. Artrite Reumatóide**

#### **1.1.1.1. Epidemiologia**

Actualmente em todo o mundo a artrite reumatóide (AR) é considerada uma doença inflamatória crónica e multi-sistémica, que se manifesta por poliartrite destrutiva associada a evidência serológica de auto reactividade, sendo portanto uma doença auto-imune. Caracteriza-se por dor crónica e destruição articular, mortalidade prematura e um elevado risco de incapacidade que acarreta elevados custos e inconvenientes tanto para os doentes como para a sociedade. A artrite reumatóide para além de afectar mundialmente todos os grupos étnicos, atinge cerca de 2 a 3 vezes mais o sexo feminino. O início da doença pode ocorrer em qualquer idade mas o pico de incidência ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vida. A prevalência estimada para a AR é de 0,5 – 1% no Norte da Europa e América do Norte. A restante distribuição mundial da doença sugere uma taxa menor (0,2-0,3%), em regiões como a China e o Japão (Klippel, 2008). Em Portugal estima-se que a AR afecte cerca de 40 mil portugueses, na sua maioria pessoas em idade activa. Um estudo, realizado através de inquéritos aos pacientes de 12 centros de reumatologia nacionais, revela que os doentes com AR são maioritariamente mulheres (cerca de 80,3%), com uma média de idades que ronda os 53,9 anos. Não existem até ao momento estudos epidemiológicos em Portugal que nos permitam determinar com exactidão qual a prevalência da AR, no entanto esta pode ser estimada em cerca de 0,2 a 0,5% da população portuguesa total (Branco, 2002). No entanto com o intuito de melhorar a colecta de dados epidemiológicos nesta patologia existe já uma base de dados desde 2008 para registo de todos os doentes com artrite reumatóide em Portugal.

### **1.1.1.2. História**

A artrite reumatóide (AR) pode-se considerar um dos grandes enigmas da história da medicina moderna, não só do ponto de vista etiopatogénico como também do histórico. Desde há muitas décadas que se discute qual terá sido a época de aparecimento dos primeiros casos da doença. Uns defendem que será uma patologia recente, pelo menos na Europa e baseiam-se na ausência de documentos ou achados pictóricos e arqueológicos fiáveis compatíveis com AR até ao início do século XIX. A literatura médica não contém nenhuma descrição evidente até essa data e não foram encontrados até então esqueletos com lesões ósseas características da doença (Short, 1974). Tudo isso pode sugerir um aparecimento posterior da doença e a sua expansão a partir de então, reflectindo as verificadas alterações do meio ambiente e do modo de vida da sociedade nessa época. Alguns contrapõem esta hipótese baseando-se no aspecto das mãos de alguns personagens de quadros de pintores da escola flamenca dos séculos XVI e XVII e vários autores sugerem que a AR surgiu antes da descrição de Beauvais em 1800 (Dequeker, 2006). Vários estudos paleontológicos encontraram alterações degenerativas em esqueletos com mais de 4000 anos e sugestivos de existência de AR antes do século XIX (Rothschild, 1992). Também Madame de Sevigne, falecida em 1696, descreveu as suas deformações articulares em cartas e diários e mais cedo ainda em Bizâncio, o Imperador Constantino falecido em 1055 foi afectado por uma doença poliarticular deformante. No entanto pelas descrições existentes não pode ser nesses casos, afastada a hipótese de doença articular gotosa (Halberg, 1997). Em plena Revolução Francesa, em 1800, August Landré-Beauvais descreveu na sua tese de doutoramento, a doença que hoje denominamos por AR como “gota asténica primitiva”. Esta tratava-se de uma poliartrite crónica, com predilecção pelo sexo feminino e que determinava uma incapacidade funcional grave (Pedrosa, 2003). Anos depois em 1853, Jean Martin Charcot faz uma descrição magistral da doença chamando-lhe “reumatismo articular progressivo” e ilustra com desenhos de grande qualidade as típicas deformações reumatóides nas articulações das mãos. Foi em 1859 que Alfred B. Garrod nomeou e descreveu a AR como a conhecemos hoje em dia. No entanto a designação de AR incluía ainda não só as poliartrites inflamatórias, como também todas as outras osteoartrites poliarticulares. Em 1922, no Reino Unido e nos Estados Unidos da América, assume-se a designação de artrite reumatóide como oficial e a doença englobava somente as poliartrites inflamatórias (Fraser, 1982). Em 1958 as poliartrites seronegativas são excluídas da designação de doença e só em 1970 em França esta entidade assumiu o nome de poliartrite reumatóide. Em suma, se bem que a artrite reumatóide possa ser encarada como uma patologia recente (posterior a 1800), também poderá ser considerada como uma doença da

antiguidade se as observações paleontológicas existentes forem passíveis de ser interpretadas. Este é um campo frutífero para futuras pesquisas acerca da idade desta doença.

### **1.1.1.3. Clínica**

Embora haja uma grande variedade de manifestações sistémicas, a principal característica da artrite reumatóide estabelecida é a persistente sinovite inflamatória, geralmente envolvendo as articulações periféricas com uma distribuição simétrica. O potencial da inflamação sinovial para causar danos na cartilagem e erosões no osso com subsequentes alterações na integridade articular, constituem as características principais da doença. Apesar do seu potencial destrutivo, o curso da AR pode ser muito variável. Alguns doentes podem padecer apenas duma doença oligoarticular ligeira de curta duração e com o mínimo de lesões articulares, mas a maioria terá uma implacável evolução com poliartrite progressiva e acentuada incapacidade funcional. No entanto o diagnóstico de AR pode-se tornar difícil no início da doença quando apenas existem sintomas constitucionais ou intermitentes uma vez que também artralguas ou artrite com uma distribuição assimétrica podem estar presentes. Um período de observação e vigilância pode ser necessário antes do diagnóstico definitivo ser estabelecido. Este depende predominantemente de características clínicas, bem como a exclusão de outros processos inflamatórios. Em 1987, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) desenvolveu uma revisão dos critérios para a classificação da artrite reumatóide (AR) (Tabela 1). Estes critérios demonstraram uma sensibilidade de 91-94% e uma especificidade de 89%, quando utilizados para classificar os pacientes com AR em comparação com os indivíduos com outras doenças reumáticas. Embora estes critérios tenham sido desenvolvidos como uma forma de classificar a doença para fins de investigação, podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico (Lipsky, 2008). De facto, actualmente e desde 1987 utilizam-se os critérios ACR para confirmação diagnóstica da doença. É claro que também será importante uma avaliação laboratorial de modo a ter uma abordagem diagnóstica mais acurada. Esses testes incluem um hemoleucograma completo, avaliação metabólica e marcadores mais específicos de inflamação como a velocidade de sedimentação (VS) e a proteína C reactiva (PCR). Em adição a estes também os factores reumatóides (FR) e os anticorpos anticitrulina (anti-CCP) podem ser avaliados, mas o achado isolado de um teste positivo para factor reumatóide (FR), anticorpo anticitrulina (anti-CCP), velocidade de sedimentação (VS) ou proteína C reactiva (PCR) elevados, especialmente numa pessoa mais velha com dores comuns, não devem ser utilizadas como prova propriamente dita da AR (Lipsky, 2008). Os dados radiológicos fornecem também informações importantes acerca do diagnóstico da doença

**Tabela 1 – – Critérios do ACR para o diagnóstico da AR**

1. **Rigidez matinal:** rigidez articular matinal de pelo menos 1 hora de duração.
2. **Artrite de três ou mais grupos articulares:** edema ou derrame articular envolvendo simultaneamente pelo menos 3 grupos articulares, observada por médico. Os 14 grupos possíveis são: interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalângicas.
3. **Artrite de articulação de mãos:** artrite de articulação de punhos, metacarpofalângicas ou interfalângicas proximais.
4. **Artrite simétrica:** envolvimento bilateral, simultâneo, dos grupos articulares citados no item dois.
5. **Nódulos reumatóides:** nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justa-articulares, observados por médico.
6. **Factor reumatóide:** factor reumatóide sérico detectado por qualquer método cujo resultado seja positivo em menos de 5% dos indivíduos normais.
7. **Alterações radiográficas:** erosões ou osteopenia justa-articular observadas em radiografias de mãos e punhos em incidência pósterio-anterior.

**Para o diagnóstico são necessários pelo menos 4 dos 7 critérios.**

**Critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos 6 semanas.**

*Adaptado de Harrison's 17<sup>th</sup> ed*

#### **1.1.1.4. Factores de risco**

Entre os factores de risco para a AR consideram-se factores genéticos e não genéticos. No que respeita aos factores genéticos foram realizados estudos com gémeos monozigóticos em que se constata que a hereditariedade tem um peso de cerca de 50-60% nesta doença. O mais potente risco genético é veiculado pelo complexo major de histocompatibilidade (MHC) ou antígeno do leucócito humano (HLA). A prevalência da AR tem vindo a ser relatada em associação com um subtipo de alelos DR4 na maioria da população da Europa Ocidental, ou de um subtipo de alelos DR1 em populações como Espanha, Bascos e Israelitas. A tipagem HLA habitual pode discriminar variantes alélicas a nível do nucleotídeo e revelar que uma determinada cadeia de aminoácidos está sobre representada nos pacientes com AR. Esta sequência localiza-se na terceira região da hipervariável das cadeias DR beta a partir dos aminoácidos 70 e 74. O epitopo compartilhado (SE – *shared epitop*) é a glutamina-leucina-

arginina-alanina-alanina (QKRAA), e a presença do SE leva a um aumento da susceptibilidade de aparecimento de AR (Klippel, 2008). Outros dos factores genéticos mas muito menos importantes na transmissão da AR são os polimorfismos. Um dos exemplos da susceptibilidade genética recentemente descrita é a variante funcional (R620W) na proteína intracelular tirosina fosfatase N22 (PTPN22). O risco de desenvolver AR é duas vezes maior em heterozigotos e de quatro vezes mais em homozigotos portadores deste polimorfismo. Este polimorfismo também se associa a outras doenças auto-imunes como a diabetes mellitus tipo 1 e o lúpus eritematoso sistémico. A presença deste polimorfismo leva a que a tirosina fosfatase intracelular regule negativamente a actividade das células T (Klippel, 2008).

Entre os factores não genéticos podem-se nomear o género, o tabaco e determinadas bactérias. Hormonas como o estrogéneo e a progesterona poderão explicar as diferenças entre o sexo feminino e o masculino. A gravidez leva a uma remissão quase completa da doença enquanto que algumas semanas após o parto se verifica um *flare*. Este facto explica-se pelo facto de poderem ser produzidos pela placenta alguns mediadores (como TGF- $\beta$ , IL-10 ou  $\alpha$ -fetoproteína) ou de na mulher grávida haver um desvio do sistema imune para a polarização Th2 que inibe o perfil típico Th1 da AR. A administração de estrogéneos em modelos animais demonstrou um aumento ou diminuição na imunidade mediada por linfócitos Th1, dependendo do tempo e da dose usada. Também se pensa que os estrogéneos podem ter efeitos prejudiciais na diminuição da apoptose das células B permitindo a selecção de células auto reactivas. De igual modo as hormonas têm uma complexa influência no balanço de células T com distintos perfis de citocinas (Klippel, 2008). A exposição a vários estímulos ambientais pode aumentar o risco para a AR. O tabagismo é o melhor estudado. É interessante o facto de o tabaco poder favorecer o aparecimento do factor reumatóide e do anti-CCP na AR em indivíduos com o epitopo partilhado (SE). O tabaco inalado provavelmente leva a inflamação e activação da imunidade inata nas vias respiratórias, que então induzem a citrulinação peptídica. Embora a ligação entre produção de anticorpos e o início da AR não esteja exactamente determinado, essa situação poderá explicar o aumento da resposta inflamatória na sinovial quando a imunidade inata na articulação é activada por um estímulo alheio.

Também bactérias e vírus têm sido implicados como factores etiológicos da AR. Produtos bacterianos como peptídeos e ADN bacteriano têm sido encontrados em articulações na ausência de infecção activa. O EBV e o parvovírus B19 também têm sido implicados na

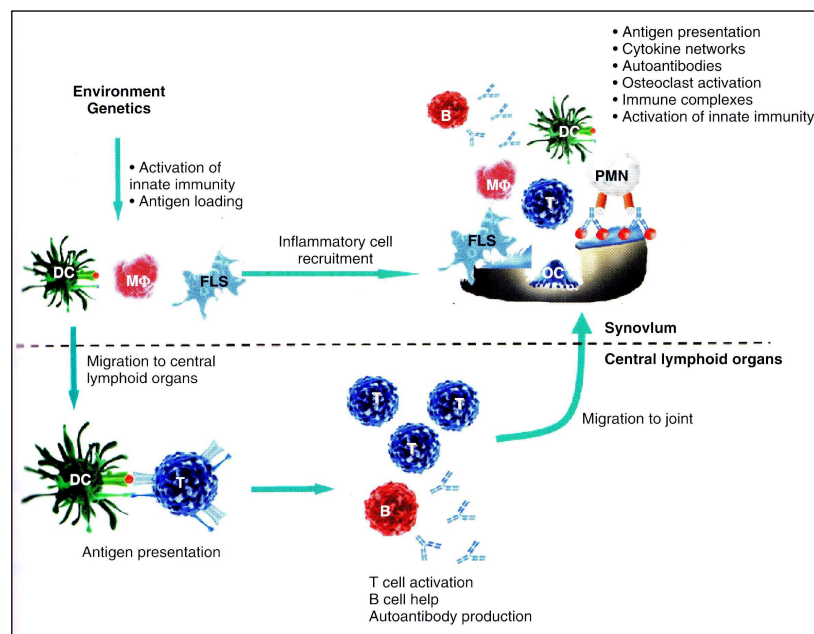
etiologia da AR. Com base em dados actuais os produtos bacterianos ou ácidos nucleicos virais detectados nas articulações reumáticas não fazem parte de um quadro infeccioso activo. Mesmo assim, estes produtos podem participar indirectamente na etiologia da artrite em indivíduos geneticamente susceptíveis pela estimulação do seu sistema imunológico inato que por sua vez amplifica a imunidade adaptativa (Waldburger et al , 2008).

### 1.1.1.5. Imunopatogenia

A imunopatogenia da AR é extremamente complexa e a membrana sinovial é o órgão primordial aí envolvido. As alterações iniciais incluem o aumento da celularidade e da vascularização e a infiltração por células linfocitárias na sinovial e estudos morfológicos e funcionais a este nível tecidual com a utilização de biopsias seriadas levaram à compreensão da AR e proporcionaram melhor conhecimento dos mecanismos patogénicos a nível molecular.

**Figura 1 Imunidade inata e adaptativa na patogénese da AR** (*Adaptado de Klipel, 2008*)

A predisposição genética coloca determinados indivíduos em risco para a AR devido a uma selecção anormal de



células T, produção elevada de citocinas ou aumento da propensão para citrulinização de proteínas. Eventos estocásticos, como uma exposição ambiental podem levar a um aumento da reactividade imunológica e à quebra de tolerância. A inflamação não específica devido à exposição ambiental ou ligandos endógenos como a estimulação TLR (receptor do linfócito T) podem causar directamente a produção de citocinas, a activação de

sinoviócitos, a activação de macrófagos (MΦ), que vão produzir quimiocinas, e o recrutamento de linfócitos que podem responder a antigénios locais. Auto antigénios provenientes da inflamação tecidual podem ser processados nas células dendríticas que migram para os órgãos linfóides centrais e activam células T e B. Estas, uma vez activas retornam á articulação. Num estadio mais tardio a rede de citocinas locais amplifica e sustenta a inflamação local em ciclo vicioso, dentro da articulação e provavelmente conduz á apresentação de antigénica local e formação de agregados linfóides secundários. A activação de enzimas que degradam a matriz e osteoclastos leva a destruição articular irreversível (*Adaptado de Klipel, 2008*)

Normalmente a sinovial normal consiste numa camada de revestimento – íntima – que normalmente é descontínua com uma a duas camadas finas de células e é desprovida de membrana basal. Imediatamente abaixo da íntima existem vasos sanguíneos, linfáticos, nervos e adipócitos dentro de uma matriz fibrosa menos celular. A íntima tem em proporções aproximadamente iguais dois tipos de células: os sinoviocitos tipo A (*macrófago like*) e os sinoviocitos tipo B (*fibroblasto like*). Os primeiros são fagocíticos e têm numerosos marcadores da estirpe monócito-macrófago e os de tipo B são responsáveis pela síntese de proteínas da matriz extracelular (como o colagénio, fibronectina, ácido hialurónico e outras moléculas que facilitam a lubrificação das superfícies cartilaginosas).

Na AR, a arquitectura histológica da sinovial modifica-se e torna-se complexa como resultado de um processo dinâmico que envolve sinais moleculares coordenados (quimiocinas, moléculas de adesão, citocinas e factores de crescimento) e eventos celulares (apoptose, proliferação e migração). O aumento do número de sinoviocitos do tipo A e B leva a um aumento da espessura da íntima e a infiltração por células mononucleares na sub-íntima. A íntima é a fonte primária de citocinas e proteases participando na destruição articular em paralelo com a actividade de condrócitos e de osteoclastos. Projecções vilosas fazem protusão na cavidade articular invadindo a cartilagem subjacente e o osso, onde a proliferação tecidual é denominada *pannus*. Na sub-íntima o edema, a proliferação de vasos sanguíneos e o aumento da celularidade conduzem a um aumento da espessura tecidual. Células plasmáticas, linfócitos B, T e NK e células dendríticas interdigitais e foliculares, acumulam-se na sinovial reumatóide e distribuem-se difusamente na sub-íntima ou organizadamente em agregados linfocitários. As células dominantes CD4<sup>+</sup> são na sua maioria células de memória CD445RO<sup>+</sup> e possuem receptores de citocinas CXCR3 e CCR5 característicos de células Th1. As células CD4<sup>+</sup> estão especificamente em agregados, enquanto os CD8<sup>+</sup> estão na periferia dos mesmos ou completamente dispersos na sub-íntima. Em cerca de 15-20% dos pacientes podem-se encontrar estruturas típicas de folículos linfóides secundários. Os infiltrados de células T e B não são específicos da AR e podem ser encontrados em muitas outras artropatias inflamatórias.

Enquanto que as articulações normais contêm uma pequena quantidade de liquido sinovial para lubrificar as superfícies articulares, na AR várias alterações se verificam. O volume de liquido aumenta drasticamente pela grande saída do mesmo da microvasculatura sinovial. Neste líquido os neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares) são o tipo celular predominante



apesar de linfócitos, macrófagos, células *natural killer* (NK) e fibroblastos estarem presentes. Os PMN's estão contidos na cavidade articular devido a um gradiente de citocinas e outros factores quimiotáticos como o C5a e o leucotrieno B4. O influxo dramático de neutrófilos na cavidade articular pode ser devido em parte á baixa expressão da sua adesão molecular que os manteria no tecido sinovial em relação aos mononucleares. Assim eles podem facilmente migrar para fora dos tecidos enquanto os mononucleares são retidos. Os PMN's no líquido sinovial são activados por factores tais como imunocomplexos e restos celulares e ao serem activados desgranulam e geram produtos do metabolismo do oxigénio, metabolizam o ácido araquidónico e libertam proteases e citocinas. A população linfocitária nas efusões sinoviais tem como predominantes as células T CD8<sup>+</sup>, enquanto no tecido sinovial preponderam as células T CD4<sup>+</sup>.

Na AR também as células B estão envolvidas na mediação celular. Os anticorpos dirigidos contra antígenos sistémicos e específicos articulares são frequentemente encontrados no sangue de doentes com AR. Os anticorpos são também encontrados em depósitos de imunocomplexos nas articulações reumáticas e provavelmente contribuem para a inflamação local activando o complemento. Em modelos animais com artrite, a sinovite pode ser induzida pela injeção de anticorpos purificados contra proteínas *like* do colagénio II ou contra outras proteínas que localizam o tecido articular por acções inespecíficas com a cartilagem. Apesar dos anticorpos poderem ser artritogénicos, a artrite gerada pela injeção dos mesmos é geralmente transitória. Considera-se que a produção activa de auto-antígenos e a doença persistente requerem a ajuda de células T. O conceito de que os auto-anticorpos e os imunocomplexos são patogénicos fomentou o desenvolvimento de fármacos que levam à depleção de linfócitos B na AR. Os factores reumatóides são auto-anticorpos dirigidos contra a porção Fc da IgG. Foram os primeiros a ser detectados no soro de doentes em 1940 e contribuem para o conceito de que a imunidade humoral contribui para a patogénese da AR. Os FR IgM e IgG podem ser encontrados em cerca de 90% dos doentes com AR e o FR IgM tem cerca de 70% de sensibilidade e 80% de especificidade para a AR. No entanto estes anticorpos também podem ser produzidos noutras situações como infecções crónicas, malignidade e ainda numa ampla variedade de síndromes auto imunes e inflamatórias. FR pode ser detectado em cerca de 1-4% de saudáveis e em 25% se os mesmos tiverem idade superior a 65 anos. Podem ser detectados no sangue 10 anos antes do início da doença e têm um aumento significativo no período imediato ao início da mesma. A mera presença de FR não é suficiente para o aparecimento de sintomas no entanto tem valor prognóstico

significativo (Waldburger et al, 2008). Os pacientes seropositivos tem doença muito mais agressiva que os seronegativos. Células B isoladas da sinovial reumatóide podem segregar FR o que indica que auto anticorpos são produzidos localmente na articulação. Os anti-CCP consistem num outro reforço á importância de auto-anticorpos na AR. A sua detecção tem uma sensibilidade de 80-90% e especificidade para a doença de cerca de 90% que combinada com FR IgM positivo aumenta para 95%. Os anti-CCP podem ocasionalmente ser produzidos noutras situações inflamatórias como a artrite psoriática, hepatite auto-imune e tuberculose pulmonar. À semelhança do FR os seropositivos para anti-CCP tem maior agressividade da doença Uma variedade de proteínas citrulinadas estão presentes na articulação reumática, incluindo fibrinogénio, colagénio e fibronectina. O papel patogénico preciso de auto anticorpos na AR ainda não está estabelecido, no entanto anti-CCP ligam-se a antigénios intra-articulares em modelos animais com artrite induzida pelo colagénio e levam ao dano articular. Muitos outros auto-anticorpos podem ser identificados no sangue de pacientes com AR indicando respostas imunes aberrantes contra uma ampla variedade de auto-antigénios. Células B sinoviais na AR podem produzir anticorpos anticolagénio que fixam o complemento. No entanto títulos elevados só foram encontrados numa minoria de doentes (Waldburger et al, 2008).

A grande participação das células T na AR deve-se á sua presença na sinovial e associação com a classe II do MHC. Em modelos animais as células T provaram contribuir para a vários níveis para o desenvolvimento e progressão da artrite a nível experimental. A importância das células T na AR teve ainda atenção redobrada quando recentemente se verificou que agentes biológicos que bloqueiam a co-estimulação (CTLA4-Ig; abatacept) demonstraram eficácia no controlo da doença (Waldburger et al, 2008). As células T envolvidas na AR podem-se dividir em vários subgrupos; as células CD4+ naive podem ser diferenciadas em múltiplos tipos de células efectoras incluindo os fenótipos Th1 e Th2. Estudos experimentais provaram que a polarização do precursor celular num destes fenótipos depende do antigénio, da característica das células apresentadoras do antigénio e do meio de citocinas. As células Th1 estão envolvidas na defesa contra patogénios intracelulares e têm sido implicadas em muitas doenças auto imunes. São induzidas por citocinas presentes no meio (principalmente a IL-12) e segregam citocinas efectoras (IFN- $\gamma$ , e IL-2). As células Th2 participam na defesa do organismo contra parasitas mas também contribuem para a asma e alergias; as células Th2 são induzidas por citocinas (principalmente a IL4) e segregam citocinas efectoras características (IL-4 e IL-10).

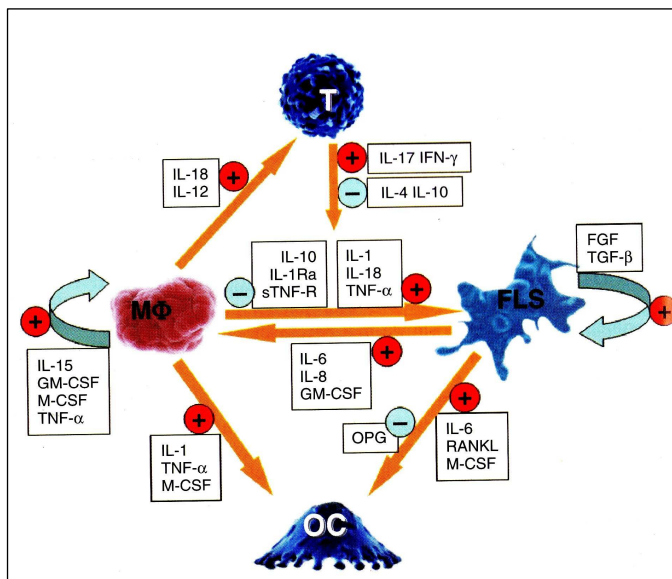
Também outros subgrupos têm sido encontrados; estes incluem Th3 que produzem TGF- $\beta$  e as Th17 que produzem IL-17 (após a célula precursora ser exposta à IL-6) e também TGF- $\beta$  ou IL-23.

Outro subgrupo é constituído pelas células T reguladoras (Treg) que provaram suprimir a artrite em modelos experimentais de auto imunidade. As Treg's podem expressar á sua superfície marcadores CD25 e CD4 e inibir as respostas celulares das células T por mecanismos de contacto celular mal definidos. Na AR, as células reguladoras CD4+CD25+ isoladas em pacientes apresentam um compromisso funcional. As células CD4+ infiltram primariamente a sinovial e exibem o fenotipo Th1. Todavia, os níveis de citocinas Th1 na sinovial reumatóide são surpreendentemente baixos. O INF- $\gamma$  pode ser detectado na maioria dos doentes mas a sua concentração é muito menor que noutras doenças mediadas pelas células Th1. Outro tipo de citocina deste fenotipo é a IL-2 e está também muito baixa na AR. No entanto citocinas que podem aumentar a diferenciação dos Th1, como a IL-12 são encontradas facilmente na articulação reumática. Das citocinas dos linfócitos T implicadas na AR, a IL-17 assume um papel especialmente importante. A IL-17 sinergiza *in vitro*, com o TNF- $\alpha$  e a IL-1, a indução da produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos e fibroblastos e aumenta a activação de osteoclastos. Em modelos animais, o bloqueio de produção de IL-17 ou o seu défice diminui a clínica de artrite e reduz a destruição da matriz articular. A IL-17 é detectada na sinovial de doentes com AR mas a sua função *in vivo* ainda não está completamente estudada. As citocinas de linfócitos Th2, como a IL-4 e a IL-10 tem sido examinadas na AR, em parte porque tendem a ser antagonistas das células Th1 e são terapêuticas eficazes quando administradas a modelos animais. Os níveis de citocinas Th2 são muito baixos na AR, provavelmente pela polarização Th1 da sinovial. Dos factores Th2 presentes, a IL-10 foi a mais detectada.

O conceito de rede de citocinas dominado pelas células da íntima tem desempenhado o maior papel no advento de terapêutica anti-citocinas na AR. Os macrófagos e fibroblastos são as fontes primárias de citocinas na sinovial reumatóide. Eles produzem nas articulações uma plétora de factores pró-inflamatórios envolvidos na rede de citocinas: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-32, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, e múltiplas quimiocinas. Estas citocinas podem participar em rede de forma parácrina e autócrina, de modo a perpetuar a inflamação sinovial. Por exemplo, macrófagos e fibroblastos na íntima podem activar células adjacentes que por sua vez produzem mediadores que activam células vizinhas. Contudo as citocinas pró-inflamatórias podem ser contrabalançadas pela citocinas supressoras (IL-10, TGF- $\beta$ ),

receptores solúveis (TNF- $\alpha$ ), proteínas de ligação (IL-18) e receptores antagonistas ocorridos naturalmente (IL-1Ra); todos eles são produzidos por macrófagos e fibroblastos na íntima da sinovial, com concentrações inferiores às necessárias para suprimir a inflamação. A rede de citocinas pode ser muito redundante uma vez que o controlo da doença pode ser alcançado por bloqueio apenas de uma citocina. Os antagonistas TNF- $\alpha$  são um exemplo disso em que um terço dos doentes tem resposta clínica.

**Figura 2 – Rede de citocinas na AR**



Macrófagos (M $\Phi$ ), sinoviocitos fibroblásticos (FLS) e células T sinoviais produzem citocinas pró-inflamatórias (marcadas com +) que vão actuar sobre si próprias (setas azuis) ou sobre células adjacentes (setas laranja). Também podem segregar citocinas inibitórias (marcadas com -) que suprimem parcialmente a inflamação. As citocinas também estimulam os osteoclastos que são o principal tipo celular responsável pela destruição articular. O RANKL produzido por FLS e células T (não ilustradas na figura) também activa os osteoclastos na articulação reumatóide.

(Adaptado de Klippel, 2008)

O factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória sintetizada como uma proteína de ligação membranar que é libertada após a clivagem proteolítica pela TNF convertase (TACE). É o membro mais conhecido de uma grande família de citocinas produzidas na articulação reumatóide. Na AR o TNF- $\alpha$  é produzido pelos macrófagos sinoviais. Os sinais activadores não são ainda bem conhecidos mas podem envolver TLR's, a família de receptores que reconhecem determinados padrões e activam a imunidade inata e outras citocinas como a IL-15. O TNF- $\alpha$  liga-se aos TLR e induz a libertação de várias citocinas e metaloproteinases pelos fibroblastos, diminui a síntese de proteoglicanos pelos condrócitos e promove a diferenciação de monócitos para osteoclastos na presença de RANKL (receptor activador do NF- $\kappa$ B ligando). Em adição a esse papel, o TNF- $\alpha$  é uma importante molécula na resposta do hospedeiro a determinados agentes infecciosos. Por esse motivo, os inibidores de TNF- $\alpha$  melhoram os sintomas e sinais clínicos na AR e diminuem também a erosão óssea devido aos efeitos de outras citocinas e osteoclastos. Infecções

oportunistas, incluindo a reactivação da tuberculose pulmonar e neoplasias representam um potencial efeito adverso dos agentes anti-TNF- $\alpha$ .

Também duas grandes famílias de interleucinas desempenham um importante papel na imunopatogenia da AR: IL-1 e IL-6.

Os macrófagos são a principal fonte de IL-1 na sinovial da articulação reumática. A IL-1 exibe muitas propriedades que podem contribuir para a inflamação na AR, incluindo o aumento de síntese de IL-6, quimiocinas, GM-CSF, prostaglandinas e colagenases. Das duas formas de IL-1, a IL-1 beta é secretada enquanto que a IL-1 alfa é expressada dentro das células e associada à membrana celular. Vários factores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$ , GM-CSF, fragmentos Fc da imunoglobulina, fragmentos de colagénio, e imunocomplexos, induzem a produção de IL-1. A IL-18 é uma outra citocina da família das IL-1 e induz a produção de IFN- $\gamma$ , IL-8, GM-CSF e TNF- $\alpha$  pelos macrófagos da sinovial. A IL-18 desvia a resposta imune das células T para o lado do fenotipo Th1. É secretada principalmente pelos fibroblastos sinoviais e macrófagos em resposta á estimulação pelo TNF- $\alpha$  e IL-1. O antagonista do receptor da IL-1 (IL-1Ra) é um inibidor natural presente na articulação na AR mas as suas concentrações são muito baixas para neutralizarem a actividade da IL-1; no entanto o uso de IL-1Ra tem modesta eficácia na AR. A IL-1 não será uma citocina com actividade crucial na actividade sinovial inflamatória na AR (Kremer, 2005).

A IL-6 tem vários efeitos pleiotrópicos e influência a inflamação sistémica através das suas acções na hematopoiese e em muitas outras células do sistema imunitário. Provavelmente, é o factor com maior influência na produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C reactiva, pelo fígado. Níveis elevados de IL-6 estão presentes no líquido sinovial dos pacientes com AR e os sinoviocitos tipo B são a sua maior fonte de produção. A IL-6 está implicada na activação endotelial e contribui para a erosão óssea pelo efeito estimulador na maturação de osteoclastos. Na AR os níveis de IL-6 descem significativamente após tratamento com inibidores do TNF -  $\alpha$  e estudos clínicos têm vindo a demonstrar com os antagonistas de IL-6, um grau de eficácia significativo e similar ao dos antagonistas do TNF -  $\alpha$  (Oliver, 2008).

O número adicional de citocinas e factores de crescimento produzidos pelos macrófagos e fibroblastos na AR é extenso e complexo. Por exemplo a IL-15 é uma citocina produzida por macrófagos e que activa células T levando a uma maior produção de TNF- $\alpha$ . Alguns produtos de macrófagos, como a IL-2 podem também influenciar a diferenciação de células T e desviar

as células para o fenotipo Th1. Também factores de estimulação de colónias, como M-CSF e GM-CSF, são produzidos pelos macrófagos e fibroblastos na íntima e podem respectivamente, promover a diferenciação de osteoclastos e a activação macrofágica.

Outros mecanismos de destruição articular contribuem também para a evolução da AR. A formação de novos vasos sanguíneos é requerida para fornecer nutrientes a uma membrana sinovial em expansão e é um dos primeiros eventos na sinovite (Pratt et al, 2009). O aumento tecidual supera a angiogénese na AR e a tensão de oxigénio no líquido sinovial é baixa, levando também a um pH baixo e altos níveis de lactato. A hipoxia é um potente estímulo para a angiogénese e os factores que promovem o crescimento de vasos sanguíneos têm uma elevada expressão na AR (VEGF – *vascular endothelial growth factor*, IL-8, angiopoietina-1 e outros). As citocinas pró- inflamatórias induzem a expressão de receptores especializados nos capilares e vénulas pós-capilares e regulam a migração de células inflamatórias para a sinovial. Assim que os leucócitos migram para os tecidos aderem á matriz através da superfície dos receptores, e a sua sobrevivência e proliferação são estimuladas pelas citocinas aí existentes. Os sinoviocitos tipo B são os principais produtores de mediadores inflamatórios e metaloproteinases na AR. As células fibroblásticas derivadas da sinovial reumatóide, se transferidas para um modelo animal imunossuprimido levam à invasão e destruição da cartilagem sinovial. A apoptose insuficiente dos sinoviocitos na AR, leva provavelmente, à hiperplasia da íntima sinovial devido a mecanismos como genes anti-apoptóticos de baixa expressão e genes de supressão tumoral com função anormal. Os sinoviocitos agressivos nos locais de crescimento da proliferação tecidual (*pannus*), polimorfonucleares e condrócitos activados por citocinas são os responsáveis pela destruição da cartilagem na AR, uma vez que libertam enzimas destrutivas em resposta á IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-17 e imunocomplexos. Uma vez comprometida a cartilagem, o stress mecânico actua como factor acelerador e promove a destruição. Uma variedade de enzimas participa na degradação da matriz extracelular da articulação; essas podem ser metaloproteinases da matriz, proteinases da serina e catepsinas. Também existem inibidores das proteases na articulação reumática. Erosões ósseas focais são um marcador da AR e podem ocorrer cedo no curso da doença causando morbidade significativa por dano ósseo subcondral e cortical. Os doentes com AR têm perda de massa óssea peri-articular e osteopenia generalizada, o que leva a aumento do risco para fracturas; no entanto, os mecanismos, celulares e moleculares subjacentes à destruição da cartilagem e erosões ósseas focais são distintos. As erosões ósseas são causadas principalmente pelos osteoclastos que são derivados de precursores de macrófagos. O RANK (receptor activador do N $\kappa$ B) e o seu ligando RANKL (ligando do receptor activador do N $\kappa$ B) formam o par

receptor-ligando mais importante que modula a reabsorção óssea. O RANK está expresso nos osteoclastos e modula a sua maturação e activação. A expressão de RANKL nas células T e sinoviocitos fibroblásticos é promovido por citocinas como o TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-17. De algum interesse é o facto de que os anti- TNF- $\alpha$  podem lentificar o processo de erosão óssea na AR, mesmo em pacientes sem melhoria clínica. Portanto a inflamação e os mecanismos destrutivos são distintos.

#### **1.1.1.6. Terapêutica medicamentosa**

A patogenia da AR é bastante complexa e envolve conexões intercelulares e vias moleculares que levam à inflamação articular e danos subsequentes. A interacção entre a imunidade inata e adaptativa explica muitos dos aspectos da AR. A pesquisa básica e estudos clínicos ainda não estabeleceram muito bem qual a hierarquia das vias patogénicas, uma vez que os tratamentos que tem como alvo as citocinas, linfócitos B ou T tem eficácia similar. No entanto, as estratégias terapêuticas da AR têm mudado drasticamente na última década. Três ideias consistem no fio de condução dessa alteração. Em primeiro lugar, a precoce e consistente redução da inflamação articular; em segundo lugar, os mecanismos de patogénese molecular têm que ser travados e por fim, sendo a AR uma doença diversificada e dinâmica, cada diferente tratamento deve actuar individualmente em cada paciente, em momentos diferentes da doença (Klareskog et al, 2009).

Compreender as causa e patogénese da AR leva não apenas ao tratamento individualizado durante as fases iniciais da doença, mas também, possivelmente, à prevenção da doença. Assim, o início precoce e rigorosamente controlado da terapêutica têm vindo a contribuir para uma melhoria franca da qualidade de vida e da função articular nos casos testemunhados. Na ultima década, diversos estudos demonstraram que um inicio precoce e agressivo do tratamento da AR com glucocorticóides e DMARD's (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) convencionais, como o metotrexato, sulfalazina, hidroxicloroquina, leflunamida, podem controlar bastante a actividade inflamatória e evitar o desenvolvimento de erosões articulares em muitos doentes (Klareskog, 2009). Notoriamente a maioria dos fármacos que têm sido usados na prática clínica actuam a nível da resposta da imunidade inata. Só recentemente as drogas que actuam a nível da imunidade adaptativa e nos processos iniciais da patologia da doença começaram a ser usadas e são denominados como agentes biológicos para o tratamento da AR. Em termos práticos, a maioria dos agentes biológicos consiste em proteínas (incluindo anticorpos) que vão agir bloqueando as moléculas que dão origem à inflamação, quer directamente, ou através do bloqueio dos receptores para essas moléculas.

Alguns fármacos actualmente disponíveis inibem a acção das citocinas inflamatórias, como a IL-6 (no caso do tocilizumab) e a IL-1 (no caso do anakinra) ou do TNF-alfa (no caso do etanercept, infliximab e adalimumab).

A auto-manutenção dos mecanismos da AR é resistente aos tratamentos actuais, uma vez que descontinuada a medicação podem ocorrer recaídas mesmo quando uma remissão completa foi alcançada. Uma melhor compreensão destas questões levará a um contributo na optimização das ferramentas de diagnóstico e prognóstico necessárias ao controlo precoce da doença antes que ocorram danos articulares irreversíveis.

Para que se optimize o tratamento das artropatias inflamatórias, é necessária uma avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial ao esquema terapêutico instituído. Mas em virtude da natureza multifacetada da AR nenhum parâmetro clínico ou laboratorial, isoladamente, é capaz de traduzir, de forma satisfatória, o nível da actividade inflamatória num determinado momento. Para minimizar o problema, foram criados os critérios de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR) e o critério de resposta e o índice de actividade de doença do *European League Against Rheumatism* (EULAR) (Tabela 2).

**Tabela 2 – Índices compostos de actividade de doença com os seus diferentes valores**

<b>Índice</b>	<b>Categoria de actividade de doença</b>	<b>Definição original</b>	<b>Nova definição</b>
DAS	Remissão	<1,6	--
	Baixa	≤2,4	--
	Moderada	≤3,7	--
	Alta	>3,7	--
<b>DAS 28</b>	<b>Remissão</b>	<b>&lt;2,6</b>	<b>&lt;2,4</b>
	<b>Baixa</b>	<b>≤3,2</b>	<b>≤3,6</b>
	<b>Moderada</b>	<b>≤5,1</b>	<b>≤5,5</b>
	<b>Alta</b>	<b>&gt;5,1</b>	<b>&gt;5,5</b>
SDAI	Remissão	<5	<3
	Baixa	≤20	≤11
	Moderada	≤20	≤26
	Alta	>40	>26
CDAI	Remissão	<2,6	--
	Baixa	≤10	--
	Moderada	≤22	--
	Alta	>22	--

(Adaptado de Aletaha e Smolen, 2005)



Estes são instrumentos de grande utilidade para a medida da actividade da AR numa escala contínua e designam-se do seguinte modo: índices compostos de actividade de doença (ICADs), o índice de actividade de doença (DAS - *disease activity score*), como o índice de actividade de doença baseado em 28 articulações (DAS 28), o índice simplificado de actividade de doença (SDAI - *simplified disease activity index*) e o índice clínico de actividade de doença (CDAI – *clinical disease activity index*).

Em pacientes com artrite precoce, os critérios não discriminam com eficácia quais os que vão desenvolver ou não, doença persistente, incapacitante e erosiva. Também o não cumprimento destes critérios, especialmente durante as fases iniciais da doença, não exclui esse pressuposto. No entanto, neste momento estes critérios ainda são referidos como um instrumento útil na abordagem diagnóstica da AR, embora sejam avaliadas apenas as articulações dos membros superiores e os joelhos. O DAS 28 é um dos critérios que demonstrou óptima correlação (0,97) com a actividade de doença quando comparado com o DAS original e, naturalmente, é muito mais prático quer para avaliar essa actividade num determinado tempo de evolução da AR, bem como para avaliar se houve resposta clínica boa ou moderada ao tratamento instituído (Aletaha, 2005; Pinheiro 2007).

Para a determinação do DAS 28 é necessário a quantificação da AGS (Avaliação Global de Doença) que é obtida por uma EVA (Escala Visual Analógica) de 0 a 100 (Tabela 5) e é também determinada a velocidade de sedimentação (VS). O cálculo do DAS28, baseia-se na seguinte formula:

$$0,56 \times \sqrt{\text{NAD28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAE}} + 0,70 \times \ln\text{VHS} + 0,014 \times \text{AGS}$$

Uma calculadora própria para facilitar este cálculo pode ser usada facilitando a determinação de resultados também com a fidedignidade adequada (Pinheiro, 2007).

### **1.1.2. Vitamina D**

A vitamina D é uma hormona esteróide, classicamente conhecida pelo seu importante papel na regulação dos níveis corporais de cálcio e fósforo e da mineralização óssea. Está muito associada ao raquitismo. Recentemente, tornou-se claro que o receptor da vitamina D está presente em vários tipos celulares, e que esta hormona exerce efeitos biológicos que vão mais além da regulação do metabolismo ósseo. O raquitismo provavelmente já seria conhecido na antiguidade, mas uma das primeiras descrições de um esqueleto com deformações e deficientemente mineralizado data do século XV. Foi no entanto, no final do século XIX com o eclodir da revolução industrial que o raquitismo atingiu dimensões preocupantes.

A designação “vitamina” no sentido lato foi utilizada pela primeira vez em 1912, pelo bioquímico polaco Casimir Funk e no entender de Mellanby, em 1919, o raquitismo surge como resultado da ausência de um factor lipossolúvel na alimentação e surge a hipótese da existência da Vitamina D. Posteriormente verificou-se que a exposição à luz solar ou à luz ultravioleta artificial também prevenia e curava o raquitismo, com efeitos semelhantes aos do óleo de fígado de bacalhau.

Finalmente foram isoladas e identificadas as formas nutricionais da vitamina D: colecalciferol (vitamina D3) e ergocalciferol (vitamina D2). O grupo liderado pelo alemão Adolf Windaus conseguiu sintetizar estes compostos e confirmou a sua estrutura. Esta descoberta que permitiu a sua utilização para o tratamento de doenças, valeu-lhe o prémio Nobel da Química em 1928 (Pereira, 2008).

**Tabela 3 – Fontes de vitamina D**

- Óleos de fígado de peixe, tais como óleo de fígado de bacalhau  
1 colher de sopa (15 mL) fornece 1,360 UI
- Peixes gordos, tais como:
  - Arenque, 85 g - 1383 UI
  - Carapau cozinhado 85 g - 425 UI
  - Salmão cozinhado, 100 g - 360 UI
  - Sarda cozida, 100 g - 345 UI
  - Sardinha enlatado em óleo, 50 g - 250 UI
  - Atum enlatado em óleo, 85 g - 200 UI
  - Enguia cozida, 100 g - 200 UI
- Um ovo inteiro - 25 UI
- Fígado cozido, 100 g - 15 UI
- Cogumelos naturais (Vitamina D2), 100 gr – 100 UI
- Leite magro fortificado com vitamina D – 1 chávena – 98UI
- Margarina fortificada com vitamina D (1 colher de sopa) - 60 UI
- Cereais enriquecidos com 10% de DDR para a vitamina D (uma chávena) - 40 UI
- Exposição solar corporal a UV-B (15-20 mn às 12 h, no indivíduo de pele clara) – 10 000 UI

*Adaptado de National Institutes of Health (EUA, Setembro de 2009)*

Quimicamente, a vitamina D é um secoesteróide (esteróide em que ocorre a abertura dum anel com adição de dois átomos de hidrogénio em cada grupo terminal) e a sua terminologia segue as regras da IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemists*) para a nomenclatura dos esteróides. Apesar de existirem várias formas nutricionais de vitamina D, as mais conhecidas são o colecalciferol (vitamina D3) produzido na pele ou obtida através de alguns

recursos alimentares, e o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) de origem vegetal. Por essa razão, a designação genérica de “vitamina D”, compreende tanto a vitamina D<sub>2</sub> como a D<sub>3</sub>. A Tabela 3 resume as principais fontes de vitamina D.

#### **1.1.2.1. Fisiologia da vitamina D**

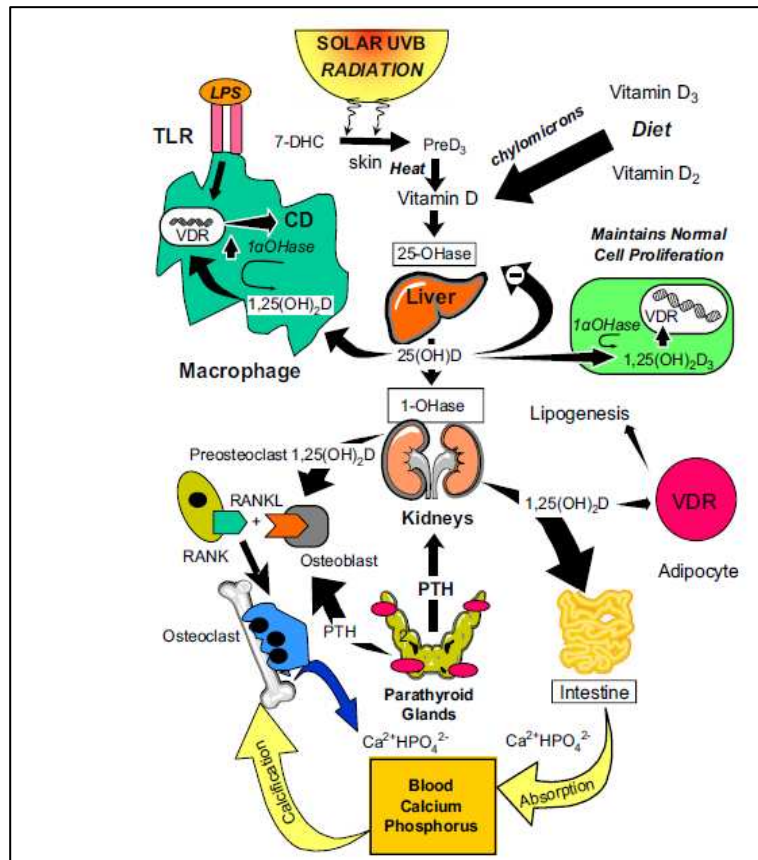
A diferença química entre a vitamina D<sub>3</sub> e vitamina D<sub>2</sub> situa-se na cadeia lateral. Enquanto que a vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol é de origem vegetal e se obtém pela ingestão de alguns alimentos, a vitamina D<sub>3</sub> é sintetizada na pele durante os meses de Verão, ou é obtida de fontes nutricionais, especialmente peixes gordos, como o arenque e cavala (Tabela 3). A síntese fotoquímica da vitamina D<sub>3</sub> na pele é devida à exposição solar UV-B por absorção de fotões com energias entre 290 e 315 nm (Wolpowitz, 2006). As limitações à sua síntese na pele são a idade, a pele pigmentada, o uso de protector solar e de vestuário. A vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol é hidroxilada no fígado pelas 25-hidroxilases (25-OHase) hepáticas mitocondriais e microssomais, (codificadas pelo gene CYP27A1) – formando-se 25-hidroxicolecalciferol (25 (OH) D ou calcifediol), a forma circulante predominante da vitamina e determinante do estado nutricional do indivíduo nessa vitamina. Posteriormente esta é hidroxilada no rim pelas 1 $\alpha$ -hidroxilases (1 $\alpha$ -OHase) renais mitocondriais (codificadas pelo gene CYP27B1) – formando-se 1 $\alpha$ ,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ou calcitriol. Este é o metabolito activo, que estimula a absorção de cálcio pelo intestino. Quando 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> está suficientemente disponível a 24,25-dihidroxivitamina D (24,25(OH)<sub>2</sub>D) é formada no rim, onde é também catabolizada (Feldman, 2005).

Os metabolitos da vitamina circulam ligados á proteína ligadora da vitamina D que é muito semelhante á albumina e que tem uma grande afinidade para 25(OH)D, 24,25(OH)<sub>2</sub>D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. O metabolito activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> entra na célula e liga-se ao receptor da vitamina D (VDR). Este complexo forma um heterodímero com o receptor retinóide X, que por sua vez se liga a sequências específicas, situadas a montante do gene CYP24A1. Segue-se uma activação da transcrição do gene CYP24A1.

A produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é estimulada pela hormona paratiroideia (PTH). Existe um feedback negativo através do nível de cálcio, que diminui PTH e um feedback negativo directo da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> para a PTH. A produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é estimulado pela paratormona (PTH) e inibida pelo cálcio. Verifica-se uma relação negativa entre os níveis séricos de PTH e de vitamina D. O limiar de soro 25(OH)D, onde começa a subir PTH sérico é de cerca de 30 mcg/L (75 nmol/L) de acordo com a maioria dos inquéritos (Thomas,1998; Lips, 2004).

**Figura 3 Metabolismo e função biológica da vitamina D**

Durante a exposição à luz solar, o 7-deidrocolesterol (7-DHC) é fotolizado na previtamina D<sub>3</sub> (pré-D<sub>3</sub>). A



temperatura corporal converte a pré-D<sub>3</sub> em vitamina D<sub>3</sub>. A vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> da dieta e vitamina D produzida na pele entram em circulação e, ou são armazenadas nos adipócitos corporais ou entram o fígado e são convertidas em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Para a regulação do metabolismo do cálcio a 25(OH)D é convertida nos rins na 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Esta interage com seu receptor de vitamina D (VDR) no intestino delgado e nos osteoblastos para regular o metabolismo de cálcio e fósforo. A 25(OH)D é metabolizada em vários tecidos e células para a regulação da proliferação e diferenciação celular, bem como induzir a catelecidina D (CD) em macrófagos. A indução de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> no macrófago é controlada pelos

receptores Toll 2/1-like receptors (TLR) e sua interacção com lipopolissacarídeos (LPS). Além disso, as concentrações circulantes de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pode ajudar a aumentar a insulina e a diminuir a produção de renina e a alterar a lipogênese no adipócito. (Adaptado de Michael F. Holick)

O reconhecimento da existência duma 1 $\alpha$ -hidroxilação extra-renal da 25 (OH) D em vários tecidos representou também um grande avanço na nossa compreensão das actividades variadas da vitamina D (Dusso, 2005). A 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> produzida em locais extra-renais actua de forma autócrina e parácrina em funções celulares específicas, como a inibição de proliferação celular, promoção de diferenciação celular e imunorregulação. A regulação da actividade renal ou extra-renal da 25 (OH) D-1 $\alpha$ -hidroxilase é diferente. Enquanto a hidroxilação renal é regulada como vimos acima, pelos níveis de ingestão de cálcio e fosfato, níveis circulantes de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e PTH a hidroxilação extra-renal da 25 (OH) D é determinada por factores locais como citocinas e factores de crescimento que optimizam os níveis de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> para funções celulares específicas. Enquanto que a hidroxilação renal depende muito pouco dos níveis de 25 (OH) D a não ser quando estes são muito baixos, a

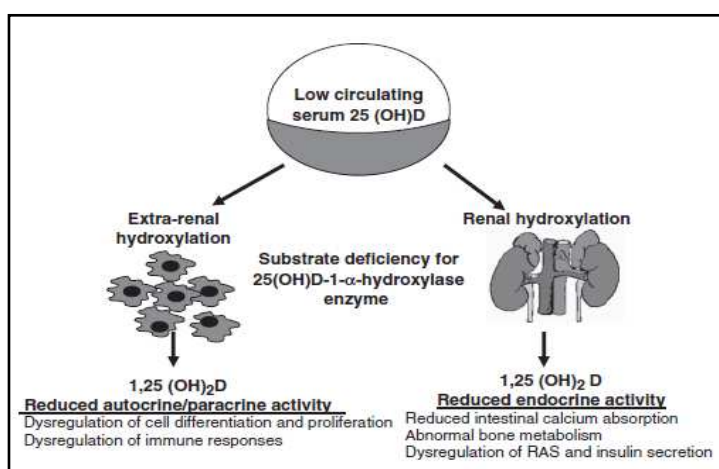
hidroxilação extra-renal depende muito dos níveis de 25 (OH) D para que se produza 1,25 (OH) 2D3 necessária.

Assim, coloca-se a hipótese de que a deficiência crónica de vitamina D leva a baixos níveis circulantes de 1,25 (OH) 2D3 e a aumento do risco não só de doenças ósseas, como não ósseas (Dusso, 2005; Patel & Leventis, 2008). A maioria das acções biológicas desse metabolito é mediada através receptores de vitamina D localizados a nível nuclear e membranar, com efeitos genómicos e não genómicos. Vários polimorfismos do VDR têm sido descritos e associados a várias doenças (Lemos et al, 2008).

**Figura 4 – Hidroxilação renal e extra-renal de 25(OH)D**

A deficiência de vitamina D resulta em níveis diminuídos de 25(OH)D que leva a uma deficiência de substrato para a 25(OH)D-1 $\alpha$  hidroxilase renal e não renal, com conseqüente redução dos níveis de 1,25(OH)2D3. Prevalece a hipótese de que a deficiência crónica de 1,25(OH)2D3, aumenta o risco de doenças crónicas ósseas e não ósseas (RAS- sistema renina – angiotensina )

(Adaptado de Patel & Leventis, 2008)



### **1.1.2.2. Níveis plasmáticos da vitamina D**

Os métodos habitualmente usados para o doseamento de vitamina D são de dois tipos: os ensaios competitivos, que utilizam o esteróide 25(OH)D marcado e uma proteína ligadora de vitamina D (DBP) ou anticorpos específicos e os ensaios que utilizam a cromatografia líquida de alta definição (HPLC) e quantificação por leitura UV ou espectrometria de massas (MS). Os do primeiro tipo são de execução mais simples, passível de processos automáticos e apresentam menor custo. Os segundos têm como vantagens a maior precisão e possibilidade de medir separadamente as duas formas da vitamina (D2 e D3) (Lensmeyer e tal., 2006). Os métodos mais usados actualmente são os ensaios competitivos baseados em anticorpos específicos, enquanto que a leitura UV e a cromatografia líquida de alta definição (HPLC) são realizados apenas em laboratórios de referência (Carter et al., 2004ab).

Os factores de risco para deficiência de vitamina D são o nascimento prematuro e dismaturo, hiperpigmentação cutânea, baixa exposição solar, a obesidade, a má absorção intestinal e a idade avançada (a pele envelhecida produz muito menos vitamina D do que a

de pele em pessoas mais jovens). Os adultos de raça negra podem necessitar de uma exposição solar cerca de cinco a dez vezes superior aos caucasianos para produção dos mesmos níveis de vitamina (Lips, 2001). O raquitismo foi altamente prevalente em torno de 1900 nas grandes cidades. Hoje em dia, na Holanda é observado entre os filhos de imigrantes devido à baixa exposição solar, à pigmentação cutânea e características da dieta. A prevalência de deficiência de vitamina D também é alta em pacientes com história de fratura da anca (Lips, 2001). A prevalência de deficiência de vitamina D é muito maior na Europa do que na Ásia, Austrália ou nos E.U.A. Na Europa a 25 (OH) D está positivamente relacionada com a latitude, ao contrário do que seria esperado (Lips, 2001). Níveis mais elevados de 25 (OH) D foram observados em países escandinavos e níveis mais baixos foram encontrados na Europa do Sul. Isto pode ser devido à exposição solar elevada, uma pele clara e uso de multivitaminas nos países do norte, enquanto que um comportamento de procura de sombra e uma pele mais escura são factos mais comuns nos países mediterrânicos (Lips, 2006). A luz solar é de facto a melhor e mais confiável fonte de vitamina D para o ser humano, no entanto a síntese cutânea de vitamina D está dependente de vários factores como latitude da zona geográfica, a época do ano, hora do dia, área corporal exposta, uso de factor de protecção solar, etnia, idade e obesidade. A deficiência de vitamina D é muito mais comum em pessoas idosas, especialmente nas institucionalizadas, com uma prevalência de até mais de 75% em residentes em lares e acamados (Holick, 1994). A prevalência de insuficiência de vitamina D também é elevada em afro-americanos, em que a pele altamente pigmentada faz com que a luz ultravioleta seja muito menos eficaz (Holick, 1994). A alta prevalência de deficiência de vitamina D tem sido relatada em imigrantes não-ocidentais nos Países Baixos (Grootjans-Geerts, 2001) e dados semelhantes foram obtidos no Médio Oriente (Gannage-Yared, 2000), onde o estilo de vida e factores culturais tem provavelmente um importante papel.

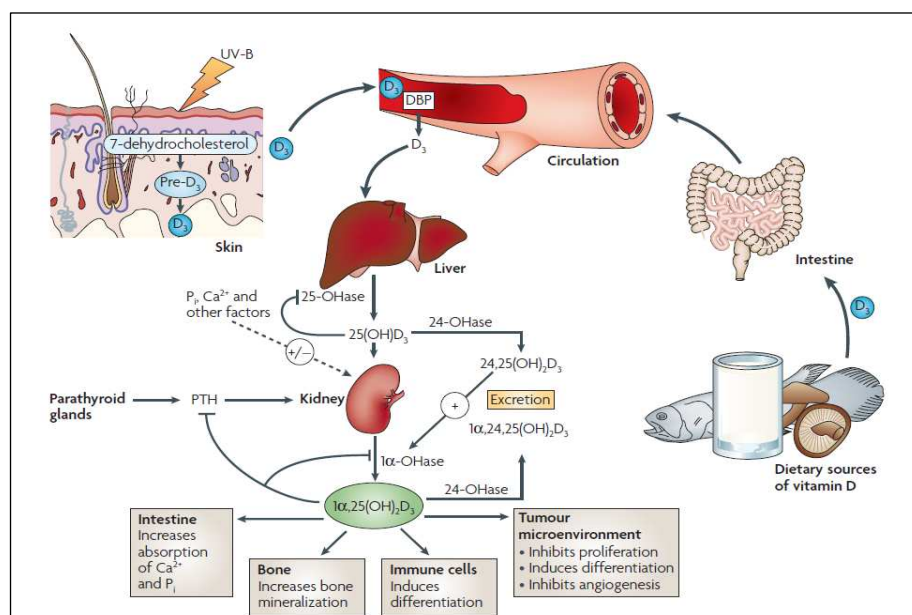
A 25(OH)D sérica é o barómetro para o estado de vitamina D enquanto que a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> não fornece informação sobre o estado da vitamina D e surge frequentemente normal ou aumentada como resultado do hiperparatiroidismo secundário associada à deficiência de vitamina D. Lips (2004), considera que um nível sérico de 25 (OH) D igual ou superior a 20 mcg/L seria apropriado. No entanto, mais recentemente, a maioria dos especialistas concorda que níveis de 25 (OH) D inferiores a 20 mcg/L são considerados como uma deficiência de vitamina D, enquanto que valores de 21-29 mcg/L são insuficientes. O objectivo deve ser o de manter as crianças e adultos com um nível superior a 30 ng/ml para tirar todo o partido e todos os benefícios para a saúde que a vitamina D oferece (Hollis, 2005,2008). Alguns

laboratórios consideram níveis de referência de 20 a 100 mcg/L sendo considerados valores preferenciais os compreendidos entre 30-60 mcg/L e níveis tóxicos acima de 150 mcg/L (Holik, 2007).

Em Portugal a prevalência de valores inadequados de vitamina D não é conhecida. No entanto estudos revelaram que em nenhuma região do Mundo incluindo países europeus, foram atingidos valores médios de vitamina D significativamente superiores a 30 mcg/L, sugerindo a existência de outros factores influenciadores para além da latitude (Burière, 2007). Desta forma, não será de esperar que a população portuguesa seja diferente do encontrado na restante população europeia.

### Figura 5 Metabolismo de vitamina D

A síntese fotoquímica do colecalciferol, ocorre na pele quando o pró-7 dehidrocolesterol é convertido em pré-vitamina D3 como resposta á exposição aos raios ultravioleta B (UV-B). A vitamina D3 obtida a partir da isomerização da pré-vitamina D3 na camada basal da epiderme ou pela absorção intestinal de alimentos enriquecidos e suplementos, liga-se á proteína ligadora de vitamina D (DBP), na



corrente sanguínea e é transportada para o fígado. A vitamina D3 é aí hidroxilada pelas 25-hidroxiases. A 25-hidroxicolecalciferol resultante (25(OH)D<sub>3</sub>) é submetida á acção da 1 $\alpha$ -hidroxilase no rim e vai ser produzido um secosteroide activo ou calcitriol que vai ter efeitos em vários alvos tecidulares ao ligar-se aos VDR. A síntese da 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) é estimulada pela PTH e suprimida por si própria, pelo cálcio e pelo fósforo. O passo limitante no catabolismo é a degradação de 25(OH)D<sub>3</sub> e 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, para 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e 1 $\alpha$ ,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>, respectivamente, o que ocorre através da 24-hidroxição de 25-hidroxi-vitamina D24-hidroxiase (24-OHase), codificada pelo gene CYP24A1. 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e 1 $\alpha$ ,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>. Os principais efeitos da 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> em vários tecidos-alvo são no intestino, o aumento da absorção de cálcio e fósforo, no osso, o aumento da mineralização óssea, induz a diferenciação celular a nível imunológico e diminui a angiogénese e também induz a diferenciação e inibe a proliferação a nível das células cancerígenas (Adaptado de Deeb, 2007).

### **1.1.2.3. Suplementação de vitamina D**

Para os adultos, a ingestão de vitamina D na dose de 5 mcg (200 UI) diariamente é o suficiente para impedir a osteomalácia na ausência de luz solar, mas será necessário uma dose maior para ajudar a prevenir a osteoporose e o hiperparatiroidismo secundário (Vieth, 1999). Outros benefícios da suplementação de vitamina D também estão epidemiologicamente implícitos, como a sua acção no papel preventivo da carcinogénese e auto imunidade. Para a maioria das vitaminas, os aportes alimentares podem oferecer uma referência razoável para o cálculo das necessidades extras. No entanto, para a vitamina D tal não é possível visto que para além da ingestão de peixe, a nossa dieta não fornece um aporte suficiente para evitar as patologias por carência desta vitamina (Vieth, 2004), embora em alguns países existam já algum enriquecimento alimentar com vitamina D.

A exposição solar e a síntese cutânea são assim a base da manutenção de bons níveis séricos da vitamina. No entanto e ironicamente, é grande a carga emocional com que se debatem nos dias actuais, os riscos e os benefícios da exposição solar aos raios UV. Diferentes perspectivas dentro da sociedade em relação ao melanoma e envelhecimento precoce cutâneo levam a que cada vez mais seja debatido a necessidade de fotossíntese cutânea da vitamina D versus a fortificação alimentar e suplementação (Wolpowitz et al, 2006).

Sabe-se que a exposição solar da totalidade da superfície corporal fornece facilmente o equivalente a 250 mcg (10 000 UI) de vitamina D, o que sugere que este será um limite fisiológico e como a vitamina D é potencialmente tóxica a ingestão de mais de 250 mcg (10 000 UI) tem sido evitada. Segundo dados da *The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of USA* a dose tóxica de vitamina D situa-se acima de 2000 UI diárias (Institute of Medicine, 2000). No entanto Hathcock (2008), elaborou um estudo em que o resultado mostrou que não foi observada toxicidade com o uso continuado de vitamina D até 10 000 UI por dia, numa população adulta saudável. Também o uso de doses elevadas de vitamina D (100 000 UI) de 4 em 4 meses se revelou seguro numa população adulta com idade superior a 65 anos (Trivedi, 2003).

**Tabela 4 – Doses de vitamina D**

<b>Unidades métricas</b>	<b>Unidades Internacionais (UI)</b>
1 mcg	40
10 mcg	400
250 mcg	10 000
1,25 mg	50 000
2,5 mg	100 000
7,5 mg	300 000



Duas formas da vitamina D estão disponíveis para corrigir deficiência de vitamina D: a vitamina D3 ou colecalciferol e a vitamina D2 ou ergocalciferol. O conteúdo de cada uma é dado através de unidades internacionais ou no sistema métrico de unidades (Tabela 4). Uns estudos demonstram a equipotência de ambas as formas (Holick, 2008b), outros nem por isso (Houghton & Vieth, 2006; Dawson-Hughes, 2009). Recentes consensos internacionais, nomeadamente da NOF (*National Osteoporosis Foundation-USA*) (NOF, 2008) e de peritos europeus da IOF (*International Osteoporosis Foundation*), sugerem respectivamente a suplementação com 800 a 1000 UI e de pelo menos 700 a 800 UI diárias de vitamina D (IOF, 2008). Autores sugerem que diariamente sejam administradas 800 UI de colecalciferol e cálcio na maioria dos adultos, principalmente naqueles que não têm exposição solar regular. Doses mais elevadas são preconizadas em casos em que a insuficiência vitamínica é notória. Os níveis pretendidos são superiores a 30 mcg/L e devem ser determinados laboratorialmente 3 meses após a reposição e deve haver especial atenção á toma concomitante de outros fármacos com interferência no metabolismo da vitamina D e que possam potenciar a sua toxicidade (Dawson-Hughes, 2009). No entanto ainda não há consenso acerca do nível acima de 30 mcg/L que é adequado homeostasia a todos os níveis de actuação da vitamina D.

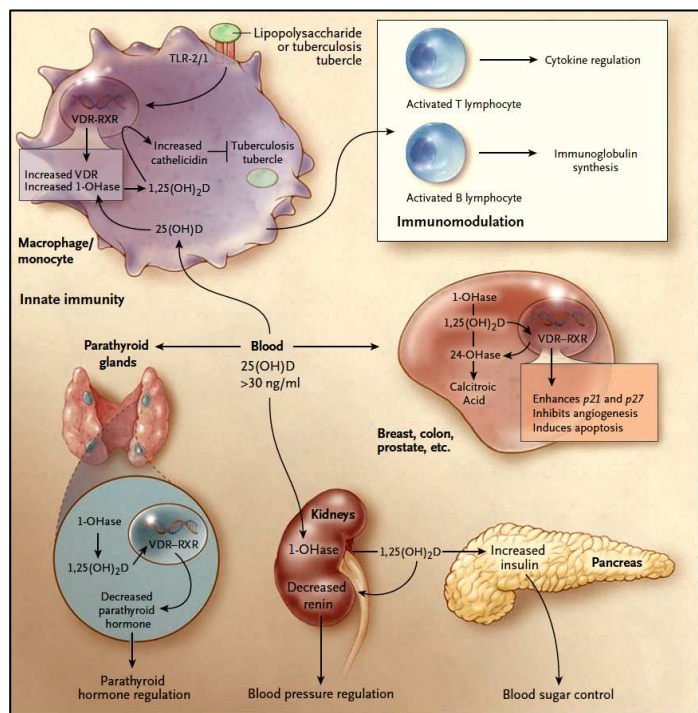
Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde publicou em Abril de 2008, uma circular Informativa aconselhando a suplementação de 700 a 800 UI por dia em pessoas com mais de 65 anos e com risco de osteoporose (DGS, 2008). No entanto estudos também revelam uma boa eficácia da administração semanal de vitamina D numa dose superior ( Patel & Leventis, 2008)

#### **1.1.2.4. Funções da vitamina D (clássicas e não clássicas)**

As funções “clássicas” da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  consistem em estimular a absorção de cálcio e de fosfato no intestino e em mobilizar o cálcio do osso. Além disso, aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais e favorece a maturação dos osteoclastos, bem como estimula a sua actividade. Contudo, nas últimas três décadas foi também atribuído à vitamina D um papel importante em diversas patologias e processos fisiopatológicos, tais como a diabetes, doenças auto-imunes e imunossupressão, doenças neurodegenerativas, inflamação, doença cardiovascular, hipertensão, distintos tipos de cancro (pele, próstata, cólon, mama, sangue), entre outras.

**Figura 6 - Metabolismo da vitamina D (funções não clássicas da vitamina D)**

Quando um macrófago ou monócito é estimulado através do seu receptor toll-like (TLR2/1) por um agente



infeccioso o sinal regula positivamente o VDR e a 25-hidroxi-vitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilase (1-OHase). A 25(OH)D em níveis de 30 ng/ml ou superior fornece substrato adequado para 1-OHase de modo a converter 25(OH)D na forma activa, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . Esta no núcleo aumenta a expressão de catelicidina (um peptídeo capaz de promover a imunidade inata e induzindo a destruição de agentes infecciosos). É também provável que o 1,25(OH) $_2$ D $_3$  produzida pelos monócitos ou macrófagos seja libertada para actuar localmente em linfócitos T activados, que regulam a síntese de citocinas e linfócitos B, que regulam síntese de imunoglobulinas. Quando a 25(OH)D é de aproximadamente

30 ng/mL, o risco de muitas neoplasias comuns é reduzido. Acredita-se que a produção local de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  na mama, cólon, próstata e outros tecidos regule uma variedade de genes que controlam a proliferação, incluindo *p21* e *p27*, bem como os genes que inibem a angiogénese e induza a diferenciação e a apoptose. Assim que a 1,25(OH) $_2$ D $_3$  conclui a tarefa de manter proliferação e diferenciação celular normal, vai induzir a expressão da enzima 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase (24-OHase), que aumenta o catabolismo de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  para o ácido calcitroico, biologicamente inactivo. Deste modo, a 1,25(OH) $_2$ D $_3$  produzida localmente não entra em circulação e não tem qualquer influência sobre o metabolismo do cálcio. As glândulas paratireóides têm atividade de 1-OHase, e a produção local de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  inibe a expressão e a síntese de PTH. A 1,25(OH) $_2$ D $_3$  produzida no rim entra na circulação e pode regular negativamente a produção de renina e no rim e estimular a secreção de insulina em pelas células beta dos ilhéus pancreáticos. (Adaptado de Holick, 2007)

A 1,25(OH) $_2$ D $_3$  é uma hormona hipercalcemiante que actua principalmente a três níveis:

- (1) Intestinal, permitindo a absorção do cálcio alimentar e secundariamente dos fosfatos. Dois locais de acção são reconhecidos: um na bordadura em escova das células intestinais, em que aumenta a síntese do transportador de cálcio, sendo este o principal modo de acção para a absorção intestinal de cálcio; e outro nas células intestinais em que a síntese de uma proteína (calbindina) aumenta e promove o transporte da cálcio contra um gradiente de concentração entre as células intestinais e o plasma facilitando a difusão passiva dos iões fosfato.
- (2) Ósseo: em resposta à hipocalcemia, a vitamina D activa de forma directa, a reabsorção óssea promovendo a diferenciação e activação das células mesenquimatosas e osteoclastos.

(3) Renal: a vitamina D aumenta a reabsorção tubular do cálcio por acção directa sobre o canal epitelial cálcico. O seu efeito estimulante sobre a reabsorção tubular de fosfatos é secundária à inibição da secreção de PTH causada pela hipercalcemia associada à administração vitamina D. Ela acelera também transporte de cálcio e fosfato por um mecanismo dependente da PTH (Dusso, 2008).

Paralelamente ao seu papel estabelecido na homeostase do metabolismo do fosfo-cálcico, a vitamina D tem outras funções fisiológicas, tais como acção imunomoduladora, assim como uma implicação no controlo da diferenciação de muitos tipos de células e inibição da sua proliferação (Etten, 2005).

Finalmente, devemos considerar também a acção do metabolito  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  no crescimento, desenvolvimento e reparação óssea (Tissandíé, 2006). Também a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  produzida no rim ao entrar em circulação actua a nível da produção de renina, diminuindo os níveis da mesma. Também ao nível das células beta do pâncreas aumenta a produção de insulina (Holick, 2007).

### **1.1.3. Vitamina D e artrite reumatóide**

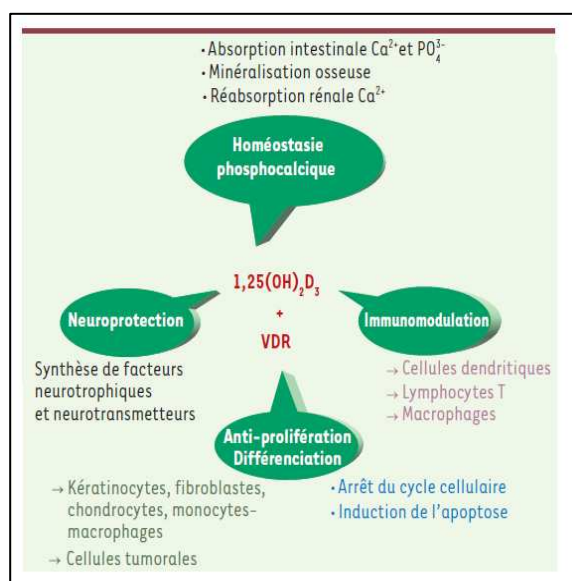
A descoberta do receptor da vitamina D nas células do sistema imunitário e do facto de que as células dendríticas activadas produzem vitamina D, sugerem que essa vitamina pode ter propriedades imunorreguladoras (Fritsche et al, 2003). O VDR (receptor da vitamina D) um membro da grande família de receptores nucleares das hormonas esteróides e foi identificado em células mononucleares, células dendríticas, células apresentadoras de antigénio, e linfócitos T e B activados (Fritsche, 2003; Arnson, 2007). A presença de VDR em órgãos linfóides primários suporta o papel fisiológico da vitamina D no sistema imunitário. Os principais órgãos linfóides (medula óssea e timo) são os centros onde o sistema imunológico se desenvolve e diferencia (Deluca, 2001; Langub, 2000). De facto, tanto factores genéticos como ambientais contribuem para a etiologia das doenças auto-imunes e as T células tem mostrado um papel fundamental na etiologia dessas doenças. As células T quiescentes expressam VDR em baixas concentrações mas estes aumentam em cerca de cinco vezes mais após a sua activação. Os efeitos da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sobre a resposta imunológica antigénio específica adquirida, são caracterizados pela inibição da proliferação de linfócitos T, especialmente do fenotipo de Th1 (Mattner, 2000). O tratamento de células T CD4 com  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  inibe a proliferação de células Th1 e a produção de citocinas. A adição de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  leva à diminuição da secreção de IL-2 e IFN- $\gamma$  pelas células T CD4 e promove a produção de IL-5 e IL-10, que leva a um desvio da resposta de células T para a dominância do

fenotipo Th2 (van Etten, 2005). Foi também demonstrado que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  inibe a expressão da IL-6, um factor importante que estimula as células Th17. Estas, são um componente crítico da reacção auto-imune (Xue, 2002; Stockinger, 2007). Em linfócitos B, a vitamina D também demonstrou conseguir inibir a secreção de anticorpos e produção de auto-anticorpos. *In vitro*, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  inibe a diferenciação de monócitos em células dendríticas e interfere com a actividade estimulante que as células T exercem sobre eles (Griffin, 2000). Demonstrou-se também que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é um dos mais eficientes bloqueadores da diferenciação das células dendríticas e da secreção de IL-12. A vitamina D induz a diferenciação de monócitos, de macrófagos e modula as respostas destes últimos, impedindo-os de libertar citocinas inflamatórias e quimiocinas. Além disso, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pode diminuir a actividade antigénica de macrófagos para linfócitos pela redução da expressão de moléculas MHC-II na superfície da célula.

Em síntese, os efeitos mais evidentes da vitamina D sobre o sistema imunológico parecem estar no controle de auto imunidade induzida pelo fenotipo Th1 (Cutolo, 2007), bem expresso na AR. Os agonistas VDR parecem inibir principalmente a diferenciação de células dendríticas, as células T inflamatórias e pró-patogénicas tais como as células Th1 e Th17 e, em condições adequadas, favorecem um desvio para a via Th2.

A vitamina D é então reconhecida como um importante factor modulador imunológico envolvido em doenças auto-imunes reumáticas.

**Figura 7 - Papeis fisiológicos da vitamina D**



A forma activa da vitamina D, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ligada ao seu receptor nuclear VDR está implicada em diversos processos fisiológicos no organismo. (1) Homeostasia fosfo-cálcica com a absorção intestinal de cálcio e fósforo, a mineralização óssea e a reabsorção renal de cálcio; (2) Neuroprotecção, através da síntese de neurotransmissores e factores neurotróficos; (3) a antiproliferação e diferenciação celular (queratinócitos, fibroblastos, condrócitos, monócitos, macrófagos e células tumorais), com a interrupção do ciclo celular e apoptose; (4) Imunomodulação, actuando nas células dendríticas, linfócitos T e macrófagos. (Adaptado de Tissandié, 2006)

Essas actividades imunomoduladoras e anti-inflamatórias podem ser particularmente eficazes em pacientes com AR e apoiar um papel terapêutico da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nessas doenças (Cutolo, 2009).

Neste contexto, teria todo o interesse conhecer o estado de vitamina D dos doentes com artrite reumatóide (AR) de forma a perceber o interesse deste nutriente na patogénese e actividade desta doença e também, de modo a que se possa tentar correlacionar a evidência do benefício quer da fortificação e enriquecimento alimentar, quer mesmo a suplementação farmacológica com a vitamina D.



## **2. OBJECTIVOS**

São objectivos deste estudo:

- Verificar se há diferença nos níveis séricos de vitamina D entre duas amostras de indivíduos, uma constituída por indivíduos considerados saudáveis (S) e outra com portadores de doença (AR).
- Avaliar se existe relação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a actividade da artrite reumatóide no grupo de doentes.





### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi feito um estudo observacional transversal no período decorrido entre 1 de Dezembro de 2008 e 31 de Maio de 2009.

#### **3.1. Amostras**

Foram seleccionadas duas amostras de indivíduos de ambos os sexos e com idades compreendidas entre os 20 e os 80 anos inscritos em consulta externa. Os critérios de inclusão usados para a amostra de indivíduos com AR foram os seguintes:

- Idade
- Inscrição na consulta de doenças auto-imunes (DAI), do Hospital de Santarém.
- Critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987.
- Evolução de sintomatologia superior ou igual a 6 meses.

Para a amostra de indivíduos considerados como saudáveis (S) foram critérios de inclusão:

- Faixa etária igual aos com AR e também de ambos os sexos.
- Inscrição na consulta hospitalar de medicina interna.
- Ausência de qualquer patologia de foro auto-imune.

Em ambas as amostras foram aceites como critérios de exclusão:

- Síndromes de má absorção intestinal.
- Insuficiência hepática.
- Insuficiência renal.
- Medicação com fármacos em cuja composição existisse vitamina D e/ou cálcio.

Por cada indivíduo com artrite reumatóide que entrava para o estudo foi também seleccionado sempre que possível na mesma semana um indivíduo considerado saudável com o mesmo sexo e idade semelhante. No total desse período foram seleccionados 124 indivíduos, dos quais 61 com artrite reumatóide e 63 dos considerados saudáveis; foram excluídos do estudo oito casos ficando cada amostra com 58 indivíduos.

#### **3.2. Protocolos aplicados nas consultas**

A todos os indivíduos foi aplicado um protocolo, que envolvia um inquérito, avaliação física e pedido de exames laboratoriais. Foram registados os dados de identificação pessoal, profissão,

antecedentes pessoais e familiares, índice de massa corporal (IMC), medicação habitual, quantificação de exposição solar e frequência de ingestão de alimentos ricos em vitamina D. Nos indivíduos com AR eram também determinados o número de anos de evolução da doença, a EVA – Escala Visual Analógica, HAQ – *Health Assessment Questionnaire* e o DAS 28 – *Disease Activity Score*. Em todos os indivíduos foram também determinados vários parâmetros laboratoriais que incluem a vitamina D3 (hidroxicolecalciferol ou 25(OH)D<sub>3</sub>) e paratormona ( PTH) e foi calculada a clearance de creatinina. Os protocolos referidos foram preenchidos em cada consulta pelo médico na presença do doente e do processo clínico hospitalar e os dados de exame objectivo eram também recolhidos nessa mesma consulta. Os exames laboratoriais eram solicitados nesse mesmo dia e colhidos no laboratório do hospital num prazo máximo de um mês. Os protocolos AR e S referidos são apresentados em apêndices.

### **3.3. Critérios diagnósticos ACR 1987**

Os indivíduos da amostra AR foram identificados com base nos Critérios diagnósticos ACR 1987. (Tabela 1)

### **3.4. HAQ – – Health Assessment Questionnaire**

Os indivíduos com AR foram também avaliados pelo questionário HAQ o qual avalia a capacidade do doente desenvolver as actividades diárias comuns a qualquer pessoa e dentro de oito sectores como comer, vestir-se, higienizar-se, erguer-se, deslocar-se, comer, apanhar e segurar objectos. O questionário HAQ usado é apresentado em anexos.

### **3.5. Escala Visual analógica – EVA**

A Escala Visual Analógica consiste numa linha horizontal, ou vertical, com 100 milímetros de comprimento, que tem assinalado numa extremidade a classificação “Sem Dor” e na outra, a classificação “Dor Máxima”. Aos indivíduos com AR foi apresentada uma escala como na Tabela 5 e o doente teria que fazer uma cruz, ou um traço perpendicular à linha, no ponto que representava a intensidade da sua dor. De seguida era medida com uma régua convencional graduada em milímetros a distância do ponto zero ao local assinalado, obtendo-se assim uma classificação numérica e 0 a 100 que era assinalada na folha de registo. Para uma correcta avaliação da intensidade da dor foi utilizada uma linguagem comum entre o profissional de

saúde e o doente, de modo a traduzir uma padronização da escala e a uma compreensão por parte do indivíduo.

**Tabela 5 - Escala Visual Analógica**

<i>Sem dor</i>	<i>Dor moderada</i>	<i>Dor severa</i>
0		100

### **3.6. Disease Activity Score - DAS 28**

O DAS28 foi o instrumento de medida de actividade da AR usado no presente estudo. Utiliza, apenas, 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos, bilateralmente) e utiliza o número de articulações dolorosas sem ponderar a intensidade da dor. Considera-se que seja dolorosa uma articulação que apresente algum grau de desconforto, não necessariamente dor intensa, quando avaliada pela dígito pressão de sua interlinha ou por sua mobilização passiva e tumefacta a articulação que se apresente edemaciada. Após observação do paciente com AR, assinalam-se as articulações dolorosas e tumefactas conforme descrito anteriormente.

**Tabela 6 – Articulações dolorosas e tumefactas – DAS 28**



*(In Fichas de avaliação da AR cedidas pela Wyeth)*

No nosso estudo foi usada a calculadora do Registo Informático de Doenças Auto-imunes (RIDAI), o programa informático de apoio ao Núcleo de Estudo de Doenças Auto-imunes (NEDAI) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna para o cálculo do DAS 28.

### **3.7. Índice de Massa Corporal – IMC**

O índice de massa corporal (IMC) foi determinado pela divisão do peso do indivíduo em Quilogramas (Kg), pelo quadrado a sua altura em metros (m). O resultado foi comparado com uma tabela indicativa do grau de obesidade do indivíduo, baseada na tabela da WHO (*World Health Organization*) de 1998 (*vidé* Anexos – Tabela 23). Os indivíduos estudados no nosso estudo foram pesados no início da consulta numa balança não digital resolução de 100 gramas e medidos em régua de parede com precisão de milímetros. Para determinação do peso em quilogramas, o indivíduo era posicionado de pé sobre a balança com afastamento lateral dos pés e para a determinação da estatura corporal em metros, o sujeito colocava-se em posição erecta junto á parede onde se encontrava a régua, ficando com os braços ao longo do corpo e com o olhar num ponto fixo á sua frente. Com uma máquina de calcular foi determinado o IMC com aplicação da fórmula acima descrita.

### **3.8. Quantificação da exposição solar**

A quantificação da exposição solar foi distribuída em três grupos classificados do seguinte modo:

Tabela 7 – Quantificação da exposição solar

Baixa	Inferior a 8 horas/dia por menos de 1 mês por ano
Moderada	8 horas/dia durante 1 a 4 meses por ano
Elevada	Superior a 8 horas/dia durante mais de 4 meses por ano

Considerou-se exposição solar o facto de o indivíduo andar ao livre com exposição corporal de pelo menos do rosto, couro cabeludo e extremidades distais (pernas e antebraços e mãos).

### **3.9. Quantificação de ingestão de Vitamina D**

No protocolo da consulta os indivíduos foram inquiridos sobre a frequência semanal da ingestão de alimentos ricos em vitamina D. Baseando-nos nas informações nutricionais do *National Institutes of Health* (EUA) sobre as Unidades Internacionais (UI) de Vitamina D fornecidas pelas principais fontes naturais dessa vitamina (Tabela3), elaborámos uma tabela pela qual foram quantificados as porções alimentares ingeridas (Tabela 8). Uma porção foi considerada cerca de 400 UI.

O resultado obtido era registado da seguinte forma:

- Mais de 7 vezes (porções) por semana
- De cinco a sete vezes (porções) por semana
- De três a cinco vezes (porções) por semana
- Menos de três (porções) vezes por semana

**Tabela 8 – Porções de alimentos ricos em vitamina D**

<b>Alimento</b>	<b>Nº de porções</b>
Arenque (aproximadamente 85 g)	≈ 3 ½ porções
Carapau cozinhado (aproximadamente 85 g)	≈ 1 porção
Salmão cozinhado, 100 g	≈ 1 porção
Sarda cozida, 100 g - 345 UI	≈ 1 porção
Sardinha enlatado em óleo (50 g)	≈ ½ porção
Atum enlatado em óleo (85 g)	≈ ½ porção
Enguia cozinhada (cerca de 100 g)	≈ ½ porção
Um ovo inteiro	≈ 1/16 porção
Fígado cozido (cerca de 100 g)	≈ 1/16 porção
Leite magro fortificado com vitamina - 200 ml	≈ ¼ porção
Margarina fortificada com vitamina D – 15 ml	≈ 1/8 porção
Cereais enriquecidos com 10% de DDR para a vitamina D (uma chávena)	≈ 1/8 porção

*Adaptado de National Institutes of Health (EUA, Setembro de 2009)*

### **3.10. Exames laboratoriais**

Foram solicitados exames laboratoriais a todos os indivíduos que integraram o estudo. As colheitas foram realizadas no mês seguinte á consulta e as análises realizadas no laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Santarém. Algumas das análises sanguíneas foram realizadas em laboratórios convencionados com o Hospital de Santarém mas a colheita realizada na nossa instituição hospitalar de acordo com as normas de cada laboratório. O doseamento da Vitamina D, PTH, marcadores imunológicos e anti-CCP, foram então realizados respectivamente nos laboratórios Dr. Joaquim Chaves em Lisboa, do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, do Hospital Curry Cabral e da Faculdade de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina de Lisboa. Os métodos usados e os valores de referência de cada um estão referidos em apêndices.

### **3.10.1. Vitamina D**

O método usado para a determinação da vitamina D no nosso estudo foi a cromatografia líquida de alta definição que é um dos métodos de referência para a determinação de 25(OH)D e de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Carter et al., 2004a,b). Os níveis séricos de vitamina D-25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>) por este método têm como limites da normalidade: 20 a 120 mcg/L nos meses de Verão e 10 a 60 mcg/L nos meses de Inverno. Neste estudo designámos o valor de 30 mcg/L como limite da normalidade. Como meses de Verão considerou-se o tempo decorrido entre 1 de Junho e 30 de Novembro e meses de Inverno como o decorrido entre 1 de Dezembro e 31 de Maio.

### **3.10.2. Clearance de creatinina**

A Fórmula de Cockroft & Gault permite calcular de uma forma aproximada a clearance de creatinina do indivíduo baseando-se na sua idade e peso corporal. É bastante usada para um cálculo da mesma apesar de subestimar a filtração glomerular nos indivíduos obesos e edemaciados e seria mais rigorosa se fosse normalizada para a superfície corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. A idade, peso corporal e creatinina plasmática quantificam-se respectivamente em anos, quilogramas e miligramas por decilitro (mg/dl). O valor considerado como normal para o homem e mulher saudáveis é respectivamente de 120 mililitros/minuto (ml/mn) e de 100 ml/mn, considerando a superfície corporal de 1,73 m<sup>2</sup> (Watnick, 2009) e foram excluídos do nosso estudo todos os que apresentaram valores de clearance de creatinina inferiores ou iguais a 60 ml/mn. Foi usado no nosso estudo a calculadora para profissionais de saúde da National Kidney Foundation, disponível online (Cockroft D, Gault MD, 1976).

**Tabela 9 – Fórmula de Cockroft and Gault**

$$\text{Clearance de creatinina (C}_{cr}\text{)} = \frac{(140 - \text{Idade (anos)}) \times \text{Peso corporal (kg)} \dots}{\text{Creatinina plasmática sérica (mg/dl)} \times 72}$$

(ml/mn)

*(Na mulher o resultado é multiplicado por 0,85 devido á sua menor massa muscular)*

*In Cockroft D, Gault MD, 1976*

### **3.11. Análise estatística**

O programa estatístico usado foi o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) na versão 15.0 (SPSS Inc, Chicago). Na análise estatística descritiva, as variáveis contínuas foram expressas sob a forma de medidas de tendência central e de dispersão (média  $\pm$  desvio padrão) e as variáveis categóricas em frequências e percentagens. Na análise comparativa entre grupos foram usados o teste t de Student, o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e análise de variância ANOVA. O teste de independência do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi usado na análise das variáveis categóricas. Na comparação entre as variáveis contínuas foi usada a Correlação de Pearson, em que o valor de r se baseou na avaliação qualitativa do grau de correlação entre duas variáveis preconizada por Hollyday in Bryman and Cramer (*vidé* Anexos) Consideraram estatisticamente significativos os resultados com  $p < 0,05$ .





#### 4. RESULTADOS

Durante os seis meses em que decorreu o estudo observacional transversal foram avaliados 124 indivíduos dos quais oito foram eliminados por apresentarem alguns dos critérios de exclusão apresentados na elaboração do estudo. Dos excluídos, cinco pertenciam ao grupo de saudáveis e três ao grupo com artrite reumatóide. Do primeiro grupo, 3 tinham insuficiência renal, 1 insuficiência hepática e 1 tomava suplementos de vitamina D. No grupo com AR, 2 apresentavam insuficiência renal e um tomava suplementos com vitamina D.

Foi então, analisada estatisticamente uma amostra total de 116 casos distribuídos pelos dois grupos, em que cada um era constituído por 58 casos (50%). No grupo com AR o tempo médio de diagnóstico de doença (AR) foi de 4,2 anos com um desvio padrão (SD) de 4,37 anos. Quanto ao género verificou-se predominância do sexo feminino nos dois grupos não havendo significância estatística após a aplicação do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ( $p > 0,05$ ).

Tabela 10 - População por grupo e género

Sexo	Artrite reumatóide n=58	Saudáveis n=58
Masculino	5 (8,6%)	7 (12,1%)
Feminino	53 (91,4%)	51(87,9%)
	$\chi^2=0,372$	gl=1 $p > 0,05$

Quanto à variável idade, também se verificou semelhança entre os dois grupos. Os valores obtidos para média  $\pm$  desvio-padrão foram de  $57,62 \pm 13,15$  no grupo com AR e de  $54,24 \pm 14,93$  no grupo controlo. Foi aplicado o teste das diferenças *t de student* e não houve significância estatística ( $p > 0,05$ ).

Tabela 11 – Representação da idade (anos) por grupos

Grupo	n	Média	Desvio padrão	Erro da média	Valor de p
Saudáveis	58	54,24	14,93	1,961	0,198
A. Reumatóide	58	57,62	13,15	1,727	0,199
					$p > 0,05$

As médias da determinação do IMC nos dois grupos estão descritas na Tabela 12. Verificou-se que o IMC para o grupo AR e S tinha respectivamente uma média de  $27,12 \pm 4,64$  e de  $27,50 \pm 4,77$ , classificando-se os dois grupos com o grau de pré-obesidade pelos critérios de WHO (Tabela 23 - Anexos). Não se verificou significância estatística após a aplicação do teste *t de student* ( $p > 0,05$ ).

Tabela 12 – Representação do IMC (kg/m<sup>2</sup>) nos dois grupos

Grupo	n	Média	Desvio padrão	Erro da média	Valor de p
Saudáveis	58	27,50	4,77	0,627	0,661
A. Reumatóide	58	27,12	4,64	0,609	0,661

$p > 0,05$

Na distribuição dos casos pelos antecedentes pessoais (Tabela 13), verificou-se que nos dois grupos o item mais numeroso é o que refere a “Outros antecedentes” (62,1% para S e 79,3% para AR), especificados como hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e insuficiência cardíaca (IC), seguidos do item “Nenhum antecedente” (24,1% para AR e 8,6% para S).

Tabela 13 – Distribuição de antecedentes pessoais nos dois grupos

Antecedentes Pessoais	Grupo	
	Saudáveis (n=58)	Artrite reumatóide (n=58)
Outras DAI	0 (0,0%)	1 (1,7%)
DM tipo 2	8 (13,8%)	6 (10,3%)
Outros (HTA, Dislipidemia, IC)	36 (62,1%)	46 (79,3%)
Nenhum antecedente	14 (24,1%)	5 (8,6%)
	58 (100,0%)	58 (100,0%)

$\chi^2=6,768$

gl=1

$p > 0,05$

A diabetes mellitus tipo 2 constitui 13,8% (8 casos) dos saudáveis e 10,3% (6 casos) do grupo com artrite reumatóide. Verificou-se no grupo AR e S, 5 casos (8,6%) e 14 casos (24,1%) respectivamente, a inexistência de antecedentes patológicos para além da artrite no caso do grupo AR. Um caso (1,7%) no grupo AR tinha outra DAI para além da artrite reumatóide e tratava-se de uma crioglobulinemia. Aplicado o teste do qui-quadrado a significância foi de 0,08 ( $p > 0,05$ ).

Tabela 14 -Distribuição de antecedentes familiares nos dois grupos

Antecedentes Familiares	Grupo	
	Saudáveis(n=58)	Artrite reumatóide (n=58)
AR	1 (1,7%)	18 (31,0%)
DM tipo 2	5 (8,6%)	6 (10,3%)
I Renal	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Outras (HTA, Dislipidemia, IC)	30 (51,7%)	9 (15,5%)
Desconhecidos	21 (36,2%)	25 (43,1%)

$\chi^2=27,96$

gl=4

$p < 0,001$

Na tabela 14 estão representados os antecedentes familiares dos dois grupos estudados e verificou-se que entre os indivíduos do grupo AR se verificava uma franca predominância de AR entre os seus familiares com 18 casos (31% do grupo), enquanto que no grupo S predominavam os “Outros antecedentes” com 30 casos (51,7% do grupo). Verificou-se significância estatística com  $p < 0,001$ , após a análise comparativa entre os dois grupos com o teste do qui-quadrado.

Os vários parâmetros laboratoriais determinados no nosso estudo (Tabela 15) foram analisados e apresentados em média de e desvio padrão e uma vez feita a análise das diferenças entre grupos com a aplicação do teste *t de student*, foi encontrada significância estatística ( $p < 0,05$ ) sómente nas seguintes variáveis: hemoglobina, plaquetas, velocidade de sedimentação, PCR, proteínas totais e albumina (Tabela 15). A 25(OH)D avaliada em todos os indivíduos não mostra significância estatística entre os dois grupos sendo a média do seu doseamento para a AR e para os saudáveis de respectivamente,  $30,29 \pm 13,00$  e  $31,60 \pm 13,50$ . Também a PTH, cálcio e fósforo não apresentaram diferenças com significância estatística entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 15 - Análise comparativa de valores laboratoriais nos dois grupos**

	<b>A. Reumatóide</b>	<b>Saudáveis</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n=58</b>	<b>n=58</b>	
Vitamina D (mcg/L)	30,29±13,00	31,60±13,50	>0,05
PTH (pcg/ml)	58,69±20,08	55,69±18,29	>0,05
Hgb (gr/dl)	12,85±1,36	13,44±1,33	<0,05
Leucócitos	6,58±1,79	6,36±1,75	>0,05
Plaquetas	250,34±70,53	226,38±59,15	<0,05
VS (mm)	30,1±20,7	17,83±12,24	<0,05
PCR (mg/dl)	1,0±1,6	0,33±0,45	<0,05
Glicose (mg/dl)	100,35±27,3	106,5±30,91	>0,05
Proteínas totais (gr/dl)	7,02±0,41	7,2±0,32	<0,05
Albumina (gr/dl)	3,80±0,30	4,02±0,26	<0,05
Clearance creatinina (ml/mn)	90,74±24,63	93,99±25,20	>0,05
Cálcio (mEq/l)	9,50±0,36	9,48±0,30	>0,05
Fósforo (mEq/l)	3,39±0,56	3,56±0,42	>0,05

*Valores expressos em média ±desvio padrão*

Os dois grupos foram avaliados em relação á intensidade de exposição solar. Na Tabela 16 estão descritas as frequências e percentagens. Verifica-se que para os dois grupos a intensidade de exposição solar considerada elevada tem frequências baixas, (1,7% para AR e 3,4% para S). Aplicado o teste do  $\chi^2$ , não se verificou significância ( $p > 0,05$ ) entre os grupos, estando os dois grupos submetidos a idêntica intensidade de exposição solar.

**Tabela 16 – Distribuição da exposição solar pelos dois grupos**

Grupo	Exposição Solar		
	Baixa	Moderada	Elevada
Artrite reumatóide	41 (70,7%)	16 (27,6%)	1 (1,7%)
Saudáveis	40 (69,0%)	16 (27,6%)	2 (3,4%)
$\chi^2=0,346$		gl=2	$p > 0,05$

Na distribuição da frequência de ingestão de alimentos ricos em vitamina D, verificou-se que para os dois grupos a maior frequência dessa ingestão se situou na faixa de “Ingestão inferior a 3 vezes por semana” (Tabela 17). O teste do  $\chi^2$  não revelou diferença estatística significativa entre os dois grupos estatística ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 17 – Distribuição da frequência da ingestão alimentar nos dois grupos**

Grupo	Ingestão de alimentos ricos em Vit.D			
	>7x sem	5-7x sem	3-5x sem	<3 x sem
Artrite reumatóide	1 (1,7%)	3 (5,2%)	13 (22,4%)	41 (70,7%)
Saudáveis	0 (0,0%)	1 (1,7%)	22 (37,9%)	35 (60,3%)
$\chi^2=4,788$		gl=3	$p > 0,05$	

Verificaram-se diferenças significativas entre os dois grupos na toma de medicação habitual ( $p < 0,05$ ). Os corticóides, os DMARD's e/ou fármacos biológicos eram tomados exclusivamente por indivíduos com AR em 32 casos (27,6%) e 8 casos (6,9%), respectivamente. No grupo de casos controlo, 21 casos (18,1% do total) não fazem qualquer medicação. Entre os indivíduos que tomavam outra medicação, como anti-hipertensores, antilipémicos, antidiabéticos orais (ADO) e anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), encontrámos 18 indivíduos (15,6%) no grupo com AR e 36 (31%) no grupo controlo.

Tabela 18 – Medicação nos dois grupos

Grupo	Medicação				
	Antiepilépticos	Corticóides	DMARD's e biológicos	Outros*	Nenhum
AR	0(0,0%)	32(27,6%)	8 (6,9%)	18(15,6%)	0 (0,0%)
Saudáveis	1(0,9%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	36(31%)	21(18,1%)
<b>Total</b>	<b>1(0,9)</b>	<b>32(27,6%)</b>	<b>8 (6,9%)</b>	<b>54(46,6%)</b>	<b>21(18,1%)</b>

$X^2=68,0$   $gl=4$   $p<0,05$

\* (anti-hipertensores, antilipémicos, AINE's e antidiabéticos orais)

De modo a compreender melhor os dados relativos á nossa amostra populacional foi aplicada uma variância ANOVA de modo a estabelecer a significância estatística entre exposição solar, alimentação, medicação e os doseamentos de 25(OH)D. (Tabelas 19, 20 e 21). Constatou-se que o doseamento de vitamina D nos dois grupos obteve uma média superior entre os indivíduos com uma exposição solar elevada sendo de  $29,09 \pm 11,46$ , enquanto que nos casos com moderada e baixa exposição solar a média do doseamento de vitamina D foi respectivamente de  $33,81 \pm 14,96$  e de  $29,09 \pm 11,46$  e a significância estatística de 0,007 ( $p < 0,05$ ).

Tabela 19-Doseamento de vitamina D e níveis de exposição solar

Exposição Solar	N	Media	D. padrão
Baixa – 8 horas por dia <1 mês por ano	81	29,09	11,46
Moderada – 8 horas dia 1-4 meses ano	32	33,81	14,96
Elevado 8 horas dia > 4 meses ano	3	50,67	21,46
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>30,95</b>	<b>13,21</b>

$F=5,258$   $gl=2$   $p=0,007$

Também o doseamento de vitamina D apresentou médias tanto mais elevadas quanto a maior ingestão de alimentos ricos no micronutriente referido, verificando-se significância estatística de 0,021 ( $p < 0,05$ ).

Tabela 20 - Doseamento da vitamina D e alimentação

Alimentos	n	Media	Desvio padrão
Alimentos com Vitamina D – 7 x semana	1	36,00	-
Alimentos com Vitamina D → 5 <7 x semana	4	33,25	6,29
Alimentos com Vitamina D → 3 <5 x semana	35	36,43	14,50
Alimentos com Vitamina D -- <3 x semana	76	28,24	12,19
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>30,95</b>	<b>13,21</b>

$F=3,357$   $gl=3$   $p=0,021$

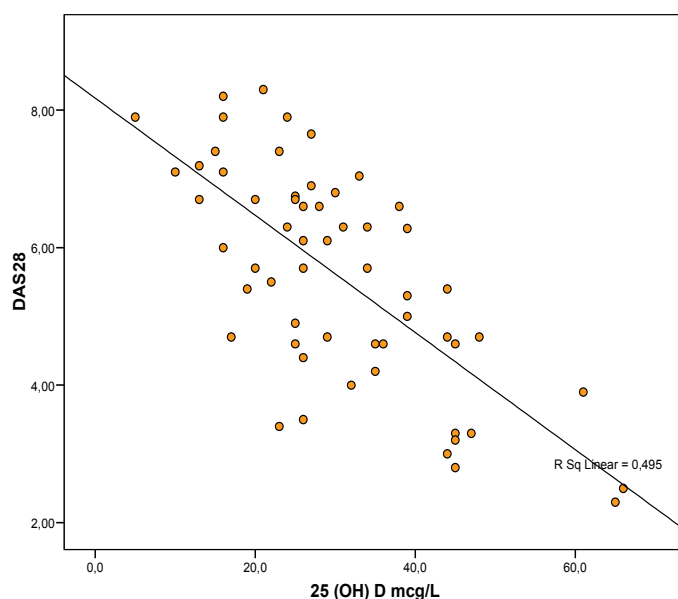
No entanto, em relação á média do doseamento dos níveis séricos de vitamina D na totalidade de indivíduos no que respeita á ingestão medicamentosa, a análise de variância (ANOVA) inter-grupos não revelou significância estatística ( $p>0,05$ ). O único indivíduo medicado com anti-epiléptico pertencia ao grupo S tem doseamento de vitamina D de 26,0 mcg/L e os indivíduos medicados com corticóides e DMARD's, todos com AR têm respectivamente média de  $31,50 \pm 13,51$  e de  $33,63 \pm 9,41$  mcg/L.

**Tabela 21 - Doseamento de vitamina D e medicação**

Medicação	n	Media	Desv. típ.
Antiepilépticos	1	26,00	-
Corticóides	32	31,50	13,51
DMARD's e/ou Biológicos ou outros para a AR	8	33,63	9,41
Outro (antilipémicos, antihipertensor, AINE's, ADO)	54	31,41	13,58
Nenhum	21	28,14	13,71
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>30,95</b>	<b>13,21</b>
<b>F=0,376</b>		<b>gl=4</b>	<b>p=0,826</b>

No âmbito do segundo objectivo a que se propõe este estudo foi realizada uma correlação entre o doseamento da vitamina D (25(OH)D) sérica e cada um dos índices de actividade da artrite reumatóide (DAS 28, HAQ e EVA) no grupo de doentes (AR). Foi aplicada uma correlação linear de Pearson e elaborados gráficos de dispersão para mostrar a interacção entre as duas variáveis independentes.

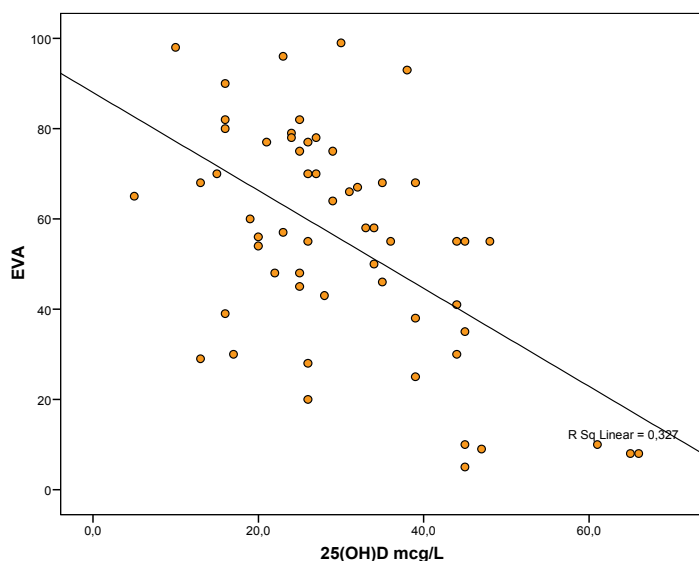
**Gráfico 1 - Correlação entre os valores de vitamina D e o DAS 28**



(R Sq = - 0,495; r = - 0,704;  $p<0,01$ )

No caso do DAS 28 obteve-se uma correlação linear negativa com valor de significância fortemente positivo, em que o R Sq Linear negativo de - 0,495, ou seja tem um r de - 0,704 que se considera fortemente significativo (Anexos). Os valores de DAS 28 são tanto mais elevados quanto mais baixos são os níveis séricos de vitamina D.

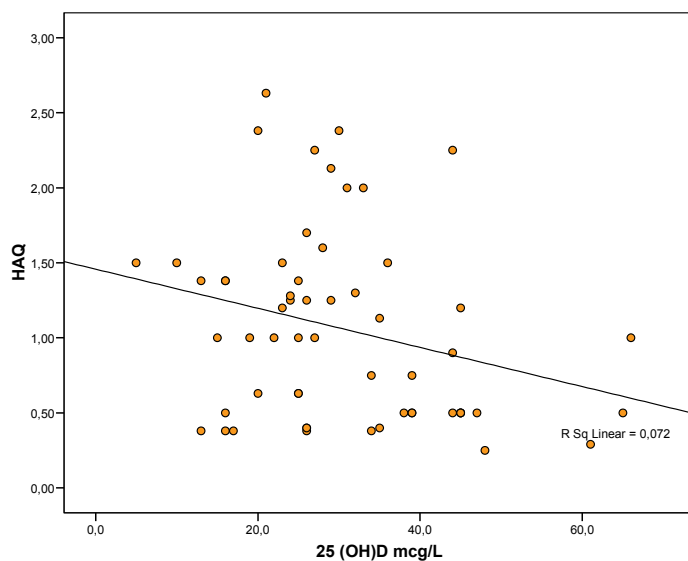
**Gráfico 2 - Correlação entre os valores de vitamina D e a EVA**



(R Sq = -0,327; r = - 0,571; p <0,01)

A correlação da EVA com os níveis de vitamina D (Gráfico 2), por sua vez apresentou um R Sq de negativo de - 0,327 e um r de - 0,571 ou seja moderadamente significativa (Anexos).

**Gráfico 3 - Correlação entre os valores de vitamina D e a HAQ**



(R Sq= - 0,072; r= - 0,268; p<0,05)

Para o índice HAQ, a correlação com a vitamina D é muito fraca ( $r = -0,268$ ), verificando-se uma grande dispersão de valores (Gráfico 3)

Para a avaliação qualitativa da correlação quanto á sua intensidade foi usado o critério apresentado na tabela 24 em Anexos.

No grupo com artrite reumatóide a média de valores de DAS 28 foi bastante elevada como parâmetro de actividade de doença.

**Tabela 22 – Valores médios de indicadores de actividade de doença (AR)**

	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
EVA	Artrite reumatóide	58	55,14	24,69
HAQ	Artrite reumatóide	58	1,06	,63
<b>DAS28</b>	Artrite reumatóide	58	5,59	1,57



## **5. DISCUSSÃO**

Embora a nossa amostra não seja razoavelmente grande para um estudo significativo no âmbito proposto, podemos no entanto fazer uma discussão dentro do possível para as variáveis apresentadas no estudo.

*O nosso primeiro objectivo foi avaliar a diferença entre os dois grupos em relação aos níveis séricos de 25(OH)D*, tendo em conta os vários estudos já realizados por vários autores e que referem o interesse deste marcador nas doenças auto-imunes, como é o caso da AR.

Nos 116 doentes avaliados no estudo não se verificaram diferenças significativas em relação às médias dos níveis de vitamina D ( $p > 0,05$ ) pelo teste do *t* de student entre os dois grupos (AR e S), com 58 indivíduos cada. As médias dos níveis séricos de 25(OH)D foram semelhantes para os grupos S e AR e foram respectivamente,  $31,6 \pm 13,5$  e  $30,29 \pm 13,0$  mcg/L.

O método usado para a determinação da vitamina D no nosso estudo foi a cromatografia líquida de alta definição (HPLC) que é um dos métodos de referência para a determinação de 25(OH)D e de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Carter et al., 2004a,b) não devendo ser atribuíveis ao método qualquer interferência nos resultados.

Os níveis séricos de vitamina D pouco dependem da ingestão de alimentos ricos na mesma, mas principalmente da sua síntese cutânea, sendo vários os factores que podem influenciar os mesmos.

A ingestão de alimentos ricos em vitamina D encontrada foi considerada baixa nos dois grupos estudados. A maior frequência de ingestão de alimentos ricos em vitamina D encontrada foi inferior a 3 vezes por semana, em percentagens de 60,3% e 70,7%, para o grupo S e AR, respectivamente. Aplicado o teste estatístico do qui-quadrado não se verificaram diferenças de hábitos alimentares entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ) no que respeita a alimentos ricos em vitamina D. Apesar de para a maioria das vitaminas, a ingestão alimentar fornecer o aporte necessário para as necessidades diárias, com a vitamina D tal não se verifica uma vez que com excepção de alguns peixes (Tabela 3), a nossa dieta pouco mais fornece do que o suficiente para prevenir a osteomalácia e o raquitismo (Blumberg, 1963; Vieth, 2004). No entanto o nosso trabalho encontra uma relação fortemente positiva (ANOVA) entre os níveis de 25(OH)D e a ingestão alimentar rica em vitamina D nos dois grupos ( $p = 0,021$ ). Poderemos dizer que se a disponibilidade nessa vitamina fosse maior a nível alimentar e esses

alimentos ingeridos em maior quantidade talvez a contribuição da alimentação pudesse ser mais aceitável na ausência da sua síntese a nível cutâneo. Porém actualmente, em países em que a suplementação e fortificação alimentar em vitamina D é pobre ou inexistente, os níveis vitamínicos dependem essencialmente da síntese cutânea que poderá estar comprometida se vários factores não lhe forem favoráveis como é o caso da latitude (Chapuy, 1997).

A síntese cutânea de vitamina D está dependente do nível de exposição solar e sendo assim está inerente a vários factores, como latitude da zona geográfica, estação do ano, hora do dia, extensão da superfície corporal, espessura e pigmentação da pele exposta, duração da exposição, uso de protectores solares, idade e obesidade (Norman, 1998; Lips, 2001). Os valores séricos de 25(OH)D encontrados no nosso estudo são semelhantes a outros encontrados em estudos Europeus e corresponde ao valor limite da normalidade estipulado por nós baseados na bibliografia existente. No entanto como a latitude do nosso país é de cerca de 40° N (40 graus a Norte), seria de esperar que os indivíduos saudáveis da nossa amostra tivessem valores um pouco mais elevados em relação á Europa do Norte cuja latitude ronda os 50° a 60° N (Scharla, 1998), e também um pouco mais elevados do que os encontrados. Mas, em relação a diferenças de latitude, vários estudos revelam que paradoxalmente ao esperado, a 25(OH)D foi encontrada em níveis mais elevados no Norte do que no Sul da Europa, nos quais se insere Portugal (van de Wielen, 1995; Scharla, 1998). Esse facto pode ser devido à exposição solar mais elevada, uma pele clara e uso de multivitaminas nos países da Europa do Norte, enquanto que um comportamento de procura de sombra e uma pele mais escura são factores mais comuns nos países mediterrânicos (Lips, 2006).

O nosso estudo decorreu de Outubro a Maio e sabe-se que os níveis de 25(OH)D são mínimos em Janeiro aumentando até Julho em que atinge o pico (Bischof, 2006). Sabe-se que só um indivíduo do grupo S é de etnia africana e todos os outros no estudo são caucasianos. Não foi determinado o fototipo cutâneo dos indivíduos dentro dos caucasianos, nem foram inquiridos os hábitos de uso de protector solar. De facto, talvez esses dois factores pudessem ter diversificado um pouco os resultados, mas sem os modificar visto que a frequência de hábitos de exposição solar foi considerada baixa (Tabelas 7 e 16) nos dois grupos (70,7% do grupo AR e 69% do grupo S), sem diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ). A intensidade de exposição solar relacionada com as médias dos níveis de vitamina D para a totalidade de indivíduos estudados (ANOVA) foi francamente significativa ( $p = 0,07$ ), corroborando o

resultados doutros estudos no que se refere á importância da exposição solar na manutenção de níveis adequados de vitamina D.

Em relação a outras variáveis como a idade, género, IMC e antecedentes pessoais também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p < 0,05$ ) à excepção de num dos grupos (AR), todos os indivíduos terem uma doença auto-imune.

A média de idade da população estudada é de  $54,24 \pm 14,93$  anos para grupo S e de  $57,62 \pm 13,15$  anos para grupo AR ( $p > 0,05$ ) e favorece os resultados apresentados em relação aos níveis de vitamina D. Essas idades situam-se ainda abaixo da idade da longevidade média na nossa população mas certamente haverá já uma certa diminuição de síntese cutânea de vitamina D uma vez que alguns estudos revelam que esta aos 70 anos é somente cerca de 25% da do jovem adulto (Lips, 2001).

Em relação ao género, o sexo feminino predomina sendo de 53 casos (91,7%) para AR e de 50 casos (87,9%) para o grupo S.

No que respeita ao IMC, os nossos resultados revelaram que ambos os grupos se situam na faixa de pré-obesidade pela definição da WHO (Tabela 23 em Anexos), em que o IMC tem como média de  $27,12 \pm 4,64$  kg/m<sup>2</sup> para AR e de  $27,50 \pm 4,78$  kg/m<sup>2</sup> para o grupo S. Não se encontrou correlação, nem significância estatística entre o IMC e os níveis de vitamina D ( $r = 0,03$  e  $p > 0,05$ ). No entanto um estudo realizado na população austríaca por Bischof et al (2006) concluiu que o IMC teria uma associação inversamente proporcional aos valores de 25(OH)D e seria um bom indicador preditivo do estado nutricional da vitamina D, apesar de não estar claramente explicado porque são esses níveis mais baixos em obesos. Uma vez que é a luz solar (UV-B) o factor mais importante para a síntese de vitamina D e manutenção dos seus níveis, seria razoável admitir que os valores verificados em obesos se devessem a menor prática de actividades ao ar livre ou a hábitos de vestuário (Snidjer et al, 2005). Por outro lado para Wortsman et al (2000) a deficiência de vitamina D associada à obesidade é provavelmente devido à diminuição da biodisponibilidade de vitamina D<sub>3</sub> pela sua deposição no compartimento subcutâneo de gordura corporal. Isto suporta a ideia de que a vitamina D endógena produzida é armazenada no tecido gordo subcutâneo, podendo assim a gordura corporal contribuir para baixos níveis circulantes de 25(OH)D (Wortsman, 2000; Kendra, 2009). Mais recentemente vários estudos voltam a reforçar essa ideia relatando uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D e a obesidade (Aasheim et al, 2008; Kremer et

al, 2008; McGill et al, 2008). No nosso estudo todos os indivíduos se situam na mesma faixa de IMC, e na relação com níveis séricos de 25(OH)D, com grande dispersão de valores ( $r = 0,03$  e  $p > 0,05$ ); mas é também uma amostra pouco significativa para verificar a correlação entre IMC e vitamina D observada nos estudos de outros autores. Não sabemos qual a distribuição de gordura corporal dos nossos casos, o que talvez se tornasse útil uma vez que a vitamina D se distribui mais nos tecidos adiposos subcutâneos (Kendra, 2009), e com tais dados pudéssemos inferir acerca da totalidade e da biodisponibilidade da vitamina D.

Nos dois grupos, para além da artrite reumatóide inerente ao grupo AR (58 indivíduos) verificou-se que os antecedentes pessoais mais frequentes estavam divididos pelo item “Outros” em primeiro lugar com 26 casos (62,1%) do grupo S e 46 casos (79,3%) do grupo AR. Os antecedentes em “Outros” especificam-se como hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca (IC) e dislipidémia. Nenhuma patologia tiroideia, doença das paratiroides ou doenças granulomatosas conhecidas foram encontradas entre os antecedentes pessoais. O item “Nenhum antecedente” e a diabetes mellitus tipo 2 seguem-se em segundo lugar. A diabetes mellitus tipo 2, tem no grupo S oito casos (13,8%), e no grupo AR seis casos (10,3%). Também entre os dois grupos no que respeita a antecedentes pessoais não se verificam diferenças estatísticas aplicando o qui-quadrado ( $p > 0,05$ ). Contudo, o grupo S considerado saudável, não o é de facto, uma vez que se encontraram antecedentes pessoais patológicos: 8 diabéticos (13,8%) e 36 casos (62,1%) com as patologias designadas por “Outros”.

Todas as patologias referidas nos antecedentes pessoais têm relação com o sistema endócrino da vitamina D (Grant, 2006; Maki, 2009). Existem razoáveis provas de que a vitamina D reduz o risco de várias patologias incluindo doenças auto-imunes como a esclerose múltipla e a diabetes mellitus tipo 1 e também para outras como a artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e acidente vascular cerebral (Holick, 2004; Dusso et al., 2005; Grant, 2005; Zittermann et al., 2005; Cantorna 2006, Cutolo et al., 2007; Holick, 2008;). De referir que se bem que a relação entre a vitamina D e a diabetes mellitus tipo 1 tem vindo a ser extensamente documentada, a relação com a DM tipo 2 também não é excluída. Pelo contrário vários investigadores a têm vindo a estudar e a documentar esse pressuposto, cada vez com maior aceitabilidade e credibilidade (Zeitz et al., 2003; Scragg et al., 2004; Grant, et

al 2005; Mathieu et al., 2005; 2005; Palomer et al., 2007; Liu et al., 2008; Tai et al., 2008). Existem evidências sólidas em modelos animais e humanos de que o défice de vitamina D é prejudicial para a célula beta do pâncreas e conduz a intolerância à glicose oral e à diabetes mellitus tipo 2 (Mathieu et al., 2005). Se a vitamina D altera o metabolismo da insulina, então vários mecanismos podem ser responsáveis (Grant, 2005). Existe evidência de que a vitamina D estimula a secreção pancreática de insulina directamente, exercendo acção sobre os VDR localizados nas células beta dos ilhéus do pâncreas (Zeitz et al., 2003; Scragg et al., 2004; Grant, 2005). Dois estudos recentes também encontraram que o nível de calcidiol está inversamente correlacionado com a concentração plasmática de glicose e directamente associado ao aumento da sensibilidade insulínica em indivíduos saudáveis (Chiu et al., 2004; Dusso et al., 2005; Need et al., 2005). Diversos trabalhos demonstram uma ligação entre alguns polimorfismos de VDR e a intolerância á glicose oral e diabetes mellitus tipo 2, apesar de que existem diferenças de uma população para outra (Oh et al., 2002; Ortlepp et al., 2003).

A pressão arterial também é uma das patologias que parece ser afectada pela vitamina D, apesar de estudos controversos (Pfeifer et al., 2001, Forman et al., 2005). A vitamina D tem um efeito regulador negativo no sistema renina-angiotensina e é sugerido uma relação inversa entre os seus níveis e o risco de doença cardiovascular, pelo seu efeito a nível do controlo da hipertensão arterial (Ortlepp et al., 2001; Holick, 2003, 2007; Dusso et al., 2005). A vitamina D também tem propriedades antiproliferativas, antiangiogénicas e antioxidantes e poderá proteger de doenças crónicas degenerativas como a doença cardiovascular (Lin, 2004; Reis et al., 2005).

No nosso estudo, o item “Outros” inclui indivíduos com dislipidémia mas esta não está caracterizada. No âmbito de um estudo que Rejnmark et al. (2010) levaram a cabo para esclarecer o efeito das estatinas no estado da vitamina D, conclui-se que os dados do estudo não suportavam o efeito farmacológico das estatinas sobre a vitamina D, mas sugeriam que essa podia influenciar o perfil lipídico do plasma e, portanto ser importante para patologia de foro cardiovascular. Ambos os grupos (AR e S) têm níveis séricos de 25(OH)D semelhantes e antecedentes pessoais que englobam as patologias acima referidas. Algumas destas com uma relação estrita com o metabolismo da vitamina D. É curioso que Doran (2007), refere que a inflamação sistémica crónica também tem sido associada à aterosclerose prematura, à insulinoresistência e à diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com AR. Nos indivíduos do

grupo AR do nosso estudo verifica-se a concomitância de AR com outras patologias, como a diabetes mellitus tipo 2, com seis casos (10,3% do grupo) e “Outros” com 46 casos (79,3% do grupo). Também a medicação dos doentes com AR inclui com frequência glucocorticóides que contribuem também para a insulino-resistência (Dessein et al., 2004).

Em relação á medicação no nosso estudo, verificaram-se diferenças significativas entre os indivíduos de cada grupo ( $p < 0,05$ ). No grupo S, 36 indivíduos (31% do grupo) estavam medicados com “Outros” (anti-hipertensores, antilipémicos, antidiabéticos orais e AINE’s) e só 1 caso tomava anti-epililético que como sabemos pode actuar como indutor da actividade hepática e diminuir o nível de vitamina D (Gough et al., 1986). Quanto aos do grupo AR, 18 casos (15,6% do grupo) estava medicado com “Outros”, nenhum tomava anti-epiléticos e 32 casos (27,6%) tomavam corticóides. Os medicados com DMARD’s e fármacos biológicos eram 8 ou 6,9% do grupo, em que 2 estavam medicados com etanercept e metotrexato e seis só com metotrexato. Embora não tivéssemos encontrado na bibliografia referência a interacção destes fármacos no metabolismo da vitamina D, esta não se pode ser excluída. Provavelmente se venham e justificar estudos farmacocinéticos para esclarecimento deste facto

Os corticóides prescritos na AR podem reduzir a absorção de cálcio (Buckley et al., 1996; Luckert et al., 1999; de Sevaux et al., 2002) e prejudicar o metabolismo da vitamina D, contribuindo para uma perda de massa óssea e desenvolvimento de osteoporose (Luckert et al., 1999; de Sevaux et al., 2002). Outros fármacos como o orlistat, colestiramina podem diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis como a vitamina D (Compston et al., 1978; McDuffie et al., 2002), no entanto nenhum dos nossos doentes estava medicado com os mesmos.

Igualmente os anticonvulsivantes podem levar a redução dos níveis da vitamina D, mas por aumento do metabolismo hepático (Gough et al., 1986). Porém outros podem levar a um aumento de níveis de vitamina D, tais como diuréticos tiazídicos, antiácidos e estrogéneos (Hawkins et al., 2007), não havendo a referência a ingestão destes por nenhum dos indivíduos estudados.

Alguns dos nossos casos estavam medicados com estatinas. Vários estudos se debruçam acerca dos efeitos das estatinas no metabolismo da vitamina D e com resultados em que essas podem aumentar os níveis de vitamina D apesar de serem HMG CoA redutase inibidores (Dobs et al, 1991; Aloia et al., 2007; Clemens, 2009; Grimes, 2009), outros nem por isso

comprovam esse pressuposto (Rejnmark et al, 2010). Não estão especificados qual o tipo de fármacos para a dislipidemia com que os nossos doentes estavam medicados.

Também não estão especificados no nosso estudo quais os grupos de anti-hipertensores, anti-diabéticos orais e anti-inflamatórios, com que os nossos doentes estão medicados. No entanto, para Thomas Jefferson University (2006), antidiabéticos orais como os inibidores PPAR's – glitazonas, podem actuar nos VDR elevando os níveis séricos de vitamina D e outros agentes como AINE's e inibidores COX2 tem efeito semelhante (Danilenko, 2004; Grommes et al., 2004). Porém no nosso trabalho uma vez aplicada uma ANOVA á totalidade dos indivíduos, não se verificou que a medicação fosse factor determinante para a média do doseamento da vitamina D ( $p > 0,05$ ). Talvez um estudo com uma maior amostra de doentes, e discriminação do tipo de fármacos dentro de cada classe, envolvidos em cada grupo, levasse a resultados mais específicos.

Os antecedentes familiares apresentam diferenças significativas entre os dois grupos ( $p < 0,001$ ) que podem ser atribuídas à existência da patologia major referida no início do estudo – a artrite reumatóide (Klippel, 2008; Lipsky, 2008), uma vez que se verificou a significativa predominância de artrite reumatóide entre os familiares dos indivíduos com essa doença.

Também os parâmetros laboratoriais analisados e descritos na Tabela 15 revelam diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, mas somente no que respeita a proteínas totais, albumina, velocidade de sedimentação proteína C reactiva, hemoglobina e plaquetas. Essa diferença está de acordo com as alterações esperadas e inerentes á artrite reumatóide. No que respeita aos parâmetros laboratoriais envolvidos quer no metabolismo da vitamina D, e no fosfo-cálcico, na função renal e hepática, os valores para além de normais não revelam diferença com significância estatística entre os dois grupos. Segundo Lips (2006) a PTH começa a subir quando os valores de 25(OH)D baixa a valores inferiores a 30 mcg/L estando os nossos valores de acordo com esses estudos uma vez que a sua média se encontra muito estável em cerca de 30 mcg/L para a vitamina D e de 58 pg/ml para a PTH ( $p > 0,05$ ).

Portanto, no nosso estudo não foram encontradas diferenças entre os níveis séricos de 25(OH)D nos dois grupos estudados, paradoxalmente ao que seria de esperar dado um dos grupos ser portador de uma doença auto-imune, a artrite reumatóide, logo tendo grande

probabilidade de ter um menor valor médio de 25(OH)D (Cantorna, 2000, 2006; Deluca & Cantorna, 2001; van Etten et al, 2005; Arnson et al, 2007; Szodoray et al, 2008).

Talvez modificando alguns passos na elaboração do nosso estudo, estes primeiros resultados fossem diferentes. Em primeiro lugar, poderíamos ter determinado o fototipo de cada indivíduo entre os caucasianos e a quantificação do uso de protector solar. Em segundo lugar, o conhecimento da distribuição da gordura corporal nos indivíduos estudados ajudaria a caracterizar melhor a população e ajudar na interpretação de resultados da 25(OH)D circulante, mas tornaria o estudo muito mais oneroso. Em terceiro lugar, o ideal seria o grupo S (“Saudáveis”) ser completamente isento de indivíduos com doenças crónicas ou antecedentes patológicos. No que respeita aos dois primeiros pontos, poderíamos eventualmente não obter resultados muito diferentes dos obtidos mas teríamos caracterizado melhor os indivíduos das amostras. A mudança referida no terceiro ponto, presumivelmente levaria a um resultado diferente, talvez com médias de vitamina D maiores entre os saudáveis. Qualquer uma dessas três alterações na elaboração do trabalho talvez o beneficiasse, apesar de que o tornariam mais moroso e oneroso, ultrapassando o tempo e os meios a que nos propusemos para a sua realização.

***O segundo objectivo deste trabalho foi avaliar a existência de relação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a actividade da artrite reumatóide no grupo de doentes (AR).***

Da avaliação da média de níveis de vitamina D nos indivíduos com AR e a sua correlação com os índices de actividade de doença DAS 28, a EVA e o HAQ, verificámos no nosso estudo que existe uma correlação negativa forte entre o DAS 28 e a média de 25(OH)D ( $r = -0,704$  e  $p < 0,01$ ). Em relação à EVA e ao HAQ, também se verificou uma correlação mas não tão significativa; para a EVA,  $r = -0,571$  e  $p < 0,01$  e para o HAQ,  $r = -0,268$  e  $p < 0,05$ . A média do DAS 28 nos doentes com AR foi de  $5,6 \pm 1,58$ , um valor bastante elevado e significativo de actividade intensa da doença.

Recentemente, a maior ingestão de vitamina D foi associada a um menor risco de artrite reumatóide (AR), e níveis baixos de vitamina associados a uma maior actividade de doença e muitos estudos têm documentado em humanos, essa relação inversa entre a vitamina D e as doenças auto-imunes (Oelzner et al., 1998, 2006; Cantorna et al., 2000; Merlino et al., 2004; Cutolo et al 2006, 2007a,b, 2009; Patel et al., 2007; Hung, 2007; Leventis & Patel, 2008; Mouys et al., 2008). Num estudo (Iowa Women's Health Study) com um considerável número de casos, Merlino (2004) revela que a ingestão de vitamina D está inversamente relacionada



com a AR. No entanto, Nielen et al (2006) questionam a fidedignidade desse resultados uma vez que foram obtidos pelo uso de questionários para a quantificação de ingestão de vitamina D na dieta, desprezando a exposição solar. Nielen et al (2006), partindo do principio de que a medida sérica de 25(OH)D é o indicador fiável para determinar o estado nutricional de vitamina D, vão averiguar o valor preditivo de valores baixos de vitamina D no desenvolvimento de AR em doentes que teriam colhido sangue anos antes de desenvolverem artrite reumatóide. Não encontraram diferenças desses níveis séricos entre os pacientes que desenvolveram tardiamente AR e os que se encontravam saudáveis na mesma data, pelo que concluem que a vitamina D não teria um grande papel na patogénese da AR (Nielen et al., 2004, 2006).

Em contrapartida, Cutolo et al (2007), argumentam que os níveis de 25(OH)D estão inversamente correlacionados com a artrite reumatóide pelo menos em termos de actividade de doença, e que esta tem um ritmo cíclico durante o ano. Fizeram um estudo prospectivo em mulheres europeias e avaliaram os níveis de vitamina D em mulheres da Europa do Norte (Estónia) e do Sul (Itália), durante o Inverno e o Verão e correlacionaram esses valores com o *disease activity score* de 28 articulações (DAS 28). O resultado foi uma correlação inversa negativa entre os níveis de vitamina D e o DAS 28 (Cutolo et al, 2006, 2007). A latitude também foi considerada como um dos factores importantes a ter em conta na prevalência de doenças auto-imunes e baixos níveis séricos de 25(OH)D, sendo evidentes os efeitos imunossupressores desta vitamina (Grant & Holick, 2005; Vieth, 2006).

A par desses trabalhos e apesar de no nosso estudo alguns doentes estarem sob medicação com corticóides, DMARD's e terapêuticas biológicas a correlação entre o índice de actividade DAS 28 e a 25(OH)D foi fortemente significativa a favor de uma acção imunomoduladora da vitamina D. Não tão significativa foi essa correlação para a EVA e HAQ. Interpretamos esses resultados pelo facto de que o DAS 28 ser o mais acurado índice de actividade de doença, que engloba, para além da EVA e da ponderação das articulações dolorosas, a quantificação das articulações tumefactas e a VS levando a uma interpretação mais objectiva de sintomas e inflamação articular. Um maior número de doentes poderia mais uma vez neste ponto, levar a resultados mais fidedignos.

Segundo Aletaha (2005), os instrumentos de medida de actividade de doença na artrite reumatóide, como o DAS 28, melhoram bastante a capacidade do médico avaliar o curso da

doença. O DAS 28 é altamente confiável e facilmente usado, permitindo uma avaliação correcta da actividade de doença como parte integrante da estratégia de avaliação de eficácia terapêutica. A EVA e o HAQ também nos dão informação da actividade da doença através sobre a incapacidade articular sentida pelo próprio doente, o que em períodos de maior stress emocional poderão estar mais sujeitos a subjectividade e a uma menor sensibilidade. (Greenwod et al, 2001). Alguns estudos não revelaram associação entre a vitamina D e a PCR e a VS (Kroger et al, 1993; Oelzner et al, 1998) em pacientes com AR no entanto outro mais recente documentou uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D e a actividade da poliartrite inflamatória inicial, usando o DAS 28 (Patel et al, 2007).

Não existe consenso sobre qual o nível de vitamina D adequado para um bom estado de saúde. A discussão e conclusão de diversos especialistas baseia-se no facto de que os níveis seriam adequados acima de 30 mcg/L para evitar um hiperparatiroidismo secundário (Dawson-Hughes et al, 2005, 2009) mas ainda é desconhecido qual o nível adequado a uma boa manutenção da força muscular, prevenção de quedas e redução da actividade inflamatória na AR.

Porém parece ser consensual que para haver um efeito imunomodulador na AR os níveis de 25(OH)D devem ser superiores a 30 mcg/L (Vieth, 2004; Patel et al, 2007; Dawson-Hughes, 2009), não estando ainda definido qual o nível óptimo. Para a obtenção de níveis de 25(OH)D superiores a 30 mcg/L será necessário uma ingestão diária de 800 – 1000 UI de vitamina D (Gloth et al, 1995; Vieth, 2004; Dawson-Hughes, 2009).

## **6. CONCLUSÕES**

Finalmente, a nossa intenção era verificar com o nosso estudo a existência ou não, de diferenças entre os níveis séricos de vitamina D dos dois grupos e correlacionar os níveis de 25 (OH) D com a actividade de artrite reumatóide usando índices de actividade de doença, dando primazia ao DAS 28.

No que respeita ao primeiro ponto não se encontraram diferenças da média de vitamina D 25 (OH) D entre os dois grupos, ao contrário do que seria de esperar dado um dos grupos ser portador de uma doença auto-imune, a artrite reumatóide. Quanto ao segundo objectivo, verificámos que a vitamina D se correlaciona numa forma inversamente proporcional com o DAS28 como índice de actividade de doença na artrite reumatóide.

Apesar de não existirem diferenças das médias dos níveis séricos de 25(OH)D entre o grupo com artrite reumatóide e o grupo considerado saudável, a hipótese contrária não fica completamente excluída caso o estudo fosse realizado com um grupo de controlo isento de antecedentes patológicos. A actividade da artrite reumatóide ao ser inversamente proporcional aos níveis de vitamina D sugere um papel imunomodulador desta vitamina, apesar da escassez de dados de intervenção a apoiar esta premissa.

Existe uma necessidade clara de investigação de modo a determinar o nível inferior do intervalo de níveis de vitamina D que proporcionem uma homeostase imunológica. Este pressuposto beneficiaria de outros estudos em que fossem estudados os mesmos objectivos, numa população maior e num período mais prolongado e mesmo avaliando a evolução da actividade da AR perante a fortificação alimentar ou mesmo intervenção farmacológica com vitamina D.

Em associação à exposição solar moderada, o enriquecimento e fortificação alimentar com vitamina D torna-se uma alternativa, ou mesmo a eventual suplementação farmacológica, de modo que se mantenham níveis adequados de vitamina D que cubram todos os seus efeitos pleiotrópicos no organismo humano.

Será ainda discutível a determinação laboratorial ou *screening* dos valores de vitamina D para todos os indivíduos, no entanto poder-se-á especular se para os grupos de risco não seria já

esta uma medida de prevenir complicações futuras, com as medidas de reforço e suplementação em doses adequadas a cada défice. No caso de suplementação farmacológica são ainda discutíveis as doses da vitamina D, no entanto o ideal seria a implementação para já de medidas que levem a um maior consumo de alimentos ricos neste micronutriente e eventualmente mesmo a sensibilização da indústria alimentar para a fortificação e enriquecimento alimentar em vitamina D.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. Aasheim ET et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008 ;87:362–9.
2. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Aug;4(8):404-12.
3. Agarwal A, Gupta SK, Sukumar R. Hyperparathyroidism and Malnutrition with Severe Vitamin D Deficiency. *World J Surg* 2009 Apr. Cited in Pubmed. PMID: 19404706
4. Ahamed W et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (,32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Translational Research* 2009; 153 (1):11-16.
5. Albert PJ, D. Proal AD, Marshall TG. Vitamin D: The alternative hypothesis. *Autoimmunity Reviews* 2009 Feb; 8: 639–644.
6. Aletaha D, Smolen JS: The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl 39): S100-8.
7. Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D. *American Journal of Cardiology* 2007; 100(8):1329.
8. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453–6.
9. Armas L, Armas G, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2004, 89(11):5387–5391.
10. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137-42.
11. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007 Sep; 167 (16):1730-7.
12. Baecke F, Etten E, Gysemans C, Ovebberg L, Mathieu C. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Molecular Aspects of Medicine* 2008 Dec; 29 (6): 376-87.
13. Barral D et al. Vitamina D: Uma abordagem molecular. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa* 2007; 7(3):309-315.
14. Bertolini D, Tzanno-Martins C. Revisão: efeitos moduladores da vitamina D. *J Bras Nefrol* 2000; 22 (3):157-61.

15. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol metab* 2009 Jan; 94(1):26-34.
16. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 2004 Apr;350 (17): 1746-51.
17. Bischoff-Ferrari HA et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18 –28.
18. Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D Status and Its Relation to Age and Body Mass Index. *Horm Res* 2006; 66 (5):211-215.
19. Blumberg RW, Forbes GB, Fraser D et al., The prophylactic requirement and the toxicity of Vitamin D, *Pediatrics* 1963; 31:512–525.
20. Bouillon R. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007 Nov; 357(19):1980-82.
21. Bouillon R et al. Vitamin D resistance. *Best Pract Research Clin Endocrinol Metabol* 2006; 20 (4):627-45.
22. Branco JC et al. Estudo CESAR – custos económicos e sociais da artrite reumatóide. Custos indirectos. *Acta Reum Port* 2002;27:37-48 Supl.
23. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DK, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL e al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17 th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
24. British Society for Rheumatology. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2009;48:210–212.
25. Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D analogs: Therapeutic applications and mechanisms for selectivity. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29:433–452.
26. Bruyère O et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women [abstract] *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 19394
27. Buchanan WW, Kean WF. Rheumatoid arthritis as seen through long-distance spectacles. *Inflammopharmacology*, 2001; 9 (1,2): 3–22.
28. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
29. Canhão H. Vitamina D – aplicações e perspectivas. *Acta Reum Port* 2007;32:201-3
30. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Alternative Med Review* 2008 Mar; 13 (1): 6-20.

31. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *The journal of rheumatology* 2005; *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004; 89–90: 467–471.
32. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *PSEBM* 2000;223:230-33.
33. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology:multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):60-4.
34. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (suppl):1717S–20S.
35. Carter GD, Carter CR, Gunter, Jones J, Jones G, H.L.J. Makine, Sufi S. Measurement of Vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004b; 89–90: 467–471.
36. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are the assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 2004a; 50:2195-97.
37. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S et al. Prevalence of vitamin D Insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7 (5):439-43.
38. Chiu G. Vitamin D deficiency among patients attending a central New Zealand rheumatology outpatient clinic.[abstrat] *N Z Med J* 2005 Nov; 118 (1225):U1727.
39. Compston JE, Horton LW. Oral 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in treatment of osteomalacia associated with ileal resection and cholestyramine therapy. [abstract] *Gastroenterology* 1978;74:900-2.
40. Cruyssen BV, Peene I, Cantaert T, Hoffman IEA, De Rycke L, Veys EM, De Keyser F. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: Specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 468–474.
41. Cruz M, Branco J. Artrite reumatoide : factores de prognóstico e de seguimento. *Acta Reum Port* 2002;27:183-190.
42. Cutolo M et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: northern versus Southern Europe [abstrat]. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (6):702-4.
43. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2007a Aug; (7):59–64 .
44. Cutolo, M. Vitaminin D and autoimmune disease. *Rheumatology* 2009; 48:210-212.

45. Cutolo M. Vitamin D and rheumatoid arthritis: comment on the letter by Nielen et al. *Arthritis Rheum* 2007b May;56 (5):1719–24.
46. Danilenko M, Studzinski GP. Enhancement by other compounds of the anti-cancer activity of vitamin D(3) and its analogs [abstract]. *Experimental Cell Research* 2004; 298(2):339-58.
47. Dantas AT, Duarte ALBP, Marques CDL. A vitamina D na artrite reumatóide e no lúpus eritematoso. *Temas de Reumatologia Clínica* 2009 Jun;10 (2): 53-59.
48. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–6.
49. Dawson-Hughes. Treatment of Vitamin D deficient states. UpToDate [periódicos na Internet]. 2009 Fev [acesso em 11 de Julho de 2009]. Disponível em <http://www.uptodate.com/home/content/topic.do>
50. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(9): 684-700.
51. Delgado L. Autoimunidade. In: Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa: Lidel;2007. p.237-248.
52. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASB Journal* 2001 Dec;15:2579-85.
53. Deluca HF Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 ( suppl):1689S-96S.
54. Dequeker J. What can a rheumatologist learn from paintings? *Acta Reum Por* 2006; 31:11-13.
55. de Sevaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. [abstract] *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1608-14.
56. Desein PH, Joffe BI, Stanwix A, Botha AS, Moomal Z. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867-74.
57. Deutz N, Koletzko B, Pichard C. New legal regulations for clinical trials: An opportunity for the future of Clinical Nutrition research. *Clinical Nutrition* 2007; 26 (5):510-513.
58. Direcção Geral de Saúde (Portugal). Circular Informativa nº 13/DSCS/DPCD/DSQC de 01.04.2008. “Orientação técnica sobre suplementos de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas.”. Disponível em : <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i009645.pdf>
59. Dixon KM, Mason RS. Vitamin D. *Int J Bioch Cell Biol* 2009 May; 41(5):982-5.



60. Dobs AS et al. Effects of pravastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on vitamin D synthesis in man [abstract] *Metabolism* 1991; 40 (5):524–28.
61. Doran M. Rheumatoid arthritis and diabetes mellitus :evidence for an association? *The Journal of Rheumatology* 2007; 34(3):460-2.
62. Dusso AS, Brown AJ Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8–F28.
63. Ebert R et al. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248:149–159.
64. Eva Zold et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Research & Therapy* Vol 10 No 5: 1-8.
65. Feldman, D et al. *Vitamin D*. Second ed. Elsevier 2005; Academic Press, London, San Diego.
66. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Jun; Cited in Pubmed; PMID: 19545951.
67. Feser M e tal. Plasma 25(OH) concentrations are not associated with rheumatod arthritis (RA) – related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA. *J Rheumatol* 2009 May; 36 (5):943-6.
68. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Pereira da Silva JA, Branco J, Queiroz MV. Protocolo de monitorização clínica da artrite reumatóide (PMAR) – Revisão de Dezembro de 2007. *Acta Reum Port* 2007 Dez; 32:367-374.
69. Forman, J.P., Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Curhan, G.C., Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676–82.
70. Forsblad d'Elia et al. Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D3 versus calcium and vitamin D3 alone decrease markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2004, 6 (5):R457-R468.
71. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical Hypotheses* 72 (2009) 314–321.
72. Francis RM. The Vitamin D Paradox. *Rheumatology* 2007;46:1749–1750.
73. Fraser K. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1982; 41: 335-43.

74. Frediani B et al. Study of vitamin D status of rheumatoid arthritis patients *Reumatismo* 2006; 58 (4):314-318.
75. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by human dendritic cells. *Blood* 2003;102:3314–6.
76. Fuleihan GE, Deeb M. Hypovitaminosis in a sunny country. *N Eng J Med* 1999 Jun; 23: 1840-41
77. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *British J Anaesth.* 1996; 77:11-16.
78. Gandey, A. Clinical disease activity index to measure RA. *Medscape Clinical News* [Internet]. 2005 May;[acesso em 13 de Julho de 2008]. Disponível em: [http://www.medscape.com/viewarticle/538205\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/538205_print)
79. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers [abstract] *J Bone Miner Res* 2000; 15(9):1856-62.
80. Giovannucci E. Expanding Roles of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Feb;94(2):418-20.
81. Gloth et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274:1683.
82. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in outpatients with epilepsy. [abstract] *Q J Med* 1986;59:569-77.
83. Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:65-79.
84. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health : a review. *Alternative Medicine Review* 2005; 10(2):94-111.
85. Greenwood MC, Doyle DV, Ensor M. Does the Stanford Health Assessment Questionnaire have potential as a monitoring tool for subjects with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2001;60:344–48.
86. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:701–8.
87. Grommes C, Landreth GE, Heneka MT. Antineoplastic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists [abstract]. *Lancet Oncol* 2004; 5(7):419-29.

88. Grootjans-Geerts, I. Hypovitaminosis D: a veiled diagnosis [abstract] Ned. Tijdschr. Geneesk 2001. 145:2057–60.
89. Gründtner VS et al. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. Ver Brás Reumtol 1997; 37 (3):143-151.
90. Gupta C. Rheumatoid Arthritis. emedicine [periódicos na Internet] 2009 Abril [acesso em 19 de Setembro de 2009];
91. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/305417-overview>
92. Halberg P. Rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2th Ed. London: Mosby ;1998. 2(5): 1.1-1.4.
93. Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, McLennan CE, McLean RR, McKinlay JB, Chen TC, Holick MF. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:40-46
94. Harris ED. Overview of the management of rheumatoid arthritis. . UpToDate [periódicos na Internet]. 2009 Jan [acesso em 23 de Julho de 2009]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/content/topic.do>
95. Hawkins EB, Ehrlich SD. Review provided by VeriMed Healthcare Network 2007 Set. Disponível em : <http://www.umm.edu/altmed/articles/vitamin-d-000995.htm>
96. Heaney RP. Nutrition and Chronic Disease. Mayo Clin Proc 2006 March;81(3):297-299.
97. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81:353-73.
98. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.. Am J Clin Nutr 2004; 6:1678S-88S.
99. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health:mecanismos of action. Mol Aspects of Med 2008a;29: 361–8.
100. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective.J Cell Bioch 2003;88 (2):296-307.
101. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl Med 2007 Jul; 357:266-81.
102. Holick MF et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab, 2008b March; 93(3):677–681
103. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. Ann Epidemiol, 2009 Fev; 19 (2): 73-78.
104. Holick MF. Vitamin D: what a pain it is. Mayo Clin Proc 2003; 78 (12):1457-1459.
- 105.

106. Hollis BW et al. US recommendations fail to correct vitamin D deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Oct;5:534-536.
107. Hollis BW, Wagner CL, Mark K, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103: 631-4.
108. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum Vitamin D levels. [letter] *N Eng J Med* 2005 Feb;325 (5):515.
109. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-7.
110. Hung M. Higher vitamin D intake associated with lower risk of rheumatoid arthritis. *Medscape Medical News* [Internet] 2004 May [acesso em 13 de Julho de 2008]. Disponível em: [http://www.medscape.com/viewarticle/466881\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/466881_print)
111. Hyppönen E et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-03.
112. Iikuni N, Nakajima A, Inoue E et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* 2007;46:846-8.
113. Institute of Medicine, Standing Committee on the scientific Evaluation of dietary References Intake. Dietary reference intake: calcium, phosphorus, vitamin D and fluoride. Washington DC: National Academy Press; 2000.
114. Disponível em: [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=5776&page=288](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=5776&page=288)
115. International Osteoporosis Foundation (IOF). Disponível em: <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/national-regional-guidelines.html>
116. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 93(9):3430-3435.
117. Jesuaden et al. Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Bone Resorption Markers in Vitamin D Insufficiency. *Bone* Vol.2002 Nov; 31 (5): 626-30.
118. Jones BJ, Twoney PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology* 2008;47:1267-1268.
119. Kamen DL et al.. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:114-117.
120. Kato S J The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *Biochem* 2000 May;127(5):717-22.

121. Kimball SM, Vieth R. A comparison of automated methods for the quantitation of serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D *Clinical Biochemistry* 40 (2007) 1305–1310.
122. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009 Feb; 373:659-72.
123. Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 3 th Ed. New York 2008.
124. Klontz KD, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication [letter] *N Eng J Med* 2007 Jul; 357 (3):308-309.
125. Koutkia P et al. Vitamin D Intoxication Associated with an Over-the-Counter Supplement [letter] *N Engl J Med* 2001 Jul;345 (1):66-67.
126. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jan;94(1): 67-73.
127. Kremer JM. Selective costimulation modulators: a novel approach for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11 (Suppl):S55-S62.
128. Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis [abstract] *Scand J Rheumatol* 1993;22:172–7.
129. Langub MC, Reinhardt TA, Horst RL, et al. Characterization of vitamin D receptor immunoreactivity in human bone cells. *Bone* 2000;27:383–7.
130. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons:a systematic review. *J Am Geriatr Soc* [Internet] 2003;51(9):1219-1226 [acesso em 13 de Julho de 2008]. Disponível em: [http://medscape.com/viewarticle/460916\\_print](http://medscape.com/viewarticle/460916_print)
131. Lau K-HW, Baylink JD. Vitamin D Therapy of Osteoporosis: Plain Vitamin D Therapy Versus Active Vitamin D Analog (D-Hormone) Therapy. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:295–306.
132. Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3[abstract]. *J Cell Biochem* 1992;49:26–31. PMID: 1644850.
133. Lemos A et al. Avaliação do comportamento dos anticorpos anti-citrulina e do factor reumatóide IgM na artrite reumatóide. *Acta Reum Port* 2007;32:345-349
134. Lemos MC et al Lack of association of vitamin D receptor genopolymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population. *Human Immunology* 2008; 69(2): 134-138
- 135.

136. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25 hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006; 52:1120-26.
137. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008 Aug;47:1617-21.
138. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004;26:21-8
139. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutics implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
140. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4–8.
141. Lips P. Wich circulating levels of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004 May; 89-90(1-5): 611-4.
142. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DK, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL e al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17 th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
143. Littorin B et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006;49:2847–2852.
144. Liu et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated wiyh markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J nut* 2008 Dec.
145. Lucas R, Costa L, Barros H. Ingestão de Cálcio e Vitamina D numa Amostra Urbana de Mulheres Portuguesas. *Arquivos de Medicina* 2005; 19(1-2): 7-14
146. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management [abstract] *Ann Intern Med* 1990;112:352-64
147. Maki KC e tal. Serum 25 Hydroxivitamin D is independently associatedwith high-density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrom in men and women.*J Clin Lipidol* 2009 Aug; (3): 4: 289-96.
148. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247–57.
149. Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000;30:498–508.

150. May E, Asadullah K, Zügel U. Immunoregulation Through 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and its Analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3:377-393.
151. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. [abstract] *Pharmacotherapy* 2002;22:814-22.
152. McGill AT et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. [periódico na Internet] *Nutrition Journal* 2008, 7 (4): 1-5. [consultado em dezembro de 2008]. Disponível em: <http://www.nutritionj.com/content/7/1/4>
153. McCann K. Nutrition and Rheumatoid Arthritis. *Diet and Nutrition* 2007 Dec; 3 (6): 616-8.
154. Merlino LA et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumathis* 2004 Jan; 50(1): 72-77.
155. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. Vitamin D2 or vitamin D3? *La Revue de médecine interne* 2008; 29:815-820.
156. Moan J et al. Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Ster Biochem Mol Biol* 2009;113: 217-221
157. Montagnani M et al. Effects of pravastatin treatment on vitamin D metabolites . [abstract] *Clinical Therapeutics* 1994 ; 16 (5) :824-829.
158. Mourão DM, Salesi NS, Coelho SB, Pinheiro-Santana HM. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev. Nutr., Campinas* 2005 Jul;18(4):529-539.
159. Morris . Vitamin D: A Hormone for All Seasons - How much is enough? Understanding the New Pressures. *Clin Biochem Rev* 2004 Nov; 25: 21-32.
160. Mouyis M, Ostor AJ, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N e al. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology* 2008 May; 47 (9): 1348-1351.
161. Nagpal S, Lu J, Boehm MF. Vitamin D Analogs: Mechanism of Action and Therapeutic Applications *Cur Med Chemistry* 2001;8(13):1661-1679.
162. National Osteoporosis Foundation (NOF) National Osteoporosis Foundation's Updated Recommendations for calcium and vitamin D3 intake. Disponível em: <http://www.nof.org/prevention/index.htm>

163. Need, A.G., O'Loughlin, P.D., Horowitz, M., Nordin, B.E. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005; 62: 738–741.
164. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clinica Chimica Acta* 2006; 368: 48– 52.
165. Nielen MMJ et als. Vitamin D deficiency does nor increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al.[letter] *Arthritis & Rheumatism* 2006 Nov; 54(11):3719-24.
166. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6.
167. Norman A. Sunlight, season, skin pigmentation, Vitamin D and 25-hydroxivitamin D: integral components of vitamin d endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67:1108- 10.
168. Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, Hein G. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int* 2006; 26: 908–915.
169. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, Stein G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193-8.
170. Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study [abstract] *Metabolism* 2002; 51:356–59.
171. Oliver AM e al.. Rheumatoid arthritis- treatment and assessment. In: Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 3 th Ed. New York 2008.p: 133-41.
172. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:169–174.
173. Orbach H et al. Novel Biomarkers in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:385-400
174. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001;85:635-8



175. Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, von Korff A, Hanrath P, Hoffmann R. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. [abstract] *Diabet Med* 2003; 20:451–54.
176. Ostrakhovitcha EA, Afanas'ev IB. Oxidative stress in rheumatoid arthritis leukocytes: suppression by rutin and other antioxidants and chelators *Biochemical Pharmacology* 2001;62:743–746.
177. Palomer X et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2. diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:185–197.
178. Pan A, Lu L, Franco O, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 2009; 118(1):240-243
179. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2143–9.
180. Pedersen M , Jacobsen S , Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahr J et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Research & Therapy* 2006 Jul; Vol 8 (4):1-15.
181. Pedrosa MMF. Historia de la artritis reumatoide. In: Roca AL, Gómez-Reino JJ. *Artritis Reumatóide*. Madrid. Drug Farma S.L. Wyeth Farma 2003;13-24.
182. Pereira F. Vitamina D: uma verdadeira hormona. FCNAUP-Artigo em Revista Nacional 2008; Disponível em: <http://hdl.handle.net/10216/10777>
183. Perez-Castrillon JL, Abad L, Vega G .Effect of atorvastatin on bone mineral density in patients with acute coronary syndrome [abstract] *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2008; 12: (2):83–88.
184. Perez –Lopes F. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas* 2007;58: 117–137.
185. Perez T, Whaterhouse J, Paul A, Proal A. MP Study Results [Apresentação no 6<sup>th</sup> International Congress of Autoimmunity; 2008 Set 10-14; Porto, Portugal].
186. Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H.W., Nachtigall, D., Hansen, C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1633–37.

188. Pinheiro GRC,. Pooled indices to measure rheumatoid arthritis activity – Why and how to use them. *Rev Bras Reumatol* 2007 Set/Out; 47 (5): 362-65.
189. Pittas AG, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 June; 92(6): 2017–2029.
190. Pratt AG, Isaacs, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23:37–48.
191. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006 Fev;50(1):25-37.
192. Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: How much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92:9-16.
193. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005;31:318-325.
194. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from randomised, controlled trial. *J Endocrinol.* 2010; doi:10.1155/2010/95717.
195. Rennie KL, Lang HR, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Dietet* 2003; 16:97-109.
196. Rodrigues CRF et al. Diagnóstico Precoce da Artrite Reumatóide. *RBCA* 2005; 37(4):201-204.
197. Rothschild BM et al. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 1992Dec;22 (3):181-7.
198. Roux C et al. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Cur Med Res Opi* 2008; 24(5):1363-70.
199. Ryan -Vitamin D therapy in clinical practice: one dose does not fit all. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(11):1894-99.
200. Sanchez- Pernaute O, Ospelt C, Neidhart M, Gay S. Epigenetic clues to rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* 2008; 30: 12-20.
201. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in european countries. *Osteoporos Int* 1998; Suppl.8:S7-S12.

202. Scragg R, Bartley J. Vitamin D—how do we define deficiency and what can we do about it in New Zealand? [abstract] *N Z Med J* 2007 Sep; 21(1262):U2735
203. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813– 8.
204. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr* Apr 2009; 2009 Jun;89(6):1997S-2008S. Cited in Pubmed. PMID: 19403634.
205. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1974; 17:193-7.
206. Sievenpiper, JL, McIntyre, EA, Verrill, M, Quinton R, Pearce. Unrecognised severe vitamin D deficiency *BMJ* 2008; 336: 1371-1374
207. Skyscapes's Archimedes Medical Calculator. [Internet]. Disponível em: [www.skyscape.com](http://www.skyscape.com)
208. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119–4123.
209. Sociedade Brasileira de Reumatologia Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. *AMBCFM* 2002; p1-15
210. Sokka T. Rheumatoid arthritis data bases in Finland [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):S201–4. Cited in PubMed: PMID: 16273808.
211. Sokka T, Mäkinen. Drug management of early rheumatoid arthritis - 2008. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 Feb;23(1):93-102
212. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Oct;(2):77-94.
213. Straube S, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009; 141:10-13.
214. Stokinger B et al. Th 17 cells: linking innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunology* 2007;19:353-61.
215. Sukkar SG, Rossi E. Oxidative stress and nutritional prevention in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 199–206.
216. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand Journal of Immunol* 2008; 68(3):261-9.
217. Tai K. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 24 (2008) 279–285.

218. Tangpricha V, Khazai NB. Vitamin D deficiency and related disorders. Medscape.com [Internet]. 2008 Aug [acesso em 18 de Abril de 2009]; Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/128762-overview>
219. Tetlow LC, Woolley DE. The effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on matrix metalloproteinase and prostaglandin E<sub>2</sub> production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res.* 1999; 1(1): 63–70.
220. Thomas Jefferson University. Agents Promoting Cellular Differentiation 2006 Jul. Disponível em: <http://jdc.jefferson.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1008&context=jmbcim>
221. Thomas MK et al. Hypovitaminosis in clinical inpatients. *N Eng J Med* 1998 March; 338 (12):777-83.
222. Tissandié E, Guéguen Y, Aigueperse J, Souidi M. Vitamin D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Medicine Science* 2006 Dec; 22(12):1095-100.
223. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N. Interpretative comments on autoantibody tests. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 341–6.
224. Trivedi DP, et al. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (colecalférol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469.
225. Tuohimäki P. Vitamin D and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009 Mar;114 (1-2): 78-84.
226. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, Van Leeuwen JP, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states [abstract] *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89:187–93.
227. Urry Z, Mahfiche N, Ozegbe P, Boswell S, Xystrakis E, Hawrylowicz CM. Vitamin D<sub>3</sub> in inflammatory airway disease and immunosuppression. *Drug Discovery Today: disease mechanisms* 2006 Mar; 3 (1):91-7.
228. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25 . hydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005 Oct;97(1-2):93-101.
229. van der Willen RP et al. Vitamin D concentrations among elderly people in Europe [abstract] *Lancet* 1995 Jul; 346 (8969):207-10
230. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:842–56.

231. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26–32.
232. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90:575–9.
233. von Müllen C et al. Autoantibodies in the diagnostic of systemic rheumatic disease. *Seminar in Arthritis and Rheumatism* 1999 Apr; 24 (5): 323-358.
234. Xue ML, Zhu H, Thakur A, et al. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits pro inflammatory cytokine and chemokine expression in human corneal epithelial cells colonized with *Pseudomonas aeruginosa* 5. *Immunol Cell Biol* 2002;80:340–5.
235. Yamanaka K et al. Vitamins A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (1):147-157.e3.
236. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in hispanic and african Americans; *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3306-13
237. Waldburger JM et al. Rheumatoid arthritis- epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 3 th Ed. New York 2008.p: 122-32.
238. Watnick S, Morrison G. Kidney disease. In: McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 48 th Ed. San Francisco: The MaGraw-Hill Companies, Inc.; 2009.p:794-797.
239. Wilczek H e tal. Iatropathogenic effect of MEVACOR on vitamin D metabolism [abstract] *Casopis Lekaru Ceskych* 1989; 128 (40):1254–56.
240. Willett WC, Stampfer MJ. What Vitamins Should I be Taking, Doctor?. *N Engl J Med* 2001 Dec;345(25):1819-24.
241. Winters SJ, Chennubhatlaa R, Wangb C, Millerc JJ. Influence of obesity on vitamin D– binding protein and 25-hydroxy vitamin D levels in African American and white women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58:438–442.
242. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?. *J Acad Dermatol* 2006 Fev; 54 (2): 301-17.
243. Wortsman J, Matsuoka LY, Lu Z, Holick MF. Decrease bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-693.

244.

245.

246. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17:509–11.
247. Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Koerfer, R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br. J. Nutr* 2005; 94: 483–492.
248. Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? [abstract] *British Journal of Nutrition* 2003; 89:552-72.
249. Zold E e tal. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. [periódico na internet]. *Arthritis Res Ther* 2008 Oct;10(5):R123. [consultado em Julho 2008]. Disponível em: <http://arthritis-research.com/content/10/5/R123>
250. Zorzi LA, Silveira IG, Mühlen CA. Novas perspectivas para o diagnóstico da artrite reumatóide. *Revista AMRIGS*. 200 Dez; 44 (3,4): 168-173.

**8. ANEXOS**

Tabela 23 – Índice de massa corporal

Classificação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Normal	18,5-24,9
Excesso de peso	≥25
Pré Obesidade	25-29,9
Obesidade Grau I	30-34,9
Obesidade Grau II	35-39,9
Obesidade Grau III	≥40

(World Health Organization, 1998)

Tabela 24 – Avaliação qualitativa do grau de correlação entre duas variáveis

<i>r</i>	A correlação é dita
< 0,2	fraca ou desprezível
0,2-0,39	fraca, por vezes significativa
0,4-0,69	moderadamente significativa
0,7-0,89	fortemente significativa
>0,9	Muito forte ou perfeita

Hollyday in Bryman and Cramer, 1998



**Questionário HAQ – Health Assesment Questionnaire**

Nome:				
Processo clínico:				
	<b>Nível de dificuldade</b>			
Você é capaz de:	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz
1. Vestir-se, abotoar roupa e atar sapatos?	0	1	2	3
2. Lavar o cabelo?	0	1	2	3
3. Erguer-se de uma cadeira?	0	1	2	3
4. Deitar e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar a carne?	0	1	2	3
6. Levantar á boca um copo ou chávena cheios?	0	1	2	3
7. Abrir pela primeira vez um pacote de leite de cartão?	0	1	2	3
8. Caminhar fora de casa em terreno plano?	0	1	2	3
9. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e limpar todo o corpo?	0	1	2	3
11. Tomar banho?	0	1	2	3
12. Sentar e levantar-se da sanita?	0	1	2	3
13. Alcançar e trazer até si um objecto de 2,5 Kg colocado acima da sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se e apanhar roupas caídas no chão?	0	1	2	3
15. Abrir as portas de um carro?	0	1	2	3
16. Abrir a tampa de frascos que já tenham sido abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras e recados?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um carro?	0	1	2	3
20. Fazer a lida da casa(jardinagem, varrer)?	0	1	2	3

*(In Fichas de avaliação da AR cedidas pela Wyeth)*



**9. APÊNDICES**

**APÊNDICE 1 - Protocolo de consulta de Indivíduo com artrite reumatóide - 1**

<b>PROTOCOLO AR</b>		
DATA da CONSULTA: ____/____/____	Doente A.R. nº <input type="text"/>	
Nome _____		
P. Clínico _____	DN ____/____/____	Idade ____
Sexo _____		
Naturalidade _____ Residência _____		
Telefone _____		
Profissão _____		
Diagnóstico _____ anos		
EVA _____ mm	DAS28 _____	HAQ _____
<u>Antecedentes Familiares</u>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<u>Antecedentes Pessoais/Patologias associadas</u>		
IMC _____	Peso _____	Estatura _____
<input type="checkbox"/> Síndrome Má Absorção _____		
<input type="checkbox"/> Insuficiência Renal _____		
<input type="checkbox"/> Doenças auto-imunes _____		
<input type="checkbox"/> Diabetes tipo 2 _____		
<input type="checkbox"/> Outros _____		
<u>Medicação e factores ambientais</u>		
<input type="checkbox"/> Alimentos ricos em Vitamina D <input type="text"/> vezes/semana		
<input type="checkbox"/> Suplementos alimentares com vit D/ cálcio: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Exposição solar: Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Elevada <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Antiepilépticos _____		
<input type="checkbox"/> Corticóides _____		
<input type="checkbox"/> Cálcio _____		
<input type="checkbox"/> Vitamina D _____		
<input type="checkbox"/> DMARD's _____		
<input type="checkbox"/> Biológicos _____		
<input type="checkbox"/> Outros _____		

**APÊNDICE 1- Protocolo de consulta de Indivíduo com artrite reumatóide - 2**

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Método
Eritrócitos		3,80-4,80 x10E12/L	
Hemoglobina		12,0-15,0 gr/dl	
Hematócrito		36-46 %	
VGM		83-101 fl	
CHGM		31,5-34,5 gr/dl	
HGM		27-32 pcg	
Leucocitos		4-10 x 10E9/L	
Plaquetas		150-400 x 10E9/L	
V.S. (1ª hora)		≤ 20 mm	
P.C.R.		< 0,60 mg/dl	Imunoturbidimeria
Factores reumatóides		< 30,0 UI/mL	
Anti-CCP		≤ 5 RU/ml - negativo	EIA
ANA		< 1/160 - negativo	
Glucose		83-110 mg/dl	Hexoquinase
Ureia		21-43 mg/dl	Urease cinética
Creatinina		0,6-1,1 mg/dl	Jaffé cinético
Clearance creatinina		ml/mn	Formula
Sódio		136-145 mEq/l	Ião selectivo indirecto
Potássio		3,5-5,1 mEq/l	Ião selectivo indirecto
Cloro		98-107 mEq/l	Ião selectivo indirecto
Magnésio		1,6-2,6 mg/dl	Arsenazo III
Fósforo		2,3-4,7 mg/dl	Fosfomolibdato U.V.
Cálcio		8,4-10,2 mg/dl	Arsenazo III
Ferro		25-150 mcg/dl	Fereno
Ferritina		10-204 ng/ml	Quimioluminescência
Tranferrina		198-330 mg/dl	Imunoturidimetris
TGO		5-34 U/L	Cinético UV
TGP		<55 U/L	Cinético UV
FA		40-150 U/L	p-nitro-fenilfosfato
Proteinas totais		6,2-8,1 gr/dl	Electroforese-gel agarose
Albumina		3,4-4,8 gr/dl	Electroforese-gel agarose
PTH		15,0-68,3 pcg/ml	
Vitamina D			
25 (OH) D		Verão:20-120 mcg/L Inverno:10-60 mcg/L	Cromatografia liquida de alta definição
1,25 (OH) D			

**APENDICE 2 - Protocolo de consulta de individuo saudável – 1**

<b>PROTOCOLO SAUDÁVEIS</b>	
DATA da CONSULTA: ____ / ____ / ____	Controlo S. nº <input type="text"/>
Nome _____	
P. Clínico _____	DN ____ / ____ / ____
	Idade _____
Sexo _____	
Naturalidade _____	Residência _____
Profissão _____	Telefone _____
<u>Antecedentes Familiares</u>	
_____	_____
_____	_____
_____	_____
<u>Antecedentes Pessoais/Patologias associadas</u>	
IMC _____	Peso _____
	Estatura _____
<input type="checkbox"/> Síndrome Má Absorção _____	
<input type="checkbox"/> Insuficiência Renal _____	
<input type="checkbox"/> Doenças auto-ímmunes _____	
<input type="checkbox"/> Diabetes tipo 2 _____	
<input type="checkbox"/> Outros _____	
<u>Medicação e factores ambientais</u>	
<input type="checkbox"/> Alimentos ricos em Vitamina D <input type="text"/> vezes/semana	
<input type="checkbox"/> Suplementos alimentares com vit D/ cálcio: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Exposição solar: Baixa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Elevada <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Antiepilépticos _____	
<input type="checkbox"/> Corticóides _____	
<input type="checkbox"/> Cálcio _____	
<input type="checkbox"/> Vitamina D _____	
<input type="checkbox"/> Outros _____	

**APENDICE 2 -Protocolo de consulta de individuo saudável – 2**

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Método
Eritrócitos		3,80-4,80 x10E12/L	
Hemoglobina		12,0-15,0 gr/dl	
Hematócrito		36-46 %	
VGM		83-101 fl	
CHGM		31,5-34,5 gr/dl	
HGM		27-32 pcg	
Leucocitos		4-10 x 10E9/L	
Plaquetas		150-400 x 10E9/L	
V.S. (1ª hora)		≤ 20 mm	
P.C.R.		< 0,60 mg/dl	Imunoturbidimeria
Glucose		83-110 mg/dl	Hexoquinase
Ureia		21-43 mg/dl	Urease cinética
Creatinina		0,6-1,1 mg/dl	Jaffé cinético
Clearance creatinina			Formula
Sódio		136-145 mEq/l	Ião selectivo indirecto
Potássio		3,5-5,1 mEq/l	Ião selectivo indirecto
Cloro		98-107 mEq/l	Ião selectivo indirecto
Magnésio		1,6-2,6 mg/dl	Arsenazo III
Fósforo		2,3-4,7 mg/dl	Fosfomolibdato U.V.
Cálcio		8,4-10,2 mg/dl	Arsenazo III
Ferro		25-150 mcg/dl	Fereno
Ferritina		10-204 ng/ml	Quimioluminescência
Tranferrina		198-330 mg/dl	Imunoturdidimetris
TGO		5-34 U/L	Cinético UV
TGP		<55 U/L	Cinético UV
FA		40-150 U/L	p-nitro-fenilfosfato
Proteinas totais		6,2-8,1 gr/dl	Electroforese-gel agarose
Albumina		3,4-4,8 gr/dl	Electroforese-gel agarose
PTH		15,0-68,3 pcg/ml	
Vitamina D			
25 (OH) D		Verão:20-120 mcg/L Inverno:10-60 mcg/L	Cromatografia liquida de alta definição
1,25 (OH) D		18-78 pcg/ml	Radioimunoensaio

APENDICE 4 – DESCRITIVA SPSS

**Resumo do processamento dos casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	n	Percentagem	n	Percentagem	n	Percentagem
Género * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
AFamiliares * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
APessoais * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Medicação * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
ExpSolar * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Alimentos * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
ANA * Grupo	58	50,0%	58	50,0%	116	100,0%

**Distribuição por Grupo e Etnia**

		Etnia		Total
		Caucasoide	Negroide	
Grupo	Saudáveis	57	1	58
	Artrite reumatoide	58	0	58
Total		115	1	116

	N observado	N esperado	Residual
Caucasoide	115	58,0	57,0
Negroide	1	58,0	-57,0
Total	116		

**Prova do qui-quadrado**

	Grupo	Etnia
Chi-cuadrado(a)	,000	112,034
gl	1	1
Sig. asintót.	1,000	,000

(a) 0 casas (,0%) tem frequencias esperadas menores que 5.  
A frecuencia da casa esperada mínima e 58,0.



**Distribuição da população por grupo e sexo**

			Grupo		Total
			Saudáveis	Artrite reumatoide	
Género	masculino	Total	7	5	12
		% de Grupo	12,1%	8,6%	10,3%
		% do total	6,0%	4,3%	10,3%
		Residuo ajustado	,6	-,6	
	feminino	Total	51	53	104
		% de Grupo	87,9%	91,4%	89,7%
		% do total	44,0%	45,7%	89,7%
	Residuo ajustado	-,6	,6		
Total		Total	58	58	116
		% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% do total	50,0%	50,0%	100,0%

Ra=residuo ajustado

$\chi^2=0,372$

gl=1

p=0,542

**Prova do qui-quadrado**

	Valor	gl	Sig. assintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unil.)
Chi-cuadrado de Pearson	,372(b)	1	,542		
Corrección por continuidad(a)	,093	1	,760		
Razón de verosimilitudes	,373	1	,541		
Estadístico exacto de Fisher				,762	,381
Asociación lineal por lineal	,369	1	,544		
N de casos válidos	116				

(a) Calculado para tabela de 2x2.

(b) 0 casas casillas (,0%) tem uma frequência esperada inferior a 5.

A frequência mínima esperada e de 6,00.

**Representação da Idade e IMC nos dois grupos**

	Grupo	N	Media	Desvio típico.	Erro típ. da media
Idade	Saudáveis	58	54,24	14,933	1,961
	Artrite reumatoide	58	57,62	13,151	1,727
IMC	Saudáveis	58	27,502	4,7742	,6269
	Artrite reumatoide	58	27,118	4,6405	,6093

p>0,05

**Provas de amostras independentes – Prova t de student**

	Igualdade de Variâncias	Prueba de Levene para a igualdade de variâncias		Prova T para a igualdade de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
Idade	Não	1,728	,191	1,293	114	,198	-3,379	2,613	-8,555	1,797
	Sim			1,293	112,207	,199	-3,379	2,613	-8,556	1,797
IMC	Não	,004	,949	,440	114	,661	,3843	,8742	-1,3475	2,1161
	Sim			,440	113,908	,661	,3843	,8742	-1,3475	2,1161

**Distribuição de antecedentes pessoais nos dois grupos**

			Grupo		Total
			Saudáveis	Artrite reumatoide	
A. Pessoais	Outras DAI	N	0	1	1
		% de Grupo	,0%	1,7%	,9%
		% do total	,0%	,9%	,9%
		Resíduo ajustado	-1,0	1,0	
	Diabetes mellitus tipo 2	N	8	6	14
		% de Grupo	13,8%	10,3%	12,1%
		% do total	6,9%	5,2%	12,1%
		Resíduo ajustado	,6	-,6	
	Outras (HTA; Dislipidemia,IC)	N	36	46	82
		% de Grupo	62,1%	79,3%	70,7%
		% do total	31,0%	39,7%	70,7%
		Resíduo ajustado	-2,0	2,0	
	Nenhum	N	14	5	19
		% de Grupo	24,1%	8,6%	16,4%
		% do total	12,1%	4,3%	16,4%
		Resíduo ajustado	2,3	-2,3	
Total		N	58	58	116
		% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% do total	50,0%	50,0%	100,0%

Ra=resíduo ajustado

$\chi^2=6,768$

gl=3

p>0,05

**Prova do qui-quadrado**

	Valor	gl	Sig. assintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,768(a)	3	,080
Razão de verosimilhança	7,334	3	,062
Associação linear	,897	1	,344
N de casos válidos	116		

(a) 2 casos (25,0%) têm uma frequência esperada inferior a 5. A frequência mínima esperada é ,50.

**Distribuição de antecedentes familiares nos dois grupos**

		Grupo		Total	
		Saudáveis	Artrite reumatóide	Saudáveis	
AFamiliares	AR	N	1	18	19
		% de grupo	1,7%	31,0%	16,4%
		% do total	,9%	15,5%	16,4%
		ra	-4,3	4,3	
	Diabetes tipo 2	N	5	6	11
		% de grupo	8,6%	10,3%	9,5%
		% do total	4,3%	5,2%	9,5%
		ra	-,3	,3	
	I. Renal	N	1	0	1
		% de grupo	1,7%	,0%	,9%
		% do total	,9%	,0%	,9%
		ra	1,0	-1,0	
	Outras (HTA, Dislipidémia, IC)	N	30	9	39
		% de grupo	51,7%	15,5%	33,6%
		% do total	25,9%	7,8%	33,6%
		ra	4,1	-4,1	
	Desconhecidos	N	21	25	46
		% de grupo	36,2%	43,1%	39,7%
total		18,1%	21,6%	39,7%	
ra		-,8	,8		
Total		N	58	58	116
		% de grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% do total	50,0%	50,0%	100,0%

Ra=residuo ajustado  $\chi^2=27,96$  gl=4  
 $p<0,001$

**Prova do qui-quadrado**

	Valor	gl	Sig. assintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,957(a)	4	,000
Razão de verosimilhança	32,259	4	,000
Associação por linear	11,297	1	,001
N de casos válidos	116		

(a) 2 casos (20,0%) têm uma frequência esperada inferior a 5.  
 A frequência mínima esperada é ,50.

**Distribuição da exposição solar nos dois grupos**

			Grupo		Total
			Saudáveis	Artrite reumatoide	
Exposição Solar	Baixa - 8 horas por dia < 1 mês por ano	N	40	41	81
		% de Grupo	69,0%	70,7%	69,8%
		% do total	34,5%	35,3%	69,8%
		Ra	-,2	,2	
	Moderada - 8 horas dia 1-4 meses ano	N	16	16	32
		% de Grupo	27,6%	27,6%	27,6%
		% do total	13,8%	13,8%	27,6%
		Ra	,0	,0	
	Elevado 8 horas dia >4 meses ano	N	2	1	3
		% de Grupo	3,4%	1,7%	2,6%
		% do total	1,7%	,9%	2,6%
		Ra	,6	-,6	
Total		N	58	58	116
		% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% do total	50,0%	50,0%	100,0%
		Ra			

Ra=residuo ajustado

$\chi^2=0,346$   
 $p>0,05$

gl=2

**Prova do qui-quadrado**

	Valor	gl	Sig. assintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,346(a)	2	,841
Razão de verosimilhança	,352	2	,839
Associação por linear	,126	1	,723
N de casos válidos	116		

a 2 casas (33,3%) têm uma frequência esperada inferior a 5.  
 A frequência mínima esperada é 1,50.

**Distribuição da ingestão de alimentos ricos em vitamina D pelos dois grupos**

			Grupo		Total
			Saudáveis	Artrite reumatoide	
Alimentos	Alimentos com Vitamina D - 7 x semana	N	0	1	1
		% de Grupo	,0%	1,7%	,9%
		% do total	,0%	,9%	,9%
		Ra	-1,0	1,0	
	Alimentos com Vitamina D - >5 < 7 x semana	N	1	3	4
		% de Grupo	1,7%	5,2%	3,4%
		% do total	,9%	2,6%	3,4%
		Ra	-1,0	1,0	
	Alimentos com Vitamina D - >3 < 5 x semana	N	22	13	35
		% de Grupo	37,9%	22,4%	30,2%
		% do total	19,0%	11,2%	30,2%
		Ra	1,8	-1,8	
	Alimentos com Vitamina D - -< 3 x semana	N	35	41	76
		% de Grupo	60,3%	70,7%	65,5%
		% do total	30,2%	35,3%	65,5%
		Ra	-1,2	1,2	
Total		N	58	58	116
		% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% do total	50,0%	50,0%	100,0%

$X^2 = 4,788$

gl = 3

$p > 0,05$

**Prova do qui-quadrado**

	Valor	gl	Sig. assintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,788(a)	3	,188
Razón de verosimilitudes	5,247	3	,155
Razão de verosimilhança	,095	1	,758
Associação por linear	116		

(a) 4 casos (50,0%) têm uma frequência esperada inferior a 5.  
A frequência mínima esperada é ,50.

**Distribuição da medicação habitual nos dois grupos**

			Grupo		Total
			Saudáveis	Artrite reumatoide	
Medicação	Antiepilépticos	N	1	0	1
		% de Grupo	1,7%	,0%	,9%
		% do total	,9%	,0%	,9%
		Residuo ajustado	1,0	-1,0	
	Corticóides	N	0	32	32
		% de Grupo	,0%	55,2%	27,6%
		% do total	,0%	27,6%	27,6%
		Residuo ajustado	-6,6	6,6	
	DMARD's e/ou Biológicos ou outros para a AR	N	0	8	8
		% de Grupo	,0%	13,8%	6,9%
		% do total	,0%	6,9%	6,9%
		Residuo ajustado	-2,9	2,9	
	Outro	N	36	18	54
		% de Grupo	62,1%	31,0%	46,6%
		% do total	31,0%	15,5%	46,6%
		Residuo ajustado	3,4	-3,4	
Nenhum	N	21	0	21	
	% de Grupo	36,2%	,0%	18,1%	
	% do total	18,1%	,0%	18,1%	
	Residuo ajustado	5,1	-5,1		
Total		N	58	58	116
		% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
		% do total	50,0%	50,0%	100,0%

$X^2=68,0$

gl=4

p<0,05

**Prova do qui-quadrado**

	Valor	gl	Sig. assintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	68,000(a)	4	,000
Razão de verosimilhança	92,067	4	,000
Associação por linear	53,448	1	,000
N de casos válidos	116		

(a) 4 casas (40,0%) têm uma frequência esperada inferior a 5.  
A frequência mínima esperada é ,50.

**Médias de vitamina D e Exposição solar**

ExpSolar	N	Media	Desv. típ.
Baixa - 8 horas por dia < 1mês por ano	81	29,086	11,4632
Moderada - 8 horas dia 1-4 meses ano	32	33,813	14,9611
Elevado 8 horas dia >4 meses ano	3	50,667	21,4554
Total	116	30,948	13,2145

**Doseamento de vitamina D e níveis de exposição solar – TABELA ANOVA**

		Soma de quadrados	gl	Media quadrática	F	Sig.
VITD25Hidroxi * ExpSolar	Inter-grupos (Combinadas)	1709,753	2	854,876	5,258	,007
	Intra-grupos	18371,937	113	162,584		
	Total	20081,690	115			

**Medidas de associação**

	Eta	Eta cuadrado
VITD25Hidroxi * ExpSolar	,292	,085

**Médias de vitamina D e ingestão alimentar**

Alimentos	N	Media	Desv. típ.
Alimentos com Vitamina D - 7 x semana	1	36,000	.
Alimentos com Vitamina D - >5 < 7 x semana	4	33,250	6,2915
Alimentos com Vitamina D - >3 < 5 x semana	35	36,429	14,5062
Alimentos com Vitamina D - < 3 x semana	76	28,237	12,1938
Total	116	30,948	13,2145

**Doseamento de vitamina D e ingestão alimentar – TABELA ANOVA**

		Soma de quadrados	gl	Media quadrática	F	Sig.
VITD25Hidroxi * Alimentos	Inter-grupos (Combinadas)	1656,631	3	552,210	3,357	,021
	Intra-grupos	18425,058	112	164,509		
	Total	20081,690	115			

**Medidas de associação**

	Eta	Eta cuadrado
VITD25Hidroxi * Alimentos	,287	,082



**Médias de vitamina D e Medicação**

Medicação	N	Media	Desv. típ.
Antipiréticos	1	26,000	.
Corticóides	32	31,500	13,5099
DMARD's e/ou Biológicos ou outros para a AR	8	33,625	9,4103
Outro	54	31,407	13,5793
Nenhum	21	28,143	13,7160
Total	116	30,948	13,2145

**Tabela – Doseamento de vitamina D e medicação - TABELA ANOVA**

	Soma de quadrados	gl	Media quadrática	F	Sig.
VITD25Hidroxi Inter-grupos (Combinadas)	268,206	4	67,052	,376	,826
* Medicação Intra-grupos	19813,483	111	178,500		
Total	20081,690	115			

**Medidas de associação**

	Eta	Eta cuadrado
VITD25Hidroxi * Medicação	,116	,013

**RESUMO DO PROCESSAMENTO DOS CASOS**

	Casos					
	Incluídos		Excluídos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Idade * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
EVA * Grupo	58	50,0%	58	50,0%	116	100,0%
HAQ * Grupo	58	50,0%	58	50,0%	116	100,0%
DAS28 * Grupo	58	50,0%	58	50,0%	116	100,0%
IMC * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Hemoglobina * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Hct * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Leucocitos * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Plaquetas * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
VS * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
PCR * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
FR * Grupo	58	50,0%	58	50,0%	116	100,0%
AntiCCP * Grupo	58	50,0%	58	50,0%	116	100,0%
PTH * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
VITD25Hidroxi * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Cálcio * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Fosforo * Grupo	115	99,1%	1	,9%	116	100,0%
Glucose * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Ureia * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Creatinina * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
ClearCreatinina * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
P.Totais * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
Albumina * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
TGO * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
TGP * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%
FA * Grupo	116	100,0%	0	,0%	116	100,0%

Prova de amostras independentes – t de student

	Assumiram-se variâncias iguais	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferença de medias	Erro típ. da diferença	95% Intervalo de confiança para a diferença	
									Superior	Inferior
Idade	Sim	1,728	,191	-1,293	114	,198	-3,379	2,613	-8,555	1,797
	Não			-1,293	112,207	,199	-3,379	2,613	-8,556	1,797
IMC	Sim	,004	,949	,440	114	,661	,3843	,8742	-1,3475	2,1161
	Não			,440	113,908	,661	,3843	,8742	-1,3475	2,1161
Hemoglobina	Sim	,004	,951	2,362	114	,020	,5897	,2496	,0952	1,0842
	Não			2,362	113,945	,020	,5897	,2496	,0951	1,0842
Hct	Sim	,083	,774	1,758	114	,081	1,134	,645	-,144	2,413
	Não			1,758	113,966	,081	1,134	,645	-,144	2,413
Leucocitos	Sim	,333	,565	-,666	114	,507	-,2190	,3287	-,8702	,4323
	Não			-,666	113,932	,507	-,2190	,3287	-,8702	,4323
Plaquetas	Sim	,716	,399	-1,983	114	,050	-23,966	12,088	-47,911	-,020
	Não			-1,983	110,640	,050	-23,966	12,088	-47,919	-,012
VS	Sim	13,455	,000	-3,888	114	,000	-12,276	3,157	-18,531	-6,021
	Não			-3,888	92,524	,000	-12,276	3,157	-18,546	-6,005
PCR	Sim	22,440	,000	-3,046	114	,003	-,66284	,21762	-	-,23173
	Não			-3,046	65,907	,003	-,66284	,21762	-	-,22833
PTH	Sim	,047	,829	-,840	114	,403	-2,9950	3,5669	-	4,0709
	Não			-,840	113,022	,403	-2,9950	3,5669	-	4,0716
25 (OH)D	Sim	,146	,703	,532	114	,596	1,3103	2,4616	-3,5660	6,1867
	Não			,532	113,838	,596	1,3103	2,4616	-3,5661	6,1867
Cálcio	Sim	1,309	,255	-,416	114	,678	-,0259	,0621	-,1489	,0972
	Não			-,416	110,110	,678	-,0259	,0621	-,1490	,0973
Fosforo	Sim	8,168	,005	-,334	113	,739	-,0308	,0921	-,2133	,1517
	Não			-,333	104,825	,739	-,0308	,0923	-,2139	,1523
Glucose	Sim	,201	,655	1,136	114	,258	6,1552	5,4161	-4,5740	16,8844
	Não			1,136	112,293	,258	6,1552	5,4161	-4,5758	16,8861
Ureia	Sim	,917	,340	-2,852	114	,005	-5,3534	1,8768	-9,0713	-1,6356
	Não			-2,852	109,680	,005	-5,3534	1,8768	-9,0729	-1,6340
Creatinina	Sim	,146	,703	,936	114	,351	,0245	,0262	-,0273	,0763
	Não			,936	113,804	,351	,0245	,0262	-,0273	,0763
Cl. de Creatinina	Sim	,514	,475	,702	114	,484	3,2481	4,6272	-5,9183	12,4145
	Não			,702	113,940	,484	3,2481	4,6272	-5,9183	12,4145
P.Totais	Sim	1,348	,248	2,480	114	,015	,1686	,0680	,0339	,3033
	Não			2,480	106,849	,015	,1686	,0680	,0338	,3034
Albumina	Sim	1,790	,184	4,156	114	,000	,2193	,0528	,1148	,3238
	Não			4,156	110,917	,000	,2193	,0528	,1147	,3239
TGO	Sim	,504	,479	,150	114	,881	,2241	1,4935	-2,7345	3,1827
	Não			,150	99,614	,881	,2241	1,4935	-2,7391	3,1873
TGP	Sim	,008	,928	,171	114	,864	,5000	2,9233	-5,2910	6,2910
	Não			,171	103,257	,865	,5000	2,9233	-5,2975	6,2975
FA	Sim	2,193	,141	-1,461	114	,147	-6,0690	4,1546	-	2,1613
	Não			-1,461	112,903	,147	-6,0690	4,1546	-	2,1622

Valores laboratoriais

	Grupo	Media	N	Desv. típ.
Hemoglobina*	Saudáveis	13,440	58	1,3294
	Artrite reumatoide	12,850	58	1,3590
	Total	13,145	116	1,3708
Hct	Saudáveis	40,30	58	3,504
	Artrite reumatoide	39,17	58	3,444
	Total	39,73	116	3,506
Leucocitos	Saudáveis	6,359	58	1,7485
	Artrite reumatoide	6,578	58	1,7919
	Total	6,468	116	1,7660
Plaquetas*	Saudáveis	226,38	58	59,151
	Artrite reumatoide	250,34	58	70,538
	Total	238,36	116	65,918
VS*	Saudáveis	17,83	58	12,240
	Artrite reumatoide	30,10	58	20,698
	Total	23,97	116	18,017
PCR*	Saudáveis	,3345	58	,44744
	Artrite reumatoide	,9973	58	1,59584
	Total	,6659	116	1,21338
PTH	Saudáveis	55,693	58	18,2927
	Artrite reumatoide	58,688	58	20,0818
	Total	57,191	116	19,1835
25(OH)D	Saudáveis	31,603	58	13,5037
	Artrite reumatoide	30,293	58	13,0034
	Total	30,948	116	13,2145
Cálcio	Saudáveis	9,478	58	,3015
	Artrite reumatoide	9,503	58	,3647
	Total	9,491	116	,3334
Fosforo	Saudáveis	3,355	58	,4247
	Artrite reumatoide	3,386	57	,5556
	Total	3,370	115	,4920
Glucose	Saudáveis	106,500	58	30,9120
	Artrite reumatoide	100,345	58	27,3095
	Total	103,422	116	29,2034
Ureia*	Saudáveis	33,128	58	9,0485
	Artrite reumatoide	38,481	58	11,0643
	Total	35,804	116	10,4157
Creatinina	Saudáveis	,831	58	,1379
	Artrite reumatoide	,807	58	,1438
	Total	,819	116	,1408
Clearance Creatinina	Saudáveis	93,991	58	25,2018
	Artrite reumatoide	90,743	58	24,6310
	Total	92,367	116	24,8630
P.Totais*	Saudáveis	7,196	58	,3153
	Artrite reumatoide	7,027	58	,4108
	Total	7,111	116	,3743
Albumina*	Saudáveis	4,027	58	,2594
	Artrite reumatoide	3,808	58	,3069
	Total	3,918	116	,3036
TGO	Saudáveis	21,397	58	6,3327
	Artrite reumatoide	21,172	58	9,4482
	Total	21,284	116	8,0085
TGP	Saudáveis	25,276	58	12,9571
	Artrite reumatoide	24,776	58	18,1040
	Total	25,026	116	15,6758
FA	Saudáveis	67,690	58	21,2423
	Artrite reumatoide	73,759	58	23,4501
	Total	70,724	116	22,4835

\*p<0,05

**Doseamento de vitamina D por grupos**

Grupo	Media	N	Desv. típ.
Saudáveis	31,603	58	13,5037
Artrite reumatoide	30,293	58	13,0034
Total	30,948	116	13,2145

**Médias dos indicadores de actividade de doença na AR**

	Grupo	N	Media	Desv. típ.
EVA	Artrite reumatoide	58	55,14	24,691
HAQ	Artrite reumatoide	58	1,0626	,63016
DAS28	Artrite reumatoide	58	5,5933	1,57400

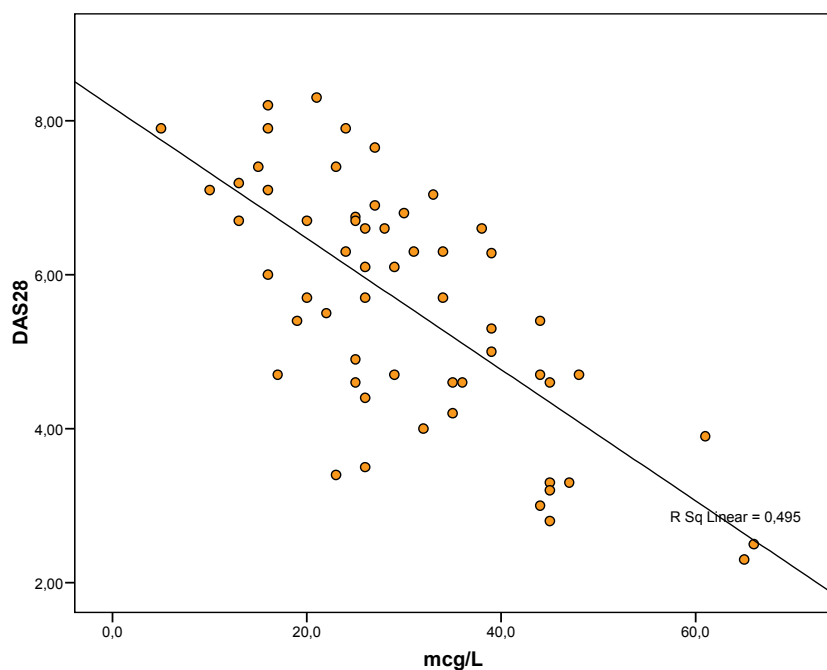
**Correlações de vários parâmetros com a vitamina D**

		VITD25Hidroxi
EVA	Correlação de Pearson	-,572(**)
	Sig. (bilateral)	,000
	N	58
HAQ	Correlação de Pearson	-,269(*)
	Sig. (bilateral)	,041
	N	58
DAS28	Correlação de Pearson	-,704(**)
	Sig. (bilateral)	,000
	N	58
IMC	Correlação de Pearson	,030
	Sig. (bilateral)	,746
	N	116
TempoDiagnóstico	Correlação de Pearson	,285(*)
	Sig. (bilateral)	,030
	N	58
VITD25Hidroxi	Correlação de Pearson	1
	N	116

\*\* A correlação é significativa a nível 0,01 (bilateral).

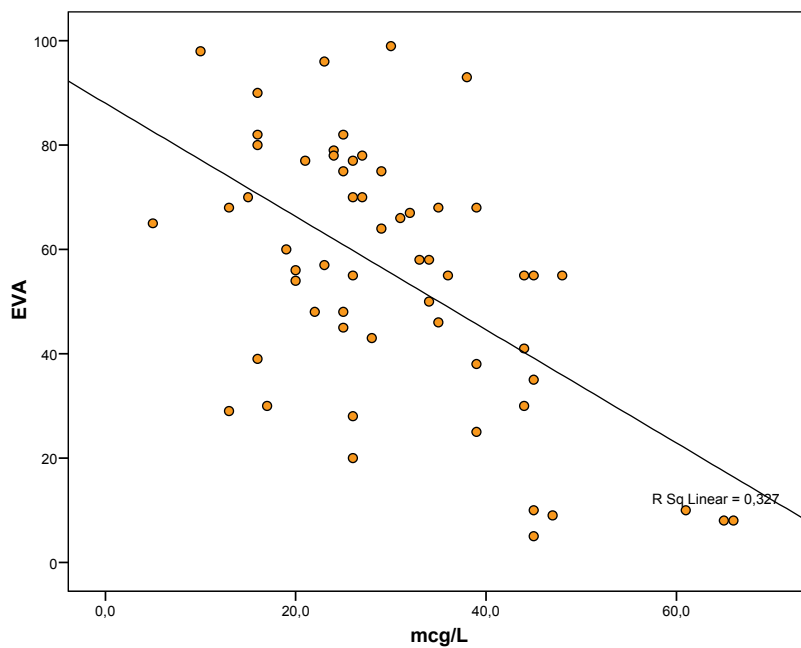
\* A correlação é significativa a nível 0,05 (bilateral).

**Doseamento de vitamina D e o DAS 28**



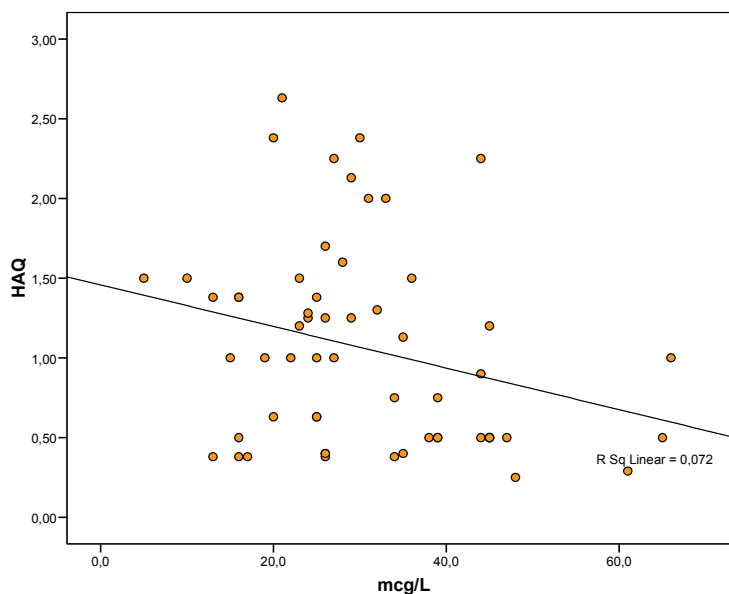
A relação é fortemente significativa:

**Doseamento de vitamina D e EVA**

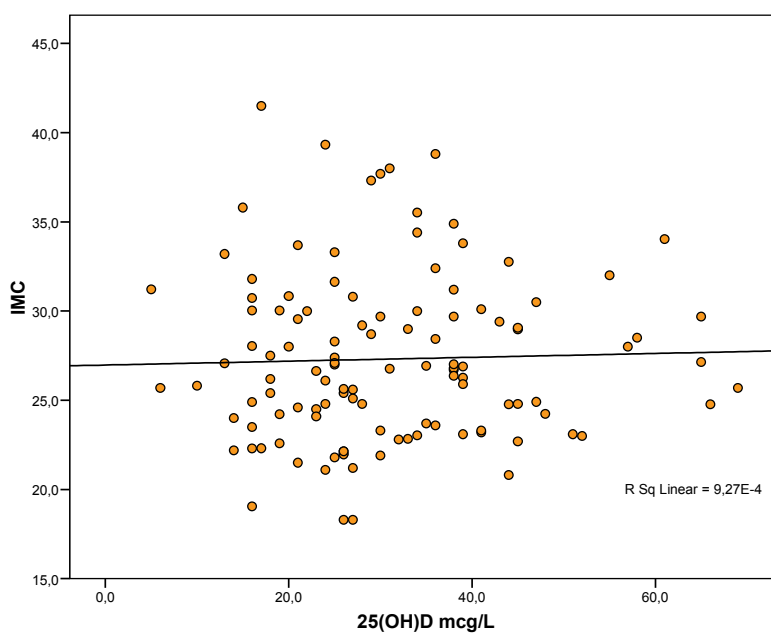


A relação é moderadamente

### O doseamento de vitamina D HAQ



### Relação IMC e doseamento de vitamina D



#### INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DE CORRELAÇÃO

- <0,2=muito fraco ou desprezível
- 0,2-0,39=fraco por vezes significativo
- 0,4-0,69=moderadamente significativo
- 0,7-0,89=fortemente significativo
- >0,9=muito forte ou perfeita

*(Hollyday in Bryman and Cramer, 1998)*





*“Faço o melhor que sei,  
Da melhor maneira de que sou capaz  
E pretendo continuar a fazê-lo assim até ao final”  
(Abraham Lincoln)*