

ATIVIDADE DAS ESPONDILOARTRITES E NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMIN D.

SERUM VITAMIN D LEVELS AND SPONDYLOARTHRITIS ACTIVITY.

Ana Caroline **SAZAKI**², Ana Paula B. **CAMPOS**², Juliana **SIMIONI**², Thelma Larocca **SKARE**¹, Marília Barreto G. **SILVA**¹, Carlos Roberto O. **BORGES**¹, Ivo **RONCHI JUNIOR**¹, Flamarion Batista dos **SANTOS**¹, Roberto **KOMPATSCHER**¹.

Rev. Méd. Paraná/1371

Sazaki AC, Campos APB, Simioni J, Skare TL, Silva MBG, Borges CRO, Ronchi Junior I, Santos FB, Kompatscher R. Atividade das Espondiloartrites e Níveis Séricos de Vitamina D. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):13-16.

RESUMO - Objetivo: Estudar se os níveis de vitamina D influem na atividade das espondiloartrites. Métodos: Estudo transversal observacional de 92 pacientes com ES e 92 controles para níveis de vitamina D. Níveis de vitamina D foram associados com perfil clínico e laboratorial e com dados de atividade da doença medidos pelo BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) e dados de função medidos pelo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index*). Resultados: Os níveis de vitamina D dos controles eram semelhantes ao dos indivíduos normais ($p=0,36$). Encontrou-se associação dos níveis de vitamina D com BASDAI ($p= 0,01$) e com os valores de hemoglobina ($p=0,04$) dos pacientes. Nenhum dos demais parâmetros estudados associou-se com níveis de vitamina D. Conclusão: Níveis séricos de vitamina D estão associados com maior atividade de doença em pacientes com espondiloartrites.

DESCRITORES - Espondiloartrites, Espondilite Anquilosante, Vitamina D.

INTRODUÇÃO

A vitamina D (vit D) tem propriedades imunomodulatórias.⁽¹⁾ Ela exerce uma atividade inibitória sobre linfócitos TCD4, TCD8 e B, células dendríticas e produção de citocinas como IFN (interferon) γ , IL (interleucina)-2, IL-6 e TNF- α .⁽¹⁾ Também é reconhecido que esta vitamina aumenta o número de células T reg (T reguladoras) e a síntese de citocinas com atividade anti-inflamatória como a IL-4, IL-10 e TGF β .^(1,2) Este perfil de atuação sugere que a vit D tem atividade imunossupressora regulando a resposta imunológica para menos. Alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação entre deficiência de vit D e amplificação de atividade em desordens autoimunes como o lúpus eritematosos sistêmico (LES), diabetes mellitus (DM), esclerose múltipla (ES) e artrite reumatoide (AR).⁽²⁾

As espondiloartrites formam um grupo de doenças com envolvimento inflamatório do esqueleto axial. Neste grupo se incluem a espondilite anqui-

losante, a artrite psoriática, as artrites das doenças inflamatórias intestinais, a artrite reativa, as espondilites juvenis e as formas indiferenciadas. Tais doenças têm forte influência genética, sendo o HLA B27 o gene melhor estudado neste contexto. Fatores ambientais, como infecções aparecem atuando desencadeando o processo. Neste grupo de doenças encontra-se uma forte ativação das citocinas do eixo Th1 e Th 17.⁽³⁾

Dado o papel da vit.D nas funções imunes, o nível sérico desta vitamina pode impactar a atividade das espondiloartrites embora as pesquisas nesta área sejam contraditórias.^{4,5} É neste contexto que se situa o presente estudo que tem por finalidade estudar a influência dos níveis de vit D na atividade das espondiloartrites em uma população sul brasileira.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um estudo transversal observacional devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pes-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

quisas local e no qual todos os participantes assinaram o consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos 92 pacientes com espondiloartrite de um único centro de atendimento reumatológico do sul do Brasil e 92 controles saudáveis da mesma região geográfica. Todos os pacientes com espondiloartrite completavam os critérios ASAS para esta forma de doença.⁶ Excluíram-se as formas com doença inflamatória intestinal, pacientes em uso de anticonvulsivantes, aqueles com creatinina ≥ 1.3 mg/dL, mulheres grávidas e pacientes com hipotireoidismo descompensado. Nenhum dos indivíduos incluído tinha feito reposição de vitamina D no último ano e nenhum deles tinha recebido mais do que 600 UI de vitamina D3/dia- dose administrada rotineiramente a usuários de glicocorticoides.

Pacientes com espondiloartrite tiveram a medida da atividade da doença pelo BASDAI (BathAnkylosingSpondylitisActivity Index)⁶, da qualidade de vida pelo ASQoL (AnkylosingSpondylitisqualityoflifequestionnaire)⁶, do nível de inflamação entesítica pelo MASES (Maastricht AnkylosingSpondylitisEnthesitis Score) e a função pelo BASFI (BathAnkylosingSpondylitisFunctional Index)⁶. Foram também coletados os dados de VHS (velocidade de hemossedimentação) e PCR (proteína C reativa) realizados simultaneamente com a dosagem da vit D. Do prontuário obtiveram-se dados quanto à duração e forma de doença, presença de HLA B27, perfil clínico e epidemiológico assim como de uso de medicamentos.

Os níveis séricos de vit D3 foram medidos por quimioluminescência pelo Kit Liaison para 25OH Vitamin D (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA). Valores ≥ 30 mg/dL foram considerados normais; entre 20-29 mg/dL como insuficiência e < 20 mg/dL como deficiência.

Para análise estatística os dados foram agrupados em tabelas de frequência e contingência sendo usado o teste de Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição e dados. Medidas de tendência central foram expressas em média e desvio padrão (SD) para amostras de distribuição gaussiana e mediana de intervalos interquartis (IQR) quando as amostras eram não gaussianas. Testes de associação de variáveis nominais foram feitos pelos testes de Fisher e de qui-quadrado; de variáveis numéricas pelo teste de Mann Whitney e teste t não pareado. Os cálculos foram feitos com auxílio do software GraphPadPrism, versão 4.0. A significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

A amostra estudada compunha-se de 92 pacientes com espondiloartrite assim distribuídos: 25/92 (27.1%) com artrite psoriática, 2/92 (2,1%) com artrite reativa, 7/92 (7.6%) com a forma indiferenciada, 3/92 (3.2%) com a forma juvenil e 55/92 (59.7%) com espondilite anquilosante. Nesta amostra existiam 35/92 (38,04%) mulheres e 57/92 (61,9%) homens com idade entre 24 e 87 anos (média de 48.15 ± 11.70 anos). Os perfis clíni-

cos, laboratorial e de tratamento destes pacientes podem ser apreciados na tabela 1.

TABELA 1. PERFIL CLÍNICO, DE LABORATÓRIO E DE TRATAMENTO DE 92 PACIENTES COM ESPONDILOARTRITES.

Duração da doença (anos)	1 e 12 (mediana = 6,0; IQR = 3,0-9,0)
Uveíte anterior	21/65 (32.2%)
Lesões cutâneas	17/91 (18,6%)
HLA B27 positivo	39/65 (60%)
BASDAI	0-10 (mediana = 2,71; IQR=1,6-4,7)
BASFI	0-9,1 (média de 4,1 \pm 2,5)
MASES	0-14 (mediana de 0 (IQR=0-4,0)
ASQoL	0-18 (média de 7,2 \pm 5,0)
Velocidade de hemossedimentação (VHS) -mm	0-120 (mediana de 20; IQ=10- 33,8)
Proteína C reativa (mg/dL)	0,1-60,0 (mediana de 29; IQR = 21,9-33,85)
Hemoglobina (g/dL)	7.6-18,0 (média de 14,6 \pm 1,7)
Uso de anti-inflamatorios não hormonais	28/92 (30,4%)
Uso de sulfassalazina	19/92 (20,6%)
Uso de metotrexate	17/92 (18.4%)
Uso de leflunomide	7/92 (7,6%)
Uso de prednisona	4/92 (4,3%)
Uso de anti-TNF α	37/92 (40,2%)

BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index; AS-QoL= Ankylosing Spondylitis quality of life questionnaire; BASFI= Bath Ankylosing spondylitis functional index; MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score

Os valores de vitamina D nesta amostra de pacientes foram consistentes com deficiência em 15/92 (16,3%), insuficiência em 33/92 (35,8%) e normais em 44/92 (47,8%). Os valores séricos médios desta vitamina foi de 28.1 mg/dL (variação de 20.9-88.0 mg/dL) e nos controles de 29.0; (variação de 7.6-64.6mg/dL) com $p=0.36$.

Na tabela 2 é possível verificar a análise comparativa entre pacientes de espondiloartrite com e sem anormalidades nos valores de vitamina D aonde se nota associação de valores mais baixos com atividade medida pelo BASDAI e com níveis de hemoglobina sérica.

TABELA 2. COMPARAÇÃO DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, DE ATIVIDADE DE DOENÇA E DE FUNCIONALIDADE ENTRE 92 PACIENTES COM E SEM VALORES ANORMAIS DA VITAMINA D SÉRICA.

Variável	Paciente com vit. D <30 mc/dL N=48	Pacientes com vit.D ≥ 30 mg/dL N= 44	P
Genero (feminino/ masculino)	21/27	14/30	0,23(**)
Idade (anos) Media \pm SD	24-87 (49,6 \pm 13,1)	29-64 (46,5 \pm 9,7)	0,21(§§)

Formas de espondiloartrites	AS= 27/48 (56,2%) Apso=17/48 (35,4%) Others=4/48 (8,3%)	AS=28/44 (63,3%) Apso=8/44(18,1%) Others=8/44(18,1%)	0,49(**)
Uveítes	7/30 (23,3%)	14/31 (45,1%)	0,07(**)
VHS (mm)	1-120	1-75	0,22(§§)
Mediana (IQR)	25 (10-49,5)	16,0(8,0-42,2)	
CRP (mg/dL)	0,1-60,0 11,0(5,0-21,1)	0,1-53,0 10,0(5,0-19,9)	0,77(§§)
Hemoglobina (g/dL)	10,0-17,4 13,8 (12,9-14,9)	8,1-18,0 14,6 (13,2-15,7)	0,04(§§)
BASDAI	0-10	0-8,6	0,01(§)
Mediana (IQR)	(3,8±2,3)	(2,6±1,0)	
MASES	0-14	0-12	0,94(§)
Mediana (IQR)	0(0-3,2)	0,5(0-4,2)	
ASQoL	0-18	0-17	0,78(§§)
Mediana (IQR)	7,5(4,2-10,7)	7,0(2,2-12,7)	
BASFI	0-9,1	0-9,1	0,26(§)
Mediana (IQR)	4,5±2,7	3,7±2,6	

SD= desvio padrão; IQR= intervalo interquartil; VHS= velocidade de hemossedimentação PCR= protein C reactiva; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index; ASQoL= Ankylosing Spondylitis quality of life questionnaire; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis functional index; MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Entbesitis Score

(*)-Fisher test; (**)-chi squared test; (§)- unpaired t test; (§§)- Man Whitney test

DISCUSSÃO

A principal fonte de vit. D em seres humanos é a conversão do 7-deidrocolesterol em prévitD na pele, a qual ocorre pela exposição aos raios ultravioletas. Um pequena porção vem da dieta, principalmente de frutos do mar.⁽⁹⁾ A vitamina D3 sofre uma hidroxilação no fígado resultando na 25 OH vitamin D3 ou calcidiol – que foi a forma medida no soro dos pacientes no presente estudo. A forma mais ativa desta vitamina é a 1,25 (OH)2 vit. D, sintetizada pelo rim.⁽⁹⁾

Conforme já comentado anteriormente, dentre os efeitos não calcêmicos de vit. D está a regulação imune.

⁽¹⁾Assim, essa vitamina pode desempenhar um papel

importante em doenças de autoimunidade como as espondiloartrites.

Nossos resultados mostraram que os pacientes e controles tinham níveis séricos de vit.D equivalentes. Estudos anteriores demonstraram resultados compatíveis com níveis mais baixos, níveis semelhantes, ou até mesmo mais elevados do que controles.⁽⁸⁾ Todavia ao se analisar pacientes de espondiloartrite com e sem valores normais de vit D observou-se que existe uma ligação entre baixos níveis desta vitamina e alta atividade da doença medida pelo BASDAI. Nenhuma associação pode ser encontrada com VHS e proteína C reativa, mas é sabido que nenhum marcador sorológico é bom o suficiente para refletir a inflamação em curso das espondiloartrites.⁽¹⁰⁾ Durmuset al⁽⁴⁾ e Langue et al⁽¹¹⁾ também encontraram associação entre a atividade da espondilite, com baixos níveis de vit .D mas isso não pôde ser verificada por Memerci-Baskan et al.⁽⁵⁾ Esta análise pode ser complicada pela heterogeneidade das populações estudadas. Níveis de vit. D sofrem influência geográfica já que a incidência de raios ultravioletas varia conforme a localização do paciente e, conforme visto anteriormente, este é um importante fator para a sua síntese. Existem variações genéticas do receptor vit.D e da proteína de ligação da vit. D.⁽⁸⁾ A ocorrência das próprias espondiloartrites está associada a uma enorme gama de genes que atuam não só na prevalência e fenótipo da doença, mas, também, em sua gravidade.⁽³⁾ Assim sendo, a comparação entre os diferentes estudos se torna bastante difícil, o que ressalta a importância de estudos locais sobre o assunto.

Os efeitos benéficos da suplementação da Vit.D em pacientes com espondiloartrite não estão comprovados. Em um estudo com portadores da artrite psoriática observou-se melhora nos escores de dor com a administração desta vitamina. No entanto, este foi um estudo muito pequeno, aberto e só com dez pacientes⁽⁶⁾.

Concluindo pode-se dizer que, nesta amostra de pacientes sul brasileiros, a diminuição dos valores de Vit.D estava ligada à alta atividade da doença. Mais estudos são necessários para avaliar o valor de reposição Vit.D neste contexto.

Sazaki AC, Campos APB, Simioni J, Skare TL, Silva MBG, Borges CRO, Ronchi Junior I, Santos FB, Kompatscher R. Serum Vitamin D Levels and Spondyloarthritis Activity. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):13-16.

ABSTRACT - Objective: To study whether vitamin D levels influence the activity of spondyloarthritis. Methods: This is an observational cross-sectional study of 92 patients with SpA and 92 controls for vitamin D. Vitamin D serum levels were associated with clinical and laboratory profile as well as activity data of the disease measured by the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and functional data measured by BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index). Results: Vitamin D levels of controls were similar to that of normal subjects ($p = 0.36$). Vitamin D levels associated with BASDAI ($p = 0.01$) and hemoglobin values ($p = 0.04$) of patients. None of the other studied parameters related with levels of vitamin D. Conclusion: Serum vitamin D levels are associated with increased disease activity in patients with SpA.

KEYWORDS - Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, D Vitamin.

REFERÊNCIAS

1. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-9.
 2. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12:127-36
 3. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:361-70.
 4. Durmus B, Altay Z, Baysal O, Ersoy Y. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin Med J* 2012;125(14):2511-5
 5. Memerci-Baskan B, Dogan YP, Sivas F, et al. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010; 30(3):375-81
 6. Guillot X, Prati C, Wendling D. Vitamin D and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:1581-9
 7. Conron M1, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology* 2000; 39: 707-13.
 8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68;ii1-ii44
 9. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001;12:1031-5
-