



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

***Status* da Vitamina D em doentes com Artrite Reumatóide e correlação com a atividade da doença**

Maria João das Neves Bento e Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

Covilhã, maio de 2017

Dedicatória

Aos meus pais, à minha irmã, ao André

Agradecimentos

Primeiramente aos meus pais, João e Emília. Agradeço pelo amor e apoio incondicionais que demonstraram ao longo de todas as fases da minha vida, pelos princípios que me passaram, por sempre garantirem que nada me falte, por tudo. Sem eles, nada disto era possível, não havendo palavras que descrevam o meu amor e a minha gratidão.

Agradeço à minha avó Alice, por ter sido uma segunda mãe, aos meus avós paternos, António e Nazaré, por sempre olharem por mim, e às minhas tias, Martinha, Fernanda e Manuela, pela sua amizade e apoio.

Quero agradecer especialmente à minha irmã, Sara, pelo seu enorme coração e por estar incondicionalmente do meu lado, desde sempre. Ao André, por todo o carinho, pela forma única de me ajudar e acalmar, por ser um exemplo e um pilar na minha vida, por ser o meu melhor amigo. E à Sara, por ser a minha companhia de todas as horas, por sempre me ouvir, pelos momentos que partilhámos e pela amizade única que construímos. Eles foram o melhor destes últimos seis anos.

Quero agradecer aos meus amigos que, de uma forma ou de outra, estiveram sempre presentes e me apoiaram nos momentos mais e menos felizes. Um obrigado especial à Mica, pela preocupação e conselhos em relação à dissertação e ao estudo.

Um agradecimento especial ao Daniel por todo o apoio, paciência e carinho.

Não podia deixar de agradecer aos meus explicadores do secundário, Soeiro e Cândida, dos quais guardo grande carinho, por toda a paciência, dedicação e amizade.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro, pela disponibilidade, atenção e tempo despendido no desenvolvimento deste trabalho, pela paciência que teve comigo e com os meus inúmeros e-mails, pela confiança e pelo contributo no meu enriquecimento científico e profissional.

Àqueles não supramencionados, mas que de alguma forma possam ter contribuído na realização desta dissertação, o meu reconhecido agradecimento.

Resumo

Introdução: a Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica, caracterizada pela ativação auto-imune, particularmente, contra os tecidos sinoviais. A sua patogénese permanece em investigação, mas, suscetibilidade genética e fatores ambientais serão preponderantes. A vitamina D poderá ser um desses fatores ambientais. Um aporte reduzido de vitamina D tem sido associado a um maior risco de desenvolver AR e a sua deficiência parece ser prevalente em indivíduos com AR. Diversas investigações têm ainda demonstrado uma correlação inversa entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e os parâmetros da atividade da doença.

Objetivo: postulando a hipótese que o *status* da vitamina D poderá ser um dos determinantes no controlo da severidade das manifestações da AR, este estudo foi delineado com o objetivo de determinar a prevalência da deficiência de vitamina D numa população de doentes com AR e avaliar a correlação entre o *status* da vitamina D e o *score* de atividade da doença.

Materiais e Métodos: foi conduzido um estudo observacional transversal, incluindo 80 doentes com AR. As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos doentes foram recolhidas através da consulta dos respetivos processos clínicos. A avaliação do *status* da vitamina D foi feita através da medição dos níveis séricos de 25(OH)D. Definiu-se deficiência como um nível sérico de 25(OH)D igual ou inferior a 20 ng/ml (50 nmol/L). O *score* DAS28-VHS foi o instrumento utilizado para calcular a atividade da doença. Foi aplicado o software SPSS para análise estatística dos dados obtidos e considerado estatisticamente significativo, um $p < 0.05$.

Resultados: a população em estudo apresenta 34 (42,5%) doentes com deficiência de Vitamina D. O valor médio do nível sérico de 25(OH)D é $26,86 \pm 17,63$ (4-100) ng/ml. Numa análise não ajustada, os níveis de 25(OH)D demonstraram-se significativa e negativamente associados com os parâmetros clínicos e laboratoriais de atividade da doença, incluindo o número de articulações tumefatas ($p=0,015$), o número de articulações dolorosas ($p=0,017$) e valor da VHS ($p=0,000$). Observou-se, ainda, uma correlação negativa e altamente significativa entre os níveis de 25(OH)D e o *score* DAS28-VHS ($r=-0,415$; $p<0,00$).

Conclusão: demonstrou-se que a deficiência de vitamina D é prevalente na população de doentes com AR e, que o *status* da vitamina D estará inversamente correlacionado com a atividade e progressão da doença. Assim, os níveis de vitamina D devem ser avaliados e, a suplementação farmacológica de vitamina D considerada como adjuvante terapêutico, para controlo da severidade e alívio sintomático da doença, proporcionando uma melhoria na qualidade de vida dos doentes com AR.

Palavras-chave

Artrite Reumatóide; Doença auto-imune; Inflamação; Vitamina D; Score de Atividade da Doença (DAS28-VHS).

Abstract

Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by loss of self-tolerance leading to immune activation particularly against synovial tissues. Its pathogenesis is still under investigation, although it could be attributable to genetic susceptibility and environmental factors. Vitamin D could be one of the environmental factors related to RA disease. Reduced vitamin D intake has been linked to increased susceptibility to the development of RA and Vitamin D deficiency seems to be common in RA patients. Several studies show an inverse correlation between serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and parameters of RA disease activity.

Aim: With the hypothesis that Vitamin D deficiency could be one of the causes for persisting disease activity in RA patients, this study was designed to estimate the prevalence of vitamin D deficiency in patients with RA and to evaluate the correlation between Vitamin D *status* and RA disease activity score.

Methods: A cross-sectional observational study was conducted. 80 RA patients were included in this study. Patient's demographic, clinical and laboratorial characteristics were collected through clinical process consultation. Vitamin D as 25(OH)D was measured to determine the status of vitamin D of all subjects. Vitamin D deficiency was defined as a 25(OH)D serum level equal or below 20 ng/ml (50 nmol/L). Disease activity of RA patients was accessed based on the disease activity score index of a 28-joint count (DAS28) using serum erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels, DAS28-ESR. SPSS was used for statistical analysis of data obtained. Statistical significance was considered $p < 0.05$.

Results: Among the study sample, vitamin D deficiency was detected in 34 patients (42,5%). The mean serum level of 25(OH)D was $26,86 \pm 17,63$ (4-100) ng/ml. In unadjusted analyses, 25(OH)D serum levels were significantly and negatively associated with clinical parameters and laboratorial measures of disease activity including swollen joint count ($p=0,015$), tender joint count ($p=0,017$) and ESR levels ($p=0,000$). A significant inverse correlation, between serum 25(OH)D levels and DAS28-ESR ($r=-0,415$; $p<0,00$), was also shown.

Conclusion: This study shows that vitamin D deficiency is quite prevalent in RA patients and that vitamin D deficiency may be linked to disease activity and progression. Therefore, vitamin D levels should be scanned in these patients and supplementation considered among the RA management armamentarium to help improve disease severity and symptomatology to boost RA patient's quality of life.

Keywords

Rheumatoid Arthritis; Autoimmune disease; Inflammation; Vitamin D; Disease Activity (DAS28-ESR).

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Keywords	vii
Índice.	viii
Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xi
Lista de acrónimos.....	xii
1. Introdução	1
1.1. Artrite Reumatóide.....	1
1.2. Vitamina D: metabolismo e funções biológicas.....	2
1.3. O papel da Vitamina D na Artrite Reumatóide	4
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo geral	4
1.4.2. Objetivos específicos	4
2. Metodologia de investigação	5
2.1. Tipo de estudo	5
2.2. Local e população de estudo	5
2.3. Método de recolha de dados.....	7
2.4. Variáveis.....	8
2.5. Determinação do <i>status</i> da vitamina D	9
2.6. Cálculo do <i>score</i> de atividade da doença.....	10
2.7. Análise de dados e métodos estatísticos	11
2.8. Considerações éticas e legais.....	11
3. Resultados	12
3.1. Análise Descritiva: caracterização da amostra populacional	12
3.2. Análise comparativa: determinantes e parâmetros influenciáveis pelo <i>status</i> de vitamina D.....	16
3.3. Correlação entre o <i>status</i> da vitamina D e o <i>score</i> da atividade da doença	18
4. Discussão.....	20
4.1. A incidência de AR é predominante no sexo feminino	20

4.2.	Comorbilidades.....	20
4.2.1.	AR, deficiência de vitamina D e o risco cardiovascular	20
4.2.2.	AR, deficiência de vitamina D e a prevalência de osteoporose.....	21
4.2.3.	AR e associação a transtornos psicológicos.....	22
4.3.	Elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em doentes com AR.....	22
4.4.	Correlação entre o <i>status</i> da vitamina D e a atividade da doença e elementos confusionais da análise.....	23
4.5.	Comparação dos resultados com estudos semelhantes	26
4.6.	Limitações do estudo	27
5.	Conclusão	28
6.	Referências bibliográficas.....	29
7.	Anexos	33
7.1.	Autorização da Comissão de Ética da ULS-CB, EPE:	33
7.2.	<i>Outputs</i> da análise estatística comparativa das variáveis caracterizadoras da amostra entre os três subgrupos de <i>status</i> da vitamina D.....	34
7.3.	<i>Outputs</i> da análise estatística de correlação entre o <i>status</i> da vitamina D e o <i>score</i> de atividade da doença	41

Lista de figuras

Figura 1 - Síntese e metabolismo da vitamina D na regulação do cálcio, fosfato e do metabolismo ósseo	2
Figura 2 - Metabolismo da vitamina D: funções extra-esqueléticas	3
Figura 3 - Diagrama do método de seleção da amostra populacional em estudo.	7
Figura 4 - Comorbilidades mais prevalentes na amostra populacional	12
Figura 5 - Distribuição dos doentes pelos subgrupos de <i>status</i> de vitamina D	13
Figura 6 - Distribuição dos doentes pelos subgrupos de atividade da doença	15
Figura 7 - Representação gráfica: associação entre o nível sérico de 25(OH)D e os subgrupos de atividade da doença	19
Figura 8 - Gráfico de dispersão: correlação entre o <i>score</i> DAS28-VHS e o nível sérico de 25(OH)D	19

Lista de tabelas

Tabela 1 - Critérios de classificação para a AR do ACR/EULAR de 2010	6
Tabela 2 - Variáveis sociodemográficas e comportamentais.	8
Tabela 3 - Variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas.	8
Tabela 4 - Categorização do <i>status</i> de vitamina D, consoante o nível sérico de 25(OH)D.	9
Tabela 5 - Categorização da atividade da doença, consoante <i>score</i> DAS28-VHS.	10
Tabela 6 - Avaliação dos parâmetros caracterizadores da AR.	14
Tabela 7 - Análise comparativa das variáveis caracterizadoras da amostra nos três subgrupos de <i>status</i> de vitamina D.	16
Tabela 8 - Diferenças no nível médio sérico de 25(OH)D entre os subgrupos de atividade da doença.	18

Lista de acrónimos

1,25(OH)2D 1,25-di-hidroxivitamina D

25(OH)D 25-hidroxivitamina D

ACR *American College of Rheumatology*

AR Artrite Reumatóide

CCP Peptídeo Citrulinado Cíclico

CO Corticóide Oral

DAS *Disease Activity Score*

DP Desvio Padrão

DMII Diabetes Mellitus tipo II

DMARD *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*

DRC Doença Renal Crónica

DHC Doença Hepática Crónica

EPE Entidade Pública Empresarial

EULAR *European League against Rheumatism*

F Feminino

FR Fator Reumatóide

HTA Hipertensão Arterial

IMC Índice de Massa Corporal

M Masculino

MAX Máximo

MIN Mínimo

PCR Proteína C - Reativa

PD Perturbação Depressiva

SPSS *Statistical Package for the Social Sciences*

ULS-CB Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

UR Unidade de Reumatologia

UVB Ultravioleta - B

VDR Recetor de Vitamina D

VHS Velocidade de Hemossedimentação

1. Introdução

1.1. Artrite Reumatóide

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crónica auto-imune, inflamatória e multi-sistémica, caracterizada pela perda de auto-tolerância e ativação imune, particularmente, contra os tecidos sinoviais. As suas causas permanecem desconhecidas, mas, suscetibilidade genética, fatores hormonais e interação de alguns determinantes ambientais, como tabagismo, consumo de álcool, infeções e fatores dietéticos, serão preponderantes na sua patogénese.^{1,2} A presença de sinovite é a característica fundamental da doença que se manifesta, geralmente, por poliartrite periférica e simétrica. Os sintomas iniciais da AR resultam da inflamação das articulações, dos tendões e das bursas.³ A inflamação articular causa alterações características: edema, dor e, por vezes, rubor e calor. Causa também rigidez, sensação de prisão dos movimentos, especialmente, no início da manhã, ou, após períodos de repouso. Se não for tratada, a inflamação conduz à destruição progressiva do tecido articular e peri-articular. Assim, frequentemente, os doentes queixam-se de incapacidade funcional e dores crónicas. Por ser uma doença sistémica, a AR pode levar a uma variedade de manifestações extra-articulares, incluindo fadiga, nódulos subcutâneos, envolvimento pulmonar, pericardite, neuropatia periférica, vasculite e anormalidades hematológicas.³ A AR afeta cerca de 1% da população mundial, sendo a sua prevalência cerca de três vezes superior no sexo feminino.^{2,4} Em Portugal, estima-se que a AR afete 0,5-0,9% da população.⁵ O diagnóstico clínico da AR, pode ser feito com base nos Critérios de classificação para a AR do *American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR)* de 2010, que avaliam, essencialmente, os sinais e sintomas de uma artrite inflamatória crónica, sendo que os resultados laboratoriais fornecem uma importante informação suplementar (Tabela 1)³. Os doentes com AR, frequentemente, apresentam reagentes de fase aguda inespecíficos elevados, como a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e a Proteína C - Reativa (PCR). A deteção de Fator Reumatóide (FR) e de anticorpos contra o Peptídeo Citrulinado Cíclico (Anti-CCP) no soro é importante na diferenciação da AR de outras doenças poliarticulares.³ O tratamento farmacológico da AR inclui a corticoterapia, os DMARD's (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) convencionais, que incluem a hidroxicloroquina, a sulfasalazina, o metotrexato e a leflunomida, e os DMARD's biológicos, que incluem os inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF), anakinra, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. Pode-se ainda recorrer a fármacos anti-inflamatórios não esteroides e a analgésicos, para o controle da sintomatologia.³

1.2. Vitamina D: metabolismo e funções biológicas

A vitamina D e os seus metabolitos são hormonas e precursores hormonais lipossolúveis. Embora a dieta alimentar seja uma fonte de Vitamina D: colecalciferol (vitamina D3), proveniente de fontes animais, e, ergocalciferol (vitamina D2), proveniente de fontes vegetais, a maioria dos alimentos são naturalmente pobres em vitamina D.⁶ A sua principal fonte é a pele, onde, em resposta à radiação Ultravioleta - B (UVB), uma clivagem fotoquímica transforma 7-deidrocolesterol em Vitamina D3. Subsequentemente, a Vitamina D3 é 25-hidroxilada em 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) no fígado.³ A forma ativa, 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]2D), ou calcitriol, é biossintetizada no rim através da 1 α -hidroxilação da 25(OH)D pela enzima CYP27B.^{4,6} O calcitriol é a principal hormona esteroide envolvida na homeostasia mineral do cálcio e fosfato, essencial ao metabolismo ósseo (Figura 1).⁷

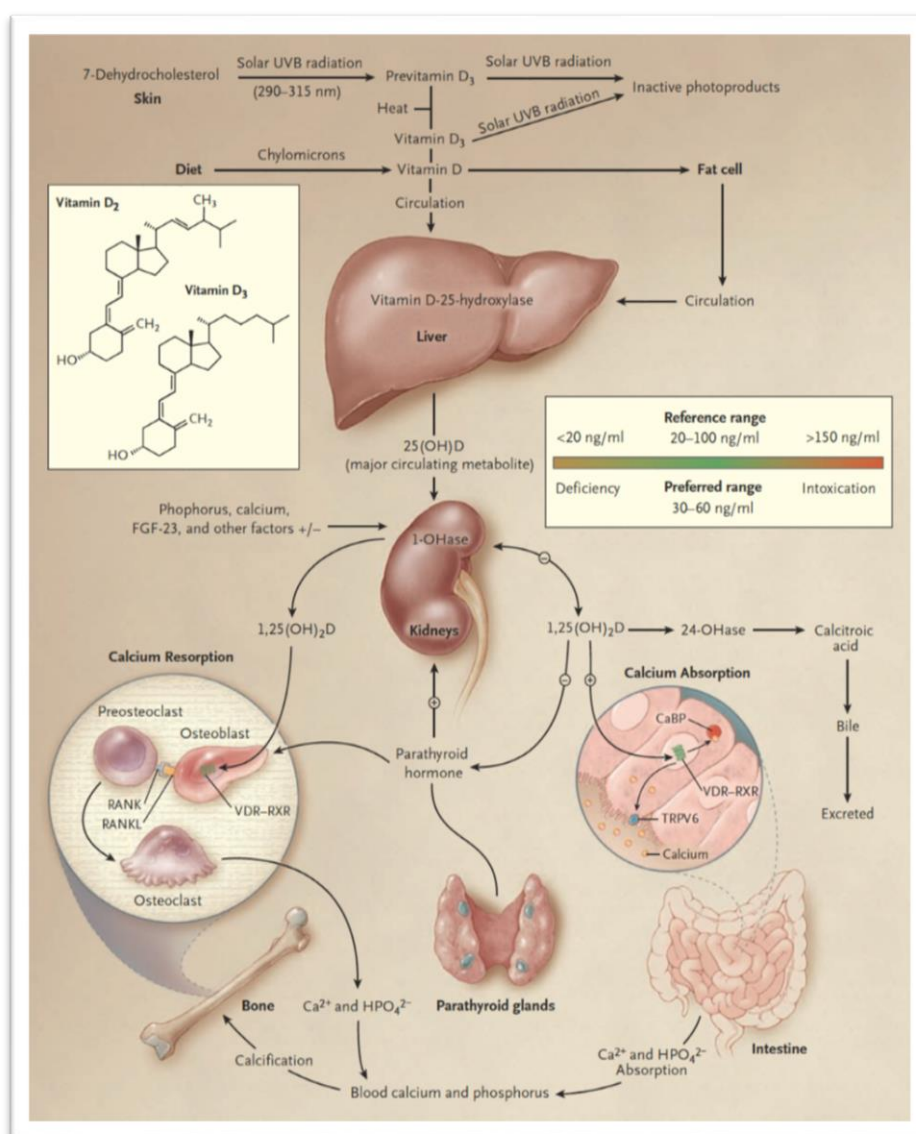


Figura 1 - Síntese e metabolismo da vitamina D na regulação do cálcio, fosfato e do metabolismo ósseo (adaptado de Holick, 2007).⁷

Estudos recentes, porém, evidenciam o papel biológico extra-esquelético da Vitamina D. Células cerebrais, prostáticas, intestinais e do tecido mamário, entre outras dos mais diversos tecidos do organismo, bem como células do sistema imune, como monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B ativados expressam o recetor de Vitamina D (VDR) e CYP27B1. Como tal, produzem de forma autócrina e parácrina, a forma ativa da Vitamina D, que por sua vez, se liga aos VDR, regulando a expressão de mais de 200 genes que afetam funções celulares como proliferação, diferenciação, apoptose e angiogénese.⁷ Pensa-se que o calcitriol module o sistema imune de uma maneira semelhante às citocinas, através da inibição da imunidade adquirida e ativação do sistema imune inato.^{6,8}

Estudos demonstram uma associação entre a deficiência de vitamina D e cancros, doenças cardiovasculares e doenças auto-imunes como Diabetes Mellitus tipo 1, Esclerose Múltipla, Doença Intestinal Inflamatória, Lúpus Eritematoso Sistémico e AR (Figura 2).⁷ Em alguns casos, esta associação está relacionada com o risco de desenvolver ou com o grau de atividade da doença.⁹

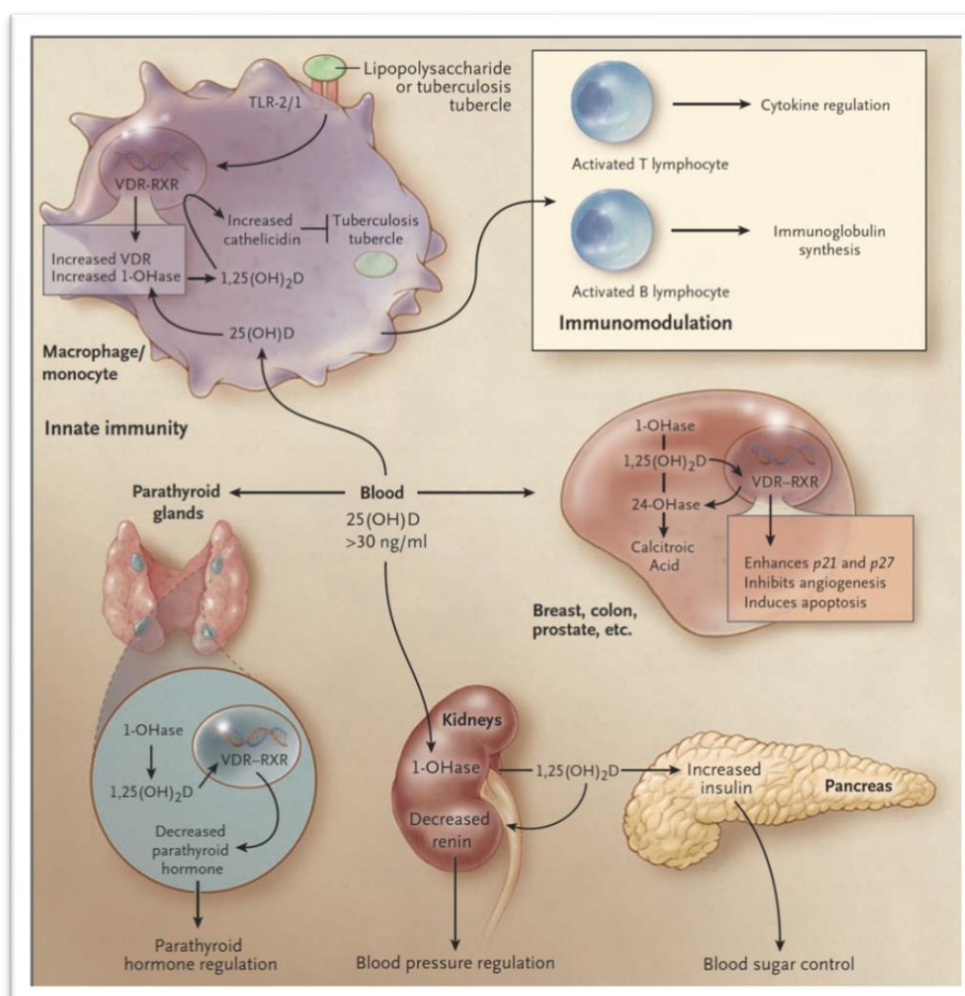


Figura 2 - Metabolismo da vitamina D: funções extra-esqueléticas (adaptado de Holick, 2007).⁷

1.3. O papel da Vitamina D na Artrite Reumatóide

Um dos potenciais fatores ambientais relacionados com patogénese da AR será a vitamina D.¹ Estudos recentes demonstram que um aporte reduzido de vitamina D tem sido associado a um maior risco de desenvolver AR e que a sua deficiência é prevalente em indivíduos com AR.¹⁰⁻¹⁷ Diversas investigações têm ainda demonstrado uma correlação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e os parâmetros de atividade da doença.^{12,13,15-20} Tendo em conta as suas propriedades imuno-moduladoras e anti-inflamatórias, poderá ser particularmente importante, o papel terapêutico adjuvante da suplementação farmacológica de vitamina D, no controlo das manifestações da doença e, como tal, na melhoria da qualidade de vida dos doentes com AR. Assim, o presente estudo foi desenvolvido tendo por base a hipótese de que existe uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o *score* de atividade da AR e, que o *status* da vitamina D poderá ser um dos determinantes no controlo da severidade das manifestações da doença.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo geral

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de determinar a prevalência da deficiência de vitamina D e correlacionar o *status* de vitamina D com o *score* de atividade da doença, numa população de doentes com AR, seguidos em consulta na Unidade de Reumatologia (UR) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULS-CB).

1.4.2. Objetivos específicos

- Determinar o *status* de Vitamina D dos doentes da população em estudo;
- Determinar a prevalência de suficiência, insuficiência e deficiência de vitamina D na população em estudo;
- Avaliar possíveis determinantes que influenciem o *status* de vitamina D;
- Calcular o *score* de atividade da doença;
- Determinar quais os parâmetros de atividade da doença que variam com o *status* da vitamina D;
- Correlacionar o *status* de Vitamina D com a atividade da doença.

2. Metodologia de investigação

2.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo de natureza observacional e analítica. Trata-se de um estudo observacional uma vez que os dados foram recolhidos sem intervenção ou modificação por parte do investigador. A sua classificação como estudo analítico deve-se ao facto de se tratar de uma investigação que procura expor associações entre variáveis.

Quanto ao desenvolvimento no tempo, trata-se de um estudo transversal, tendo a recolha de dados, sido simultânea para todas as variáveis, para um determinado intervalo de tempo específico, através da consulta dos processos clínicos de uma população previamente definida.

2.2. Local e população de estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.

Os critérios de inclusão aplicados no estudo foram:

- Inscrição em consulta na UR da ULS-CB;
- Critérios de classificação para a AR do ACR/EULAR de 2010 (Tabela 1)³;
- Determinação do nível sérico de 25(OH)D;
- Idade igual ou superior a 18 anos.

Tabela 1 - Critérios de classificação para a AR do ACR/EULAR de 2010

		Score
Envolvimento articular	1 grande articulação (ombro, cotovelo, quadril, joelho, tornozelo);	0
	2-10 grandes articulações;	1
	1-3 pequenas articulações (MCF, IFP, IF do polegar, MTF, punhos);	2
	4-10 pequenas articulações;	3
	> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação).	5
Serologia	FR negativo e anti-CCP negativo;	0
	FR fracamente positivo ou anticorpos anti-CCP fracamente positivos (≤ 3 vezes ULN);	2
	FR altamente positivo ou anticorpos anti-CCP altamente positivos (≥ 3 vezes ULN);	3
Reagentes de fase aguda	PCR normal e VHS normal;	0
	PCR anormal ou VHS anormal;	1
Duração dos sintomas	< 6 semanas;	0
	≥ 6 semanas;	1

Um score ≥ 6 preenche requisitos para definir AR. Anti-CCP, anticorpo peptídeo cíclico citrulinado; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; IF, interfalângica; MCF, metacaropofalângica; MTF, metatarsopofalângica; IFP, interfalângica proximal; FR, fator reumatóide; ULN, limite superior de normalidade (adaptado de *Harrison's principles of internal medicine, 19th edition*)³.

Os critérios de exclusão aplicados no estudo foram:

- Falta de seguimento em consulta na UR da ULS-CB;
- Estados que interferem com o metabolismo e/ou absorção da vitamina D:
 - Doença Renal Crónica (DRC);
 - Doença Hepática Crónica (DHC);
 - Hipertiroidismo;
 - Patologia da Paratiróide;
 - Síndromes de má absorção intestinal;

De um total de 105 doentes, inscritos em consulta na UR da ULS-CB, com o diagnóstico de AR, 99 cumprem os critérios de inclusão, sendo que, destes, foram excluídos 19: oito por, aquando a colheita de dados, já não se encontrarem em seguimento em consulta na UR da ULS-CB; um por apresentar DRC; dois por apresentarem DHC; seis por apresentarem doença da tiróide não especificada; um por apresentar doença da paratiróide e, um por apresentar síndrome de má absorção intestinal. Assim, a amostra final é constituída por 80 indivíduos (Figura 3).

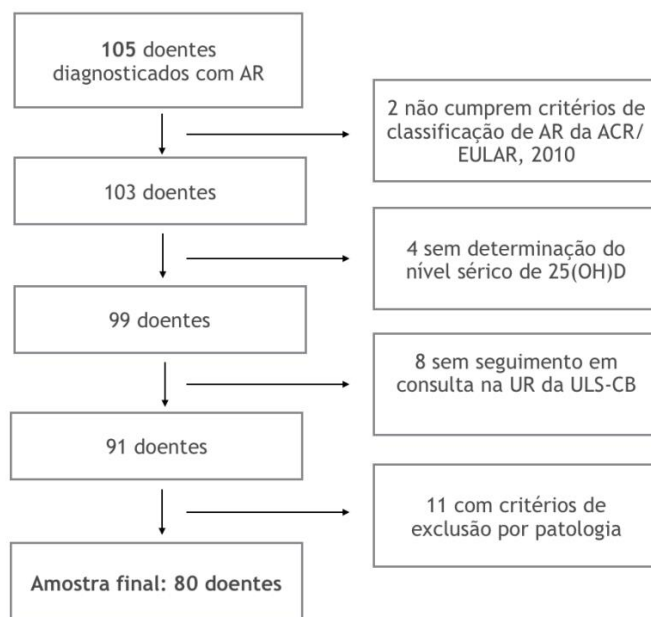


Figura 3 - Diagrama do método de seleção da amostra populacional em estudo.

2.3. Método de recolha de dados

A recolha de dados foi executada em duas fases: inicialmente, com o auxílio do gabinete de codificação da ULS-CB, foram identificados os processos correspondentes aos doentes diagnosticados com AR, seguidos em consulta na UR da ULS-CB; posteriormente procedeu-se à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo e, por fim, feita a recolha dos dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos 80 doentes através da consulta dos respetivos processos clínicos. As variáveis incluídas são contemporâneas à mais recente análise do nível sérico de 25(OH)D de cada doente.

2.4. Variáveis

As variáveis analisadas, para a amostra populacional em estudo, são apresentadas nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Variáveis sociodemográficas e comportamentais.

Variáveis sociodemográficas e comportamentais
Sexo
Idade
Índice de Massa Corporal (IMC)
Antecedentes de hábitos tabágicos
Suplementação farmacológica de vitamina D

Tabela 3 - Variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas.

Variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas
Comorbilidades
Níveis séricos de 25(OH)D
Caraterizadoras da AR
Duração da doença
Contagem das Articulações Tumefatas
Contagem das Articulações Dolorosas
VHS
PCR
Anti-CCP
FR
Terapia com DMARD convencional
Terapia com DMARD biológico
Terapia com Corticóide Oral (CO)
Duração da terapia com CO

2.5. Determinação do *status* da vitamina D

A determinação do *status* da vitamina D foi feita através da avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D.

Definiu-se suficiência de vitamina D como um nível sérico de 25(OH)D igual ou superior a 30 ng/ml (75 nmol/L), a insuficiência como um nível sérico de 25(OH)D compreendido entre 21 e 29 ng/ml (50-75 nmol/L) e a deficiência como um nível sérico de 25(OH)D igual ou inferior a 20 ng/ml (50 nmol/L).

Os doentes foram categorizados em três subgrupos de *status* da vitamina D, consoante respetivo nível sérico de 25(OH)D (ng/ml), como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 - Categorização do *status* de vitamina D, consoante o nível sérico de 25(OH)D.

Nível sérico de 25(OH)D (ng/ml)	<i>Status</i> de vitamina D correspondente
25(OH)D \geq 30 ng/ml	Suficiência
20 < 25(OH)D \leq 29 ng/ml	Insuficiência
25(OH)D \leq 20 ng/ml	Deficiência

2.6. Cálculo do score de atividade da doença

O *Disease Activity Score 28-VHS* (DAS28-VHS), foi o instrumento utilizado para calcular a atividade da doença.

Este instrumento utiliza três variáveis: VHS, o número de articulações dolorosas e o número de articulações tumefatas, das 28 avaliadas (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos, bilateralmente). Considera-se articulação dolorosa aquela que apresente algum grau de desconforto, não necessariamente dor intensa, quando avaliada pela dígito-pressão da sua interlinha ou por sua mobilização passiva. Considera-se tumefata a articulação que se apresente edemaciada.²¹

O score DAS28-VHS dá uma indicação absoluta da atividade da AR.²¹ Procedeu-se ao cálculo deste score para todos os doentes da amostra, que foram categorizados por quatro subgrupos de atividade da doença, consoante o respetivo score DAS28-VHS (Tabela 5). A calculadora DAS28-VHS utilizada foi “DAS28 CALCULATOR with 3 variables - version 1.1 by A. den Broeder, M. Zandbelt and M. Flendrie”²².

Tabela 5 - Categorização da atividade da doença, consoante score DAS28-VHS.

Score DAS28-VHS	Atividade da doença correspondente
DAS28-VHS < 2.6	Remissão
$2.6 \leq \text{DAS28-VHS} < 3.2$	Atividade ligeira
$3.2 \leq \text{DAS28-VHS} \leq 5.1$	Atividade moderada
DAS28-VHS > 5.1	Atividade elevada

2.7. Análise de dados e métodos estatísticos

O tratamento estatístico dos dados deste estudo foi efetuado com auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®)* versão 21.0.

Inicialmente foi efetuada uma análise estatística descritiva. Para as variáveis categóricas, foram determinadas as frequências. Para as variáveis contínuas foram determinadas as médias, medianas, desvios padrão e variâncias. Recorreu-se aos testes paramétricos teste *t de Student*, ANOVA e teste de *Bonferroni* para a comparação dos valores médios de variáveis numéricas contínuas. Para a análise da associação estatística entre variáveis categóricas, recorreu-se ao teste do *Qui-quadrado*. O teste de correlação de *Pearson* permitiu analisar a correlação entre duas variáveis numéricas e observar o grau de significância da relação estatística entre as mesmas.

Foi considerado estatisticamente significativo, um $p < 0.05$.

2.8. Considerações éticas e legais

O investigador deste estudo regeu-se pelas boas práticas éticas e legais.

O estudo foi realizado com o deferimento do Presidente do Conselho de Administração da ULS-CB, EPE, Sr. Dr. António Vieira Pires, do Presidente da Comissão de Ética, Sr. Dr. João Gabriel. (Anexo 1).

Devido à natureza observacional e confidencial da recolha de dados, não foi necessário consentimento informado por parte dos integrantes do estudo. O anonimato da recolha de dados foi garantido através da atribuição de um código numérico aos doentes, não constando da base de dados informática qualquer elemento identificativo dos mesmos.

3. Resultados

3.1. Análise Descritiva: caracterização da amostra populacional

3.1.1. Características sociodemográficas e comportamentais

A amostra populacional deste estudo é constituída por 80 doentes com AR, com uma idade média de $61,68 \pm 13,75$ [média \pm desvio padrão (DP)], (32-90) (MIN-MAX) anos.

Esta amostra é constituída maioritariamente por mulheres, sendo 67 (83,3%) doentes do sexo feminino e, 13 (16,3%) do sexo masculino.

O IMC médio da amostra é de $27,04 \pm 4,19$ (20,4-36,2) Kg/m².

Em relação aos comportamentos relacionados com o estado de saúde, 17 (21,3%) doentes apresentam antecedentes de hábitos tabágicos e, 57 (71,3%) doentes encontram-se a fazer suplementação farmacológica de vitamina D.

3.1.2. Comorbilidades

Procedeu-se, ainda, ao registo das comorbilidades mais prevalentes nesta amostra populacional, apresentado graficamente na Figura 4.

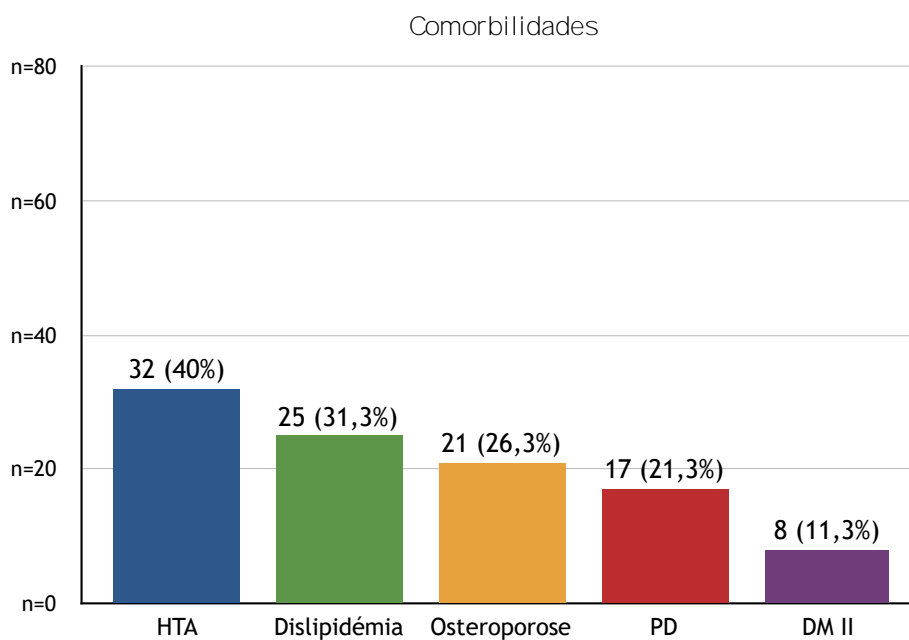


Figura 4 - Comorbilidades mais prevalentes na amostra populacional. HTA, Hipertensão Arterial; PD, Perturbação Depressiva; DMII, Diabetes Mellitus tipo II.

3.1.3. Determinação do *Status* da vitamina D

A amostra populacional apresenta 23 (28,8%) doentes com suficiência de Vitamina D, 23 (28,8%) doentes com insuficiência de Vitamina D e, 34 (42,5%) doentes com deficiência de Vitamina D (Figura 5).

O valor médio do nível sérico de 25(OH)D é $26,86 \pm 17,63$ (4-100) ng/ml, indicando uma insuficiência de Vitamina D nesta amostra populacional.

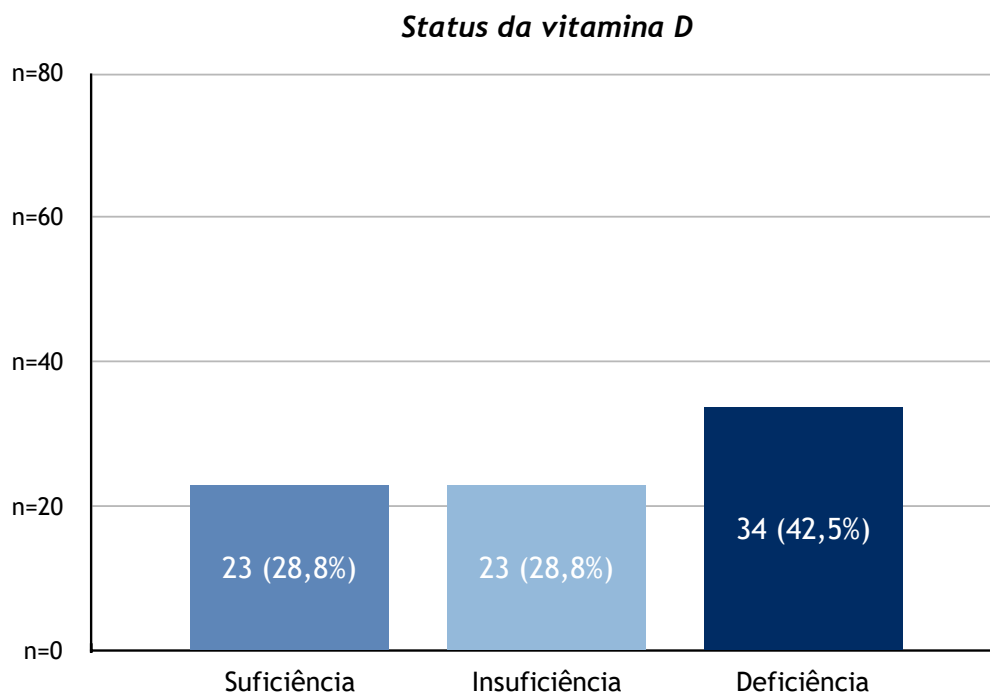


Figura 5 - Distribuição dos doentes pelos subgrupos de *status* de vitamina D.

3.1.4. Caracterização da AR: parâmetros clínicos e laboratoriais

Na Tabela 6, estão discriminados os principais parâmetros, clínicos e laboratoriais, caracterizadores da AR, para a amostra populacional em estudo.

Tabela 6 - Avaliação dos parâmetros caracterizadores da AR.

Variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas caracterizadoras da AR	Valores, média \pm DP (MIN-MAX) ou N/ (%)
Duração da doença (meses)	106,69 \pm 109,90 (6-505)
Articulações Tumefatas (0-28)	1,48 \pm 2,59 (0-16)
Articulações Dolorosas (0-28)	0,74 \pm 1,84 (0-12)
VHS (mm/H)	20,28 \pm 12,24 (2-50)
PCR (mg/dL)	1,028 \pm 0,945 (0,06-4,58)
Anti-CCP Positivo	52 (65%)
FR Positivo	57 (71,3%)
Terapia com DMARD Convencional	75 (93,8%)
Terapia com DMARD Biológico	14 (17,5%)
Terapia com CO	71 (88,8%)
Duração da terapia com CO (meses)	54,06 (6-216)

3.1.5. Cálculo do score DAS28-VHS e determinação da atividade da doença

Calculou-se o score DAS28-VHS para todos os doentes da amostra. O valor médio do score DAS28-VHS foi de $2,73 \pm 0,95$ (0,68-5,65).

Determinou-se a atividade da doença correspondente, sendo que 42 (52,5%) doentes apresentam-se em remissão, 18 (22,5%) apresentam atividade ligeira, 18 (22,5%) apresentam atividade moderada e, 2 (2,5%) apresentam atividade elevada (Figura 6).

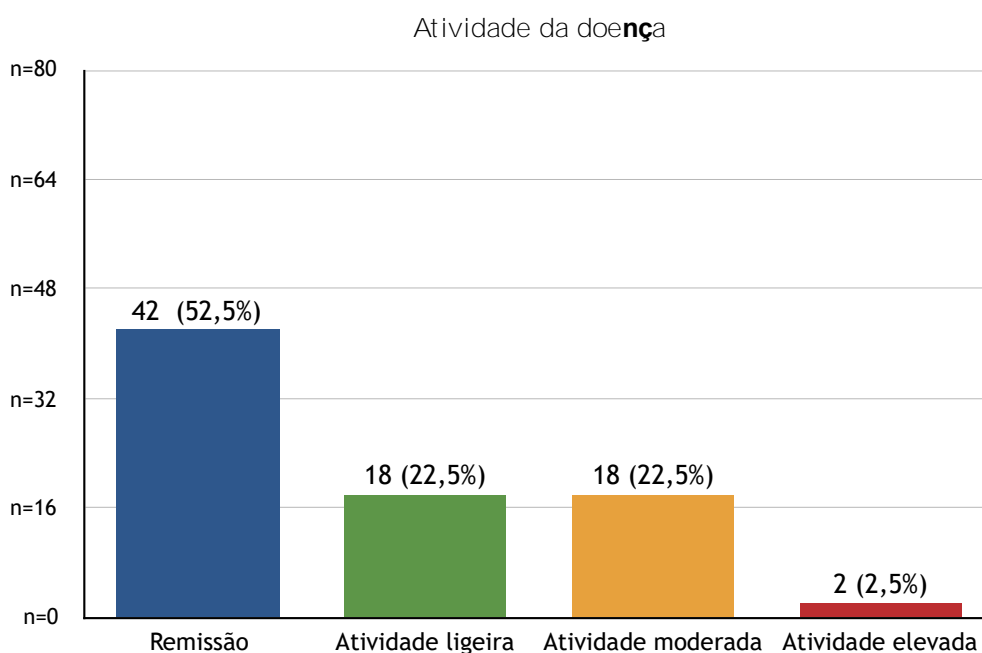


Figura 6 - Distribuição dos doentes pelos subgrupos de atividade da doença.

3.2. Análise comparativa: determinantes e parâmetros influenciáveis pelo *status* de vitamina D.

Procedeu-se a uma análise comparativa das variáveis caracterizadoras da amostra populacional nos três subgrupos de *status* da vitamina D, de forma a aferir quais as variáveis em estudo que são influenciadas pelos níveis séricos de 25(OH)D e, quais poderão ser as variáveis determinantes do *status* da vitamina D (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise comparativa das variáveis caracterizadoras da amostra nos três subgrupos de *status* de vitamina D.

Variáveis	Suficiência vitamina D (n=23)	Insuficiência vitamina D (n=23)	Deficiência vitamina D (n=34)	p-valor
Variáveis sociodemográficas e comportamentais				
Sexo (F:M)	21:2	16:7	30:4	0,116
Idade (anos)	69.17 ± 13.265	60.65 ± 11.199	57.29 ± 13.860	0,004
IMC (Kg/m ²) *	27,85 ± 4,778	25,22 ± 3,63	27,81 ± 4,057	0,305
Antecedentes de hábitos tabágicos	4 (23,5%)	5 (29,4%)	8 (47,1%)	0,787
Suplementação farmacológica de Vitamina D	21 (36,8%)	26 (28,1%)	20 (35,1%)	0,029
Variáveis caracterizadoras da AR				
Duração da doença (meses)	58,17 ± 46,315	60,48 ± 58,086	46,26 ± 40,454	0,500
Articulações Tumefatas (0-28)	0,43 ± 1,04	1,17 ± 1,80	2,38 ± 3,39	0,015
Articulações Dolorosas (0-28)	0,04 ± 0,21	0,48 ± 1,31	1,38 ± 2,47	0,017
VHS (mm/H)	15,48 ± 10,14	16,18 ± 12,06	26,36 ± 11,30	0,000
PCR (mg/dL)	0,779 ± 0,946	0,899 ± 0,788	1,276 ± 1,004	0,116
Anti-CCP Positivo	16 (30,8%)	14 (26,9%)	22 (42,3%)	0,929
FR Positivo	18 (31,6%)	13 (22,8%)	26 (45,6%)	0,830
Terapia com DMARD Convencional	20 (26,7%)	22 (29,3%)	33 (44%)	0,205
Terapia com DMARD Biológico	3 (21,4%)	4 (28,6%)	7 (50%)	0,930
Terapia com CO	23 (21,4%)	23 (21,4%)	25 (35,2%)	0,000
Duração da terapia com CO (meses)	58,17±46,315	60,48±58,086	46,26±47,813	0,500

Valores por média ± DP (MIN-MAX) ou N/ (%). *Para a variável IMC, n=30.

Destacam-se diferenças, estatisticamente significativas, entre os subgrupos de *status* da vitamina D e as seguintes variáveis:

- **Idade:** os doentes com suficiência de Vitamina D apresentam uma média de idade superior, (69,17±13,27), seguindo-se os doentes com insuficiência de Vitamina D, (60,65±11,20), sendo que os doentes com deficiência de vitamina D apresentam uma média de idade inferior (57,29±13,86 anos).
- **Suplementação farmacológica de vitamina D:** verifica-se uma forte associação entre o subgrupo de suficiência de Vitamina D e a amostragem de doentes que faz suplementação farmacológica de Vitamina D. Em contraste, o subgrupo de deficiência de vitamina D, demonstra uma associação significativa com a amostragem de doentes que não faz suplementação farmacológica de vitamina D.
- **Articulações tumefatas:** os doentes com deficiência de Vitamina D apresentam um número médio de articulações tumefactas significativamente superior (2,38±3,39).
- **Articulações dolorosas:** também para esta variável se verifica, que os doentes com deficiência de vitamina D, são os que registam um valor superior no número médio de articulações dolorosas (1,38±2,47).
- **VHS:** o subgrupo de doentes com deficiência de Vitamina D apresenta valores de VHS significativamente superiores comparativamente aos subgrupos de suficiência e insuficiência de Vitamina D.
- **Terapia com CO:** verifica-se uma associação positiva entre o subgrupo de deficiência de vitamina D e a amostragem de doentes que faz terapia com CO.

3.3. Correlação entre o *status* da vitamina D e o *score* da atividade da doença

Os valores médios do nível sérico de 25(OH)D (ng/ml) nos subgrupos de atividade da doença: remissão, atividade ligeira, atividade moderada e atividade elevada, foram $35,45 \pm 20,03$ ng/ml, $20,83 \pm 7,57$ ng/ml, $15,33 \pm 7,19$ ng/ml e $13,00 \pm 7,07$ ng/ml, respetivamente (Tabela 8).

O teste ANOVA indicou diferenças estatisticamente significativas no nível sérico de 25(OH)D (ng/ml) entre os quatro subgrupos de atividade da doença (Tabela 8).

O teste de comparações múltiplas de *Bonferroni* demonstrou que os doentes em remissão apresentam valores médios do nível sérico de 25(OH)D significativamente superiores, ($35,45 \pm 20,03$ ng/ml), quando comparados com os doentes em atividade moderada e elevada, que apresentam valores médios do nível sérico de 25(OH)D de $15,33 \pm 7,19$ ng/ml e, $13,00 \pm 7,07$ ng/ml, respetivamente.

Tabela 8 - Diferenças no nível médio sérico de 25(OH)D entre os subgrupos de atividade da doença.

Atividade da doença	Média do nível sérico de 25(OH)D (ng/ml)	p-valor
Remissão	$35,45 \pm 20,03$	0,000
Atividade ligeira	$20,83 \pm 7,57$	0,000
Atividade moderada	$15,33 \pm 7,19$	0,000
Atividade elevada	$13,00 \pm 7,07$	0,000

No gráfico da Figura 7, observa-se uma tendência para o aumento da atividade da doença, com a contínua diminuição dos níveis séricos de 25(OH)D.

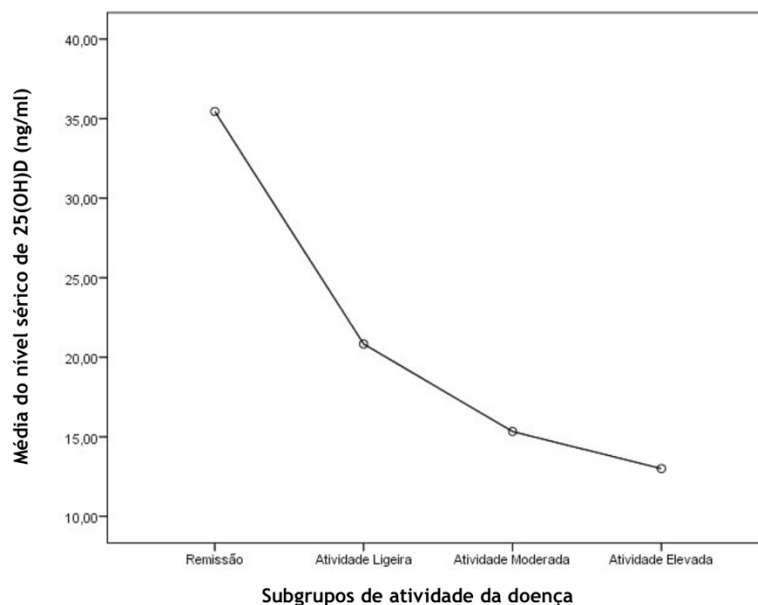


Figura 7 - Representação gráfica: associação entre o nível sérico de 25(OH)D e os subgrupos de atividade da doença.

Procedeu-se, ainda, à análise da correlação entre as variáveis contínuas, *score* DAS28-VHS e, nível sérico de 25(OH)D (ng/ml), através do coeficiente de correlação de Pearson, como demonstrado no gráfico da Figura 8. Observou-se uma correlação negativa e altamente significativa entre as duas variáveis ($r=-0,415$; $p<0,000$).

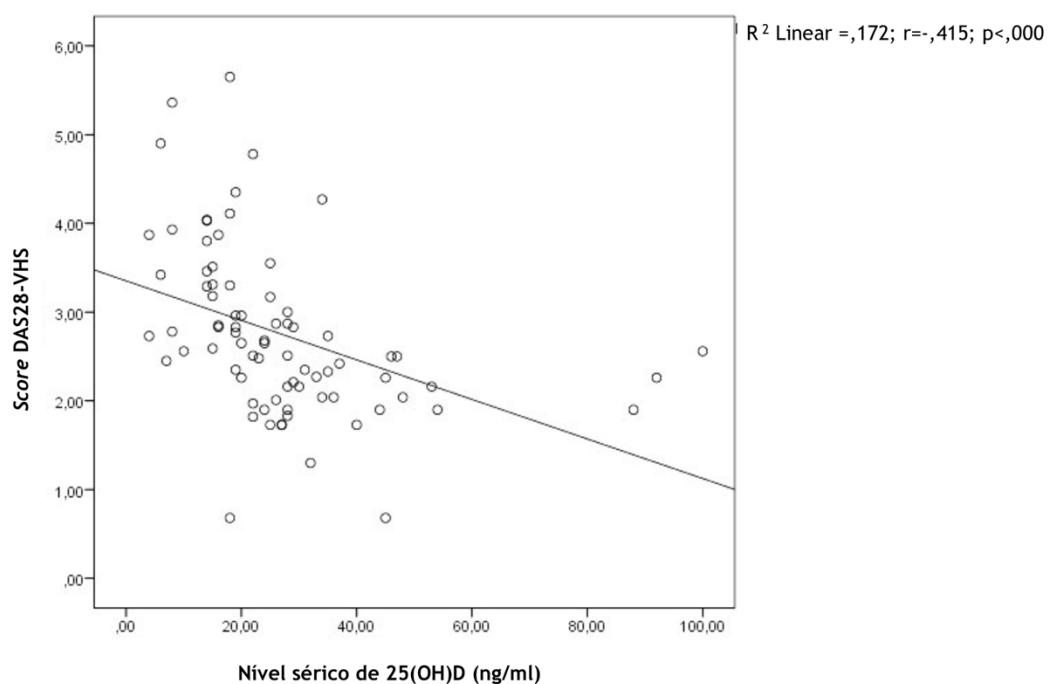


Figura 8 - Gráfico de dispersão: correlação entre o *score* DAS28-VHS e o nível sérico de 25(OH)D.

4. Discussão

4.1. A incidência de AR é predominante no sexo feminino

Os resultados do presente estudo demonstram que a AR apresenta uma maior incidência no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino, com uma proporção de 5:1, respetivamente. Estes resultados são consistentes com os estudos de *Tobón et al*, 2010, que reportam uma incidência global da doença predominantemente no sexo feminino, com uma proporção de 3:1, em relação ao sexo masculino². Em Portugal, um levantamento epidemiológico, realizado entre Setembro de 2011 e Dezembro de 2013, a uma amostra representativa da população com doenças reumatológicas, também demonstra esta tendência, estimando uma prevalência de AR que varia de 0.8% a 1.5% no sexo feminino e de 0.1% a 0.4% no sexo masculino.⁵ Este fenómeno poderá ser explicado pelas diferenças hormonais entre os dois sexos, uma vez que se reconhecem propriedades estimuladoras da imunidade no estrogénio. As alterações hormonais características da gravidez, poderão ser um fator protetor contra a AR, uma vez que levam, frequentemente, à remissão da doença, seguida de um agravamento após o parto. Para além disso, é na quinta década que se verifica o pico de incidência de AR, coincidente com o período de pico de incidência da menopausa nas mulheres. A terapia de substituição hormonal poderá diminuir o risco de desenvolver AR em algumas mulheres.² Porém, os mecanismos que explicam esta diferença de suscetibilidade entre géneros, permanecem desconhecidos e estas teorias precisam de ser corroboradas por mais estudos.

4.2. Comorbilidades

4.2.1. AR, deficiência de vitamina D e o risco cardiovascular

Sabe-se que a incidência de dislipidémia e síndrome metabólico é mais elevada em doentes com AR do que na população geral, o mesmo se verifica para a incidência de doenças cardiovasculares, como doença arterial coronária, aterosclerose carotídea e insuficiência cardíaca, independentemente de fatores de risco cardíacos tradicionais, como hipertensão, obesidade, dislipidémia, diabetes e tabagismo.^{3,23} Diversos estudos demonstram que a deficiência de vitamina D é comum nas populações de doentes com AR e que níveis reduzidos de vitamina D estão independentemente associados com a prevalência de síndrome metabólico na população geral.^{10-17,23} Portanto, a elevada prevalência de HTA, Dislipidémia e DMII na amostra de doentes com AR do presente estudo, poderá ser, em parte, explicada pela concomitante deficiência de vitamina D. De facto, uma investigação conduzida por *Baker et al*. 2012, demonstrou uma associação significativa entre a deficiência de vitamina D e prevalência de síndrome metabólico numa população de doentes com AR, independentemente de fatores

demográficos, da atividade da doença e de outros fatores de risco cardiovasculares. Os mecanismos que explicam esta associação ainda não são completamente entendidos, mas, a supra regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, os efeitos adversos na função do endotélio vascular e músculo liso e, a diminuição da tolerância à glicose, presentes em estados de deficiência de vitamina D, poderão explicar esta suscetibilidade. Estudos demonstram que a vitamina D estimula a expressão do recetor de insulina e revelam uma associação entre a deficiência de vitamina D e a disfunção das células beta do pâncreas e a resistência à insulina. A associação entre a deficiência de vitamina D e a dislipidémia poderá estar relacionada com os efeitos da vitamina D no metabolismo hepático dos lípidos.²³ Num estudo realizado a uma população de doentes hipertensos, expostos a radiação UVB, três vezes por semana, durante 3 meses, verificou-se uma elevação de 180% nos níveis de 25(OH)D, associada a uma redução de 6 mmHg tanto na pressão arterial sistólica, como na diastólica.⁷

Todas estas observações sugerem que a deficiência de vitamina D poderá contribuir para a elevada prevalência de síndrome metabólico e doenças cardiovasculares, verificada nas populações de doentes com AR.

4.2.2. AR, deficiência de vitamina D e a prevalência de osteoporose

Em Portugal, a prevalência estimada de osteoporose é de 17,0% para a população feminina e 2,6% para a masculina.⁵ A elevada prevalência de osteoporose, na amostra populacional estudada (26,3%), não é de surpreender, tendo em conta a sua idade média, a predominância do sexo feminino e o facto de a osteoporose ser mais comum em doentes com AR do que em populações controlo, de idade e sexo semelhantes, com taxas de prevalência de 20 a 30%. Para esta suscetibilidade aumentada contribui a inflamação generalizada, característica da AR, que promove a perda óssea através da ativação de osteoclastos, o uso crónico de CO e a imobilidade relacionada com a incapacidade.³ Para além de a AR ser, por si só, um fator de risco independente para o desenvolvimento de osteoporose, a amostra em estudo apresenta, ainda, uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D, estando a importância da sua função no metabolismo ósseo bem estabelecida. Estas considerações são concordantes com os resultados de um estudo recente, conduzido por *Peng et al.* 2016, que demonstraram, numa população de doentes com AR, uma prevalência de osteoporose de 30%, duas vezes mais elevada que a amostra de controlos. Neste estudo também se verificou que a incidência de osteoporose está associada à duração e à atividade da AR e que, a corticoterapia, associada à suplementação farmacológica de vitamina D, não está associada a um maior risco de osteoporose.²⁴

4.2.3. AR e associação a transtornos psicológicos

A prevalência elevada de transtorno depressivo, na amostra de doentes com AR do presente estudo, estará relacionada com o sofrimento e incapacidade inerentes às manifestações da doença. Para além das limitações funcionais, a AR está também associada a respostas psicológicas negativas como ansiedade, depressão, sentimentos de desesperança e reduzidos scores de *health-related quality of life*.²⁵

4.3. Elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em doentes com AR

Para determinar o *status* de vitamina D da população em estudo, foi utilizada a pré-hormona 25(OH)D que, com uma semivida de duas a três semanas reflete melhor as reservas e biodisponibilidade de vitamina D, uma vez que a sua forma ativa, 1,25(OH)2D, tem uma semivida de apenas 3 a 4 horas.²⁶

Ainda não existe consenso científico no estabelecimento de um valor ótimo para o nível sérico de 25(OH)D. No entanto, sabe-se que os níveis séricos ideais de 25(OH)D são aqueles para os quais a absorção de cálcio está otimizada, os níveis de PTH reduzidos e o maior benefício para o osso e função muscular são obtidos.²⁷ Diversos estudos demonstram que os níveis de PTH atingem um valor mínimo estável quando os níveis séricos de 25(OH)D se aproximam e se elevam acima de 30 ng/ml (75 nmol/L). Além disso, o transporte de cálcio aumenta de cerca de 45% para 65% quando os níveis 25(OH)D são aumentados para uma média de 20 a 32 ng/ml. Tendo em conta estes dados, a maioria dos estudos atuais define suficiência de vitamina D como um nível sérico de 25(OH)D igual ou superior a 30 ng/ml (75 nmol/L), a insuficiência como um nível sérico de 25(OH)D compreendido entre 21 e 29 ng/ml (50-75 nmol/L) e a deficiência como um nível sérico de 25(OH)D igual ou inferior a 20 ng/ml (50 nmol/L). A intoxicação por vitamina D é rara e geralmente ocorre para níveis de 25(OH)D superiores a 150 ng/mL (374 nmol/L), a partir dos quais pode ocorrer hipercalcemia.⁷

Fazendo uso destas definições, estima-se que cerca de um bilião de pessoas, em todo o mundo, apresente deficiência ou insuficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D é extremamente comum na Europa, variando de 28% a 100% na população saudável e de 70% a 100% na população hospitalizada. A sua prevalência está, surpreendentemente, a aumentar nos países do mediterrâneo com maior exposição solar.^{7,28} Um estudo realizado por *Bettencourt et al.* 2016, a uma amostra populacional portuguesa, considerada saudável, demonstrou uma prevalência de deficiência de vitamina D de 48%.²⁹ Num estudo de uma população hospitalar portuguesa, *Santos et al.* 2015, demonstraram que 60% da amostra estudada apresentava défice

de Vitamina D.²⁷ Fazendo uma análise destes dados, percebe-se que a carência de vitamina D é extremamente comum, sendo que se agrava em doentes hospitalizados ou com doença crónica, o que indica que poderá ser um fator importante de deterioração da saúde a nível global.

Em relação a populações de doentes com AR, estudos demonstram uma prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D de 34-84% e de 12-52%, respetivamente.¹²⁻¹⁷ Estes dados estão em conformidade com os resultados para a amostra populacional do presente estudo, sendo que se determinou uma elevada prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D, 43,5% e 28,8%, respetivamente.

4.4. Correlação entre o *status* da vitamina D e a atividade da doença e elementos confusionais da análise

A atividade da AR foi definida com base no *score* DAS28-VHS, que é extensamente validado e superior na avaliação da atividade da doença.³⁰

O presente estudo foi desenvolvido tendo por base a hipótese de que existe uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o *score* de atividade da AR e, que o *status* da vitamina D poderá ser um dos determinantes no controlo da severidade das manifestações da doença. Os resultados apoiam esta hipótese, sendo que se verificou uma correlação altamente significativa e negativa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o *score* de atividade da doença, DAS28-VHS; os doentes em remissão apresentam valores médios do nível sérico de 25(OH)D significativamente superiores, quando comparados com os doentes em atividade moderada e elevada. Verificou-se, ainda, uma clara tendência para o aumento do valor médio do *score* da atividade da doença, com a diminuição da média dos níveis séricos de 25(OH)D. Para além disso, verificou-se também que índices indiretos da atividade da doença, como VHS, número de articulações tumefatas e, números de articulações dolorosas, apresentam-se significativamente mais elevados para os doentes no subgrupo de deficiência de vitamina D.

As associações inversas entre o *status* da vitamina D e os índices e *score* de atividade da AR, verificadas no presente estudo, demonstram grande significância estatística, mas não são de interpretação óbvia. Deve-se ter em conta que foi efetuada uma análise estatística univariável e, como tal, os resultados não estão completamente livres de enviesamento, uma vez que o *status* da vitamina D pode, facilmente, ser influenciado por determinados fatores, como idade; IMC; raça/etnia; quantificação da exposição solar; estação do ano em que os níveis de 25(OH)D foram avaliados; ingestão e suplementação farmacológica de vitamina D.^{7,31}

Os resultados deste estudo revelaram diferenças significativas na idade dos doentes entre os subgrupos de *status* da vitamina D. Apesar da carência de vitamina D ser transversal a todas as idades, sabe-se que os idosos são uma população de maior risco, devido à reduzida realização de atividades ao ar livre, diminuição da ingestão alimentar e absorção intestinal e, níveis reduzidos de 7-deidrocolesterol para a síntese cutânea de vitamina D.²⁷ Uma pessoa com 70 anos de idade apresenta uma síntese cutânea de vitamina D, aproximadamente, quatro vezes menor que uma pessoa de 20 anos.³¹ Porém, os resultados deste estudo apontam para uma elevação nos níveis séricos de 25(OH)D com o avançar da idade. A explicação mais provável desta observação incomum, passa pelo facto de que, alguns dos indivíduos mais velhos se encontrem a fazer suplementação farmacológica de vitamina D há mais tempo, devido à presença de comorbilidade osteoporótica.

Sabe-se que o IMC é um dos determinantes do *status* da vitamina D. Estudos revelam uma relação inversa entre um IMC ≥ 30 Kg/m² e níveis séricos de 25(OH)D e que doentes obesos têm, geralmente, níveis séricos de 25(OH)D entre os 10-20 ng/ml. Isto deve-se, não só ao fenómeno de sequestro desta vitamina pelo tecido adiposo, mas, também, aos níveis reduzidos de atividade ao ar livre e exposição solar, comumente, verificados nestes indivíduos.²⁷ No presente estudo, não se verificaram diferenças significativas na variável IMC entre os subgrupos de *status* da vitamina D. Porém, a amostragem de indivíduos com registo de IMC, no respetivo processo clínico, era diminuta (n=30), podendo, por isso, não ser representativa da população em estudo.

A raça/etnia dos doentes da amostra não foi considerada neste estudo, porém, é um dos fatores que pode ter influência no *status* de vitamina D. Populações de indivíduos de raça não caucasiana têm maior prevalência de deficiência de vitamina D, uma vez que a elevada pigmentação da pele pode diminuir a absorção de radiação UVB e, como tal, a síntese cutânea de vitamina D3 em 99,9%.³¹

No presente estudo não se procedeu à avaliação e registo da quantificação da exposição solar e da estação do ano em que os níveis séricos de 25(OH)D foram avaliados. Porém, são determinantes do *status* da vitamina bem estabelecidos pela literatura. A elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D deve-se, essencialmente, à diminuição da síntese cutânea de vitamina D, associada ao estilo de vida das populações urbanas. A maior fonte de vitamina D é a exposição à luz solar (influenciada pela latitude, tempo de exposição, hora do dia e estação do ano), que está francamente diminuída, uma vez que a maioria dos indivíduos realiza grande parte das atividades em espaços fechados. Para além disto, o uso de protetores solares, que diminuem significativamente a absorção de raios UVB, também contribui para este fenómeno.²⁷ Embora seja particularmente difícil de quantificar, a inclusão e ajustamento dos dados estatísticos à exposição solar, tem especial importância, uma vez que a deficiência de vitamina D poderá ser uma consequência e não um determinante da atividade da AR. Isto porque doentes que apresentam atividade da doença elevada, severidade de manifestações

clínicas e limitações funcionais, tendem a passar menos tempo a realizar atividades em espaços exteriores e, como tal, serão mais propensos a desenvolver défices de vitamina D. Uma análise transversal, conduzida por *Rossini et al.* 2010, ajustada para IMC e exposição solar, demonstrou que os doentes com elevada atividade da doença estão em maior risco de desenvolver deficiência de vitamina D.¹⁵

A ingestão de alimentos ricos em vitamina D e a suplementação farmacológica são, também, determinantes óbvios do *status* de vitamina D.⁷ Neste estudo, não se quantificou a ingestão de alimentos ricos em vitamina D, mas procedeu-se ao registo dos doentes que fazem suplementação farmacológica, tendo-se verificado, para estes indivíduos, uma forte associação com o subgrupo de suficiência de Vitamina D. Ainda assim e, apesar de 71,3% dos doentes se encontrarem a fazer suplementação farmacológica de vitamina D, a amostra em estudo apresenta uma elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D (71,2%). Com esta observação, poder-se-á pôr em causa a adesão ao tratamento por parte dos doentes, assim como, se as dosagens e os períodos de tratamento, recomendados pela literatura de apoio à prática clínica, para a reposição dos níveis de vitamina D, serão, realmente, os mais indicados para as populações de doentes com AR.

Certos fármacos como os antiepiléticos, CO, antirretrovirais e, imunossuppressores, aumentam o catabolismo da vitamina D, diminuindo a sua biodisponibilidade.⁷ O presente estudo evidenciou esta relação para a corticoterapia, tendo-se verificado uma associação positiva entre o subgrupo de deficiência de vitamina D e a amostragem de doentes que faz terapia com CO. Uma vez que são 88,8% os indivíduos a fazer corticoterapia, esta associação, poderá explicar a aparente dificuldade na reposição dos níveis de vitamina D nos doentes desta amostra.

4.5. Comparação dos resultados com estudos semelhantes

Resultados de estudos transversais, que avaliam a associação entre o *status* de vitamina D e a atividade da doença, revelam-se controversos.

Alguns, confirmam que o défice de níveis séricos de 25(OH)D, em doentes com AR, está negativamente correlacionado com os índices clínicos e laboratoriais indiretos, (número de articulações tumefatas e dolorosas e VHS), e *score* DAS28-VHS, de atividade da doença.^{12-13,15-20} Num estudo conduzido por *Azzeh et al.* 2015, para além de se verificarem estas associações, conclui-se que os níveis séricos de 25(OH)D são um bom marcador de atividade da doença, sendo que níveis inferiores ao limiar de 12,3 ng/ml são preditores de atividade elevada e níveis superiores ao limiar de 17,9 ng/ml são preditores de atividade ligeira.²⁰ Os resultados do estudo por *Hong. Q. et al.* 2014, demonstraram, ainda, uma correlação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e marcadores inflamatórios circulantes.¹³

Por contraste, os estudos de *Craig et al.* 2010, *Braun-Moscovici et al.* 2011, e *Baker et al.* 2012, não encontraram uma relação entre a deficiência de vitamina D e a atividade da doença na AR.³²⁻³⁴ A disparidade nestes resultados pode advir de variações nos determinantes do *status* da vitamina D, do tipo de variáveis consideradas nos diferentes estudos, do tamanho das amostras e do tipo de análise efetuada.

A evidência mais persuasiva a favor dos benefícios da vitamina D nos doentes com AR advém da literatura que estuda os mecanismos do metabolismo e das funções biológicas de 25(OH)D e 1,25(OH)2D, em contexto de imuno-modulação, demonstrando um papel anti-inflamatório e de indução de tolerância imunológica por parte da vitamina D. Porém, a maioria destas conclusões foram retiradas de experimentações *in vitro*.¹ Assim sendo, e, tendo em conta os resultados do presente estudo e dos demais citados, resta demonstrar a sua aplicabilidade na clínica e se, de facto, a suplementação farmacológica de vitamina D tem efeitos estabilizadores na atividade e manifestações da AR. Será também essencial estabelecer de que forma esta suplementação deve ser feita, se com uma dose fixa, independentemente dos níveis séricos basais de 25(OH)D do doente, ou, se titulada de forma a atingir níveis mínimos estipulados. Por fim, importa assinalar que, embora, os valores limiares para níveis ótimos de 25(OH)D estejam estabelecidos, estes foram determinados tendo em consideração as funções esqueléticas da vitamina D e, como tal, é provável que estes limiares sejam mais elevados para que se atinjam as propriedades imuno-mediadoras do calcitriol.¹⁸

4.6. Limitações do estudo

A análise do presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser mencionadas:

Não foram consideradas variáveis que, pelos mecanismos já mencionados, poderão influenciar o *status* da vitamina D dos doentes da amostra: raça/etnia; quantificação da ingestão de alimentos ricos em vitamina D; quantificação da exposição solar; estação do ano em que os níveis de 25(OH)D foram avaliados;

A variável IMC foi considerada no estudo, porém, a amostragem de indivíduos com registo de IMC, no respetivo processo clínico, era diminuta (n=30), podendo, por isso, não ser representativa da população em estudo;

Apesar de se ter efetuado o registo do número de doentes a fazer suplementação farmacológica de vitamina D, não se teve em consideração a dosagem e a frequência/período da toma. Estes dados poderão ser importantes na interpretação da persistência de insuficiência e deficiência de vitamina D, verificada para a amostra populacional em estudo;

Para a avaliação do impacto da doença, na capacidade funcional e dia-a-dia dos doentes, poder-se-iam considerar outros índices, como o *Assessment Questionnaire Disability Index* e a Escala Visual Analógica. Embora existissem registos destes índices, nos processos clínicos dos doentes da amostra, estes não eram síncronos com o período de avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D e dos índices indiretos de atividade da doença (contagem de articulações tumefatas e dolorosas, VHS e PCR);

Efetuuou-se uma análise estatística univariável, não se tendo ajustado os resultados para as variáveis em que se verificaram diferenças significativas entre os diferentes subgrupos de *status* da vitamina D. Por este motivo, os resultados deste estudo não estão completamente livres de enviesamento;

Por fim, e por se tratar de um estudo de *design* transversal, não é possível determinar a causalidade das associações verificadas.

5. Conclusão

Do presente estudo, conclui-se que a deficiência de vitamina D é prevalente em doentes com AR e que, uma vez que se verificou uma correlação significativa inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o *score* de atividade da doença, o *status* da vitamina D poderá ser um determinante importante no controlo da atividade e progressão da doença. Assim sendo, a administração exógena de vitamina D poderá reduzir a severidade das manifestações da AR e melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Para além disso, as populações com AR possuem uma maior incidência de doenças cardiovasculares e osteoporose do que a população geral e, tendo em conta as funções esqueléticas do calcitriol e o papel que a sua deficiência parece ter no risco cardiovascular, torna-se ainda mais evidente a importância da avaliação rotineira dos níveis séricos de 25(OH)D e a suplementação farmacológica de vitamina D, como adjuvante terapêutico, nestes doentes.

Devido ao *design* transversal do presente estudo, os seus resultados são apenas geradores de hipóteses. Existe, portanto, a necessidade da realização de estudos longitudinais prospetivos e experimentais de maiores dimensões, com o objetivo de avaliar a causalidade das associações previamente verificadas, a resposta clínica à suplementação farmacológica de vitamina D em doentes com AR ativa e, determinar, para que níveis séricos de 25(OH)D, a vitamina D apresenta efeitos biológicos imuno-moduladores.

Por fim, atendendo à elevada prevalência de deficiência de vitamina D e à evidência das suas implicações no estado de saúde dos doentes com AR e na população em geral, será importante a sensibilização dos clínicos para a identificação deste problema e a sua atuação no sentido de instruírem os seus doentes para a ingestão de alimentos ricos em vitamina D e para uma exposição solar adequada.

6. Referências bibliográficas

1. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12:201-10. doi:10.1038/nrrheum.2015.140.
2. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2010;35(1):10-4.10. doi:10.1016/j.jaut.2009.12.009.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill Education. 2015.
4. Di Franco M, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16:53. doi:10.1186/s12891-015-0505-6.
5. Branco JC, et al. Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal [Internet]. 2014 [Citado 2017 Março 10]. Disponível em: http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf.
6. Lin R. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. *BioMed Research International*. 2016;2016:1375858. doi:10.1155/2016/1375858.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357:266-81. doi:10.1056/NEJMra070553.
8. Al Nozha OM. Vitamin D and extra-skeletal health: causality or consequence. *International Journal of Health Sciences*. [Internet]. 2016 [Citado 2017 Janeiro 6];10(3):443-452. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003588/?report=reader>.
9. Rossini M. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014;66(2):153-70. doi:10.4081/reumatismo.2014.788.
10. Merlino LA, Curtis, J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health study. *Arthritis & Rheumatism*. 200Jan;50(1):72-7. doi:10.1002/art.11434.
11. Song GG, Bae SC, Lee YH. *Clinical Rheumatology*. 2012;31:1733. doi:10.1007/s10067-012-2080-7.

12. Kerr GS, et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Rheumatoid Arthritis and Associations with Disease Severity and Activity. *The Journal of Rheumatology*. 2011 Jan;38(1):53-59. doi:10.3899/jrheum.100516.
13. Hong Q, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1994-2001. doi:10.1093/rheumatology/keu173.
14. Furuya T, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2013 Jul;32(7):1081-7. doi:10.1007/s10067-013-2216-4.
15. Rossini M, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(6):R216. doi:10.1186/ar3195.
16. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. [Internet]. 2010 Sep-Oct [Citado 2017 Fevereiro 3];28(5):745-7. Disponível em: <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=788>.
17. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OH-D₃) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2013 May;32(5):629-33. doi:10.1007/s10067-012-2154-6.
18. Turhanoglu AD, Güler H, Yönden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2011 Jul;31(7):911-4. doi:10.1007/s00296-010-1393-6.
19. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec;3(6):181-7. doi:10.1177/2042018812471070.
20. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease. *Disease Markers*. 2015;2015:260725. doi:10.1155/2015/260725.

21. Carrilho F. Influência de níveis de vitamina D na actividade da artrite reumatóide. [Tese de Mestrado]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2009 [Citado 2017 Janeiro 6]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/18605/1/CD%20Tese%20de%20Mestrado%20Fernanda%20Carrilho.pdf>.
22. Flendrie M, Pittiman, Fransen J. DAS28 CALCULATOR with 3 variables - version 1.1. [Internet]. [Citado 2017 Fevereiro 23]; Disponível em: <https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>.
23. Baker JF, et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. 2012;125(10):1036.e9-1036.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.025.
24. Peng J, Gong Y, Zhang Y, Xiao Z, Zeng Q, Chen S. Bone Mineral Density in Patients With Rheumatoid Arthritis and 4-Year Follow-up Results. Journal of Clinical Rheumatology. 2016 Mar;22(2):71-4. doi:10.1097/RHU.0000000000000359.
25. He Y, et al. Mental disorders among persons with arthritis: results from the World Mental Health Surveys. Psychological Medicine. 2008 Nov;38(11):1639-50. doi:10.1017/S0033291707002474.
26. Khan QJ, Fabian CJ. How I treat vitamin d deficiency. Journal of Oncology Practice. 2010 Mar;6(2):97-101. doi:10.1200/JOP.091087.
27. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective. Acta Médica Portuguesa. [Internet]. 2015 Nov-Dec [Citado 2017 Abril 9];28(6):726-34. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6253>.
28. Gheita TA, Sayed S, Gheita HA, Kenawy SA. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. 2016 Mar;19(3):294-9. doi:10.1111/1756-185X.12426.
29. Bettencourt A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2016 Nov 5. pii: S0960-0760(16)30298-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.11.005.
30. Anderson J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Research (Hoboken). 2012 May;64(5):640-7. doi:10.1002/acr.21649.

31. Holick MF, et al. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006 Mar;81(3):353-73. doi:<http://dx.doi.org/10.4065/81.3.353>.
32. Craig SM, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2010 Feb;37(2):275-81. doi: 10.3899/jrheum.090705.
33. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease?. *Rheumatology International*. 2011 Apr;31(4):493-9. doi:10.1007/s00296-009-1251-6.
34. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012 Sep-Oct;30(5):658-64.

7. Anexos

7.1. Autorização da Comissão de Ética da ULS-CB, EPE:



Ofício: Maria João das Neves Bento e Silva

Assunto: Pedido de recolha de dados no âmbito de um estudo observacional, retrospectivo, longitudinal e analítico " Status de Vitamina D (25OHD) em pacientes com artrite reumatóide e Lúpus Eritematoso Sistemico: correlação com a actividade e manifestações clinica"

Requerente: Maria João das Neves Bento e Silva – Aluna do Mestrado Integrado em Medicina da UBI

Título: Pedido de autorização para realização de um estudo observacional, retrospectivo, longitudinal e analítico intitulado "Status de Vitamina D (25OHD) em pacientes com artrite reumatóide e Lúpus Eritematoso Sistemico: correlação com a actividade e manifestações clinica", tendo como objectivos avaliar status de vitamina (25OHD), determinar a prevalência de insuficiência e deficiência Vitamina D (25OHD) e correlacional o status de vitamina (25OHD) com a actividade da doença e manifestações clinicas, em doentes internados com AR E LES seguidos na consulta de Reumatologia

Orientador : Drº. Pedro Abreu

População do estudo: doentes da consulta de Reumatologia da ULSCB (HAL)

Data do pedido: Ofício datado no HAL em 29 de Novembro de 2016

A Comissão de Ética da ULSCB, concorda com o referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo, todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados e com a devida autorização da Director do Serviço de Reumatologia da ULSCB.

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 03 de Fevereiro de 2017

A Comissão de Ética
[Handwritten signatures]
João Graça Martins Leves
[Handwritten signature]

7.2. Outputs da análise estatística comparativa das variáveis caracterizadoras da amostra entre os três subgrupos de status da vitamina D

Outputs do teste ANOVA para as variáveis numéricas contínuas:

		Soma dos	df	Média dos	F	Sig.
		Quadrados		Quadrados		
Idade	Entre Grupos	1969,969	2	984,985	5,848	,004
	Nos grupos	12969,581	77	168,436		
	Total	14939,550	79			
Duração da doença	Entre Grupos	3223,696	2	1611,848	,700	,500
	Nos grupos	170514,979	74	2304,256		
	Total	173738,675	76			
Duração da terapia com CO	Entre Grupos	3223,696	2	1611,848	,700	,500
	Nos grupos	170514,979	74	2304,256		
	Total	173738,675	76			
Articulações Tumefactas	Entre Grupos	54,964	2	27,482	4,474	,015
	Nos grupos	472,986	77	6,143		
	Total	527,950	79			
Articulações Dolorosas	Entre Grupos	26,762	2	13,381	4,280	,017
	Nos grupos	240,725	77	3,126		
	Total	267,488	79			
VHS	Entre Grupos	2121,147	2	1060,573	8,456	,000
	Nos grupos	9406,648	75	125,422		
	Total	11527,795	77			
PCR	Entre Grupos	3,837	2	1,918	2,217	,116
	Nos grupos	65,753	76	,865		
	Total	69,589	78			

Outputs do teste Qui-quadrado para as variáveis categóricas:

Tabulação cruzada: Sexo

		Status Vitamina D:			Total
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência			
		Suficiência ≥30	Insuficiência 21-29	Deficiência ≤20	
Sexo Masculino	Contagem	2	7	4	13
	% dentro de Sexo	15,4%	53,8%	30,8%	100,0%
	% dentro de Status Vitamina D: Suficiência/Insuficiência/Deficiência	8,7%	30,4%	11,8%	16,2%
	Residual ajustado	-1,2	2,2	-,9	
Sexo Feminino	Contagem	21	16	30	67
	% dentro de Sexo	31,3%	23,9%	44,8%	100,0%
	% dentro de Status Vitamina D: Suficiência/Insuficiência/Deficiência	91,3%	69,6%	88,2%	83,8%
	Residual ajustado	1,2	-2,2	,9	
Total	Contagem	23	23	34	80
	% dentro de Sexo	28,8%	28,8%	42,5%	100,0%
	% dentro de Status Vitamina D: Suficiência/Insuficiência/Deficiência	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	4,867 ^a	2	,088	,104		
Razão de probabilidade	4,519	2	,104	,147		
Fisher's Exact Test	4,291			,116		
Associação Linear por Linear	,006 ^b	1	,939	1,000	,545	,142
N de Casos Válidos	80					

a. 2 células (33,3%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 3,74.

b. A estatística padronizada é -,077.

Tabulação cruzada: Terapia com DMARD Convencional

		Status Vitamina D:			Total	
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência				
		Suficiência ≥30	Insuficiência 21-29	Deficiência ≤20		
Terapia com DMARD convencional	Não	Contagem	3	0	1	4
		% dentro de DMARD Convencional	75,0%	0,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	13,0%	0,0%	2,9%	5,1%
		Residual ajustado	2,1	-1,3	-,7	
	Sim	Contagem	20	22	33	75
		% dentro de DMARD Convencional	26,7%	29,3%	44,0%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	87,0%	100,0%	97,1%	94,9%
		Residual ajustado	-2,1	1,3	,7	
	Total	Contagem	23	22	34	79
% dentro de DMARD Convencional		29,1%	27,8%	43,0%	100,0%	
% dentro de Status Vitamina D:		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	4,539 ^a	2	,103	,166		
Razão de probabilidade	4,824	2	,090	,166		
Fisher's Exact Test	3,445			,205		
Associação Linear por Linear	2,421 ^b	1	,120	,142	,111	,079
N de Casos Válidos	79					

a. 3 células (50,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 1,11.

b. A estatística padronizada é 1,556.

Tabulação cruzada: Terapia com DMARD Biológico

		Status Vitamina D:			Total	
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência				
		Suficiência ≥30	Insuficiência 21-29	Deficiência ≤20		
Terapia com DMARD biológico	Não	Contagem	20	19	27	66
		% dentro de DMARD Biológico	30,3%	28,8%	40,9%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	87,0%	82,6%	79,4%	82,5%
		Residual ajustado	,7	,0	-,6	
	Sim	Contagem	3	4	7	14
		% dentro de DMARD Biológico	21,4%	28,6%	50,0%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	13,0%	17,4%	20,6%	17,5%
		Residual ajustado	-,7	,0	,6	
	Total	Contagem	23	23	34	80
% dentro de DMARD Biológico		28,8%	28,8%	42,5%	100,0%	
% dentro Status Vitamina D:		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	,541 ^a	2	,763	,820		
Razão de probabilidade	,556	2	,757	,820		
Fisher's Exact Test	,547			,930		
Associação Linear por Linear	,531 ^b	1	,466	,491	,293	,109
N de Casos Válidos	80					

a. 2 células (33,3%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 4,03.

b. A estatística padronizada é ,729.

Tabulação cruzada: Terapia com CO

		Status Vitamina D:			Total	
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência				
		Suficiência >30	Insuficiência 21-29	Deficiência <20		
Terapia com CO	Não	Contagem	0	0	9	9
		% dentro de Corticoterapia Oral	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	0,0%	0,0%	26,5%	11,2%
	Residual ajustado	-2,0	-2,0	3,7		
	Sim	Contagem	23	23	25	71
		% dentro de Corticoterapia Oral	32,4%	32,4%	35,2%	100,0%
% dentro de Status Vitamina D:		100,0%	100,0%	73,5%	88,8%	
Residual ajustado	2,0	2,0	-3,7			
Total	Contagem	23	23	34	80	
	% dentro de Corticoterapia Oral	28,8%	28,8%	42,5%	100,0%	
	% dentro de Status Vitamina D:	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	13,720 ^a	2	,001	,000		
Razão de probabilidade	16,975	2	,000	,000		
Fisher's Exact Test	12,306			,000		
Associação Linear por Linear	10,740 ^b	1	,001	,001	,000	,000
N de Casos Válidos	80					

a. 3 células (50,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 2,59.

b. A estatística padronizada é -3,277.

Tabulação cruzada: Suplementação farmacológica de vitamina D

		Status Vitamina D:			Total	
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência				
		Suficiência ≥30	Insuficiência 21-29	Deficiência ≤20		
Suplementação farmacológica de Vitamina D	Não	Contagem	2	7	14	23
		% dentro de Suplementação	8,7%	30,4%	60,9%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	8,7%	30,4%	41,2%	28,8%
	Residual ajustado	-2,5	,2	2,1		
	Sim	Contagem	21	16	20	57
		% dentro de Suplementação	36,8%	28,1%	35,1%	100,0%
% dentro de Status Vitamina D:		91,3%	69,6%	58,8%	71,2%	
Residual ajustado	2,5	-,2	-2,1			
Total	Contagem	23	23	34	80	
	% dentro de Suplementação	28,8%	28,8%	42,5%	100,0%	
	% dentro de Status Vitamina D:	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	7,111 ^a	2	,029	,029		
Razão de probabilidade	8,057	2	,018	,023		
Fisher's Exact Test	7,427			,023		
Associação Linear por Linear	6,785 ^b	1	,009	,011	,006	,004
N de Casos Válidos	80					

a. 0 células (0,0%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 6,61.

b. A estatística padronizada é -2,605.

Tabulação cruzada: Anti-CCP positivo

		Status Vitamina D:			Total	
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência				
		Suficiência	Insuficiência	Deficiência		
		≥30	21-29	≤20		
Anti-CCP	Não	Contagem	4	3	7	14
		% dentro de Anti-CCP	28,6%	21,4%	50,0%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	20,0%	17,6%	24,1%	21,2%
	Sim	Residual ajustado	-,2	-,4	,5	
		Contagem	16	14	22	52
		% dentro de Anti-CCP	30,8%	26,9%	42,3%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	80,0%	82,4%	75,9%	78,8%
		Residual ajustado	,2	,4	-,5	
		Contagem	20	17	29	66
Total		% dentro de Anti-CCP	30,3%	25,8%	43,9%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	,295 ^a	2	,863	,929		
Razão de probabilidade	,297	2	,862	,929		
Fisher's Exact Test	,319			,929		
Associação Linear por Linear	,147 ^b	1	,702	,731	,421	,130
N de Casos Válidos	66					

a. 2 células (33,3%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 3,61.

b. A estatística padronizada é -,383.

Tabulação cruzada: FR positivo

		Status Vitamina D:			Total	
		Suficiência/Insuficiência/Deficiência				
		Suficiência	Insuficiência	Deficiência		
		≥30	21-29	<20		
FR	Não	Contagem	4	5	8	17
		% dentro de FR	23,5%	29,4%	47,1%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	18,2%	27,8%	23,5%	23,0%
		Residual ajustado	-,6	,6	,1	
FR	Sim	Contagem	18	13	26	57
		% dentro de FR	31,6%	22,8%	45,6%	100,0%
		% dentro de Status Vitamina D:	81,8%	72,2%	76,5%	77,0%
		Residual ajustado	,6	-,6	-,1	
Total		Contagem	22	18	34	74
		% dentro de FR	29,7%	24,3%	45,9%	100,0%
		% dentro de Doseamento Vit.D:	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	,526 ^a	2	,769	,830		
Razão de probabilidade	,532	2	,767	,830		
Fisher's Exact Test	,592			,779		
Associação Linear por Linear	,159 ^b	1	,690	,751	,409	,119
N de Casos Válidos	74					

a. 1 células (16,7%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 4,14.

b. A estatística padronizada é -,399.

Tabulação cruzada: Antecedentes de hábitos tabágicos

			Doseamento Vit.D:			Total
			Suficiência/Insuficiência/Deficiência			
			Suficiência >30	Insuficiência 21-29	Deficiência <20	
Antecedentes de hábitos tabágicos	Não	Contagem	19	17	24	60
		% dentro de Hábitos Tabágicos	31,7%	28,3%	40,0%	100,0%
		% dentro de Doseamento Vit.D:	82,6%	77,3%	75,0%	77,9%
	Sim	Residual ajustado	,6	-,1	-,5	
		Contagem	4	5	8	17
		% dentro de Hábitos Tabágicos	23,5%	29,4%	47,1%	100,0%
Total	% dentro de Doseamento Vit.D:	17,4%	22,7%	25,0%	22,1%	
	Residual ajustado	-,6	,1	,5		
	Contagem	23	22	32	77	
		% dentro de Hábitos Tabágicos	29,9%	28,6%	41,6%	100,0%
		% dentro de Doseamento Vit.D:	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Sig. Assint. (2 lados)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)	Probabilidade de ponto
Chi-quadrado de Pearson	,458 ^a	2	,795	,787		
Razão de probabilidade	,470	2	,791	,787		
Fisher's Exact Test	,487			,836		
Associação Linear por Linear	,431 ^b	1	,512	,522	,313	,106
N de Casos Válidos	77					

a. 1 células (16,7%) esperam contagem menor do que 5. A contagem mínima esperada é 4,86.

b. A estatística padronizada é ,656.

7.3. Outputs da análise estatística de correlação entre o status da vitamina D e o score de atividade da doença

Outputs do teste ANOVA:

Níveis séricos de 25(OH)D (ng/ml):

	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95% para média		Mínimo	Máximo
					Limite inferior	Limite superior		
Remissão	40	35,4500	20,03324	3,16753	29,0431	41,8569	7,00	100,00
Atividade Ligeira	18	20,8333	7,57123	1,78456	17,0682	24,5984	4,00	35,00
Atividade Moderada	18	15,3333	7,19477	1,69582	11,7555	18,9112	4,00	34,00
Atividade Elevada	2	13,0000	7,07107	5,00000	-50,5310	76,5310	8,00	18,00
Total	78	26,8590	17,63167	1,99639	22,8836	30,8343	4,00	100,00

	Soma dos Quadrados	df	Média dos Quadrados	F	Sig.
Entre Grupos	6381,049	3	2127,016	8,965	,000
Nos grupos	17556,400	74	237,249		
Total	23937,449	77			

Outputs do teste de correlação de Pearson:

		DAS28	Níveis séricos de 25(OH)D (ng/ml)
DAS28-VHS	Correlação de Pearson	1	-,415**
	Sig. (2 extremidades)		,000
	N	80	78
Níveis séricos de 25(OH)D (ng/ml)	Correlação de Pearson	-,415**	1
	Sig. (2 extremidades)	,000	
	N	78	112

** . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Outputs do teste de comparações múltiplas de *Bonferroni*:

Variável dependente: Níveis séricos de 25(OH)D (ng/ml)

(I) DAS28 (Binned)	(J) DAS28 (Binned)	Diferença média (I-J)	Erro padrão	Sig.	Intervalo de confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Remissão	Atividade Ligeira	14,61667*	4,37169	,008	2,7649	26,4685
	Atividade Moderada	20,11667*	4,37169	,000	8,2649	31,9685
	Atividade Elevada	22,45000	11,16045	,287	-7,8063	52,7063
Atividade Ligeira	Remissão	-14,61667*	4,37169	,008	-26,4685	-2,7649
	Atividade Moderada	5,50000	5,13429	1,000	-8,4192	19,4192
	Atividade Elevada	7,83333	11,48063	1,000	-23,2910	38,9577
Atividade Moderada	Remissão	-20,11667*	4,37169	,000	-31,9685	-8,2649
	Atividade Ligeira	-5,50000	5,13429	1,000	-19,4192	8,4192
	Atividade Elevada	2,33333	11,48063	1,000	-28,7910	33,4577
Atividade Elevada	Remissão	-22,45000	11,16045	,287	-52,7063	7,8063
	Atividade Ligeira	-7,83333	11,48063	1,000	-38,9577	23,2910
	Atividade Moderada	-2,33333	11,48063	1,000	-33,4577	28,7910

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.