



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Baixos níveis séricos de vitamina D na esclerose sistêmica difusa: correlação com pior qualidade de vida e alterações capilaroscópicas graves



Marília M. Sampaio-Barros, Liliam Takayama, Percival D. Sampaio-Barros, Eloísa Bonfá e Rosa Maria R. Pereira *

Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de agosto de 2015

Aceito em 11 de março de 2016

On-line em 19 de abril de 2016

Palavras-chave:

Esclerose sistêmica

Vitamina D

Qualidade de vida

Capilaroscopia periungueal

R E S U M O

Objetivo: O objetivo deste estudo foi analisar a correlação entre os níveis de vitamina D e parâmetros clínicos, densidade mineral óssea (DMO), qualidade de vida (QV) e capilaroscopia periungueal (CPU) em pacientes com esclerose sistêmica difusa (ES).

Métodos: Mensuraram-se os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) de 38 pacientes do sexo feminino com ES difusa. No momento da inclusão, analisaram-se o envolvimento de órgãos, autoanticorpos, escore cutâneo de Rodnan modificado (ERM), Medsger Disease Severity Index (MDSI), índice de massa corporal (IMC), DMO, CPU, Short-Form-36 Questionnaire (SF-36) e Health Assessment Questionnaire (HAQ) por meio de uma entrevista padronizada, exame físico e avaliação de prontuário eletrônico.

Resultados: A média do nível sérico de 25OHD foi de $20,66 \pm 8,20$ ng/mL. Dos pacientes, 11% tinham níveis de 25OHD ≤ 10 ng/mL, 50% ≤ 20 ng/mL e 87% ≤ 30 ng/mL. Os níveis séricos de vitamina D estiveram positivamente correlacionados com o IMC ($r = 0,338$, $p = 0,038$), DMO-fêmur total ($r = 0,340$, $p = 0,037$), DMO-colo femoral ($r = 0,384$, $p = 0,017$), SF-36-Vitalidade ($r = 0,385$, $p = 0,017$), SF-36-Aspecto social ($r = 0,320$, $p = 0,050$), SF-36-Aspecto emocional ($r = 0,321$, $p = 0,049$) e SF-36-Saúde mental ($r = 0,531$, $p = 0,0006$) e se correlacionaram negativamente com o HAQ-Alcance ($r = -0,328$, $p = 0,044$) e HAQ-força de preensão ($r = -0,331$, $p = 0,042$). Também foi observada uma correlação negativa com a CPU- desvascularização difusa ($p = 0,029$) e CPU-área avascular ($p = 0,033$).

Conclusão: O presente estudo fornece evidências novas de que níveis baixos de 25OHD têm um impacto negativo sobre a qualidade de vida de pacientes com ES difusa e que são necessários mais estudos para definir se a suplementação de vitamina D pode melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde desses pacientes. A observação adicional de uma correlação com alterações graves na CPU sugere um possível papel da 25OHD no envolvimento vascular subjacente da ES.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: rosamariarp@yahoo.com (R.M.R. Pereira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.03.004>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic sclerosis
Vitamin D
Quality of life
Nailfold capillaroscopy

Objective: The aim of this study was to analyze the correlation of vitamin D levels with clinical parameters, bone mineral density (BMD), quality of life (QoL) and nailfold capillaroscopy (NC) in patients with diffuse systemic sclerosis (SSc).

Methods: Thirty-eight female patients with diffuse SSc were analyzed regarding 25-hydroxyvitamin D (25OHD) serum levels. At inclusion, organ involvement, autoantibodies, modified Rodnan skin score (mRSS), Medsger Disease Severity Index (MDSI), body mass index (BMI), BMD, NC, Short-Form-36 Questionnaire (SF-36), and Health Assessment Questionnaire (HAQ), were performed through a standardized interview, physical examination and electronic chart review.

Results: Mean 25OHD serum level was 20.66 ± 8.20 ng/ml. Eleven percent of the patients had 25OHD levels ≤ 10 ng/ml, 50% ≤ 20 ng/ml and 87% ≤ 30 ng/ml. Vitamin D serum levels were positively correlated with BMI ($r = 0.338$, $p = 0.038$), BMD-total femur ($r = 0.340$, $p = 0.037$), BMD-femoral neck ($r = 0.384$, $p = 0.017$), SF-36-Vitality ($r = 0.385$, $p = 0.017$), SF-36-Social Function ($r = 0.320$, $p = 0.050$), SF-36-Emotional Role ($r = 0.321$, $p = 0.049$) and SF-36-Mental Health ($r = 0.531$, $p = 0.0006$) and were negatively correlated with HAQ-Reach ($r = -0.328$, $p = 0.044$) and HAQ-Grip Strength ($r = -0.331$, $p = 0.042$). A negative correlation with NC-diffuse devascularization ($p = 0.029$) and NC-avascular area ($p = 0.033$) was also observed.

Conclusion: The present study provides novel evidence demonstrating that low levels of 25OHD have a negative impact in diffuse SSc QoL and further studies are needed to define whether vitamin D supplementation can improve health related QoL in these patients. The additional observation of a correlation with severe NC alterations suggests a possible role of 25OHD in the underlying SSc vascular involvement.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Importância & inovações

- 1) Os baixos níveis séricos de vitamina D tiveram um impacto negativo sobre domínios físicos e emocionais da qualidade de vida de pacientes com ES difusa.
- 2) Os baixos níveis séricos de vitamina D se correlacionaram com alterações capilaroscópicas graves.
- 3) Níveis mais baixos de vitamina D foram mais frequentemente observados em pacientes anti-Scl 70 positivos.

Introdução

Nas últimas duas décadas, a sobrevivência dos pacientes com esclerose sistêmica (ES) melhorou significativamente.^{1,2} Contudo, a ES ainda pode causar um aumento na incapacidade e uma redução na qualidade de vida. Vários fatores podem estar envolvidos com essas condições, como subtipo da doença,³ gênero,⁴ envolvimento pulmonar,³ prurido,⁵ fadiga,⁶ ansiedade e depressão.^{7,8} O envolvimento da mão, tendões e articulações é outro fator que pode causar incapacidade funcional significativa e levar ao consequente desuso e agravamento da perda óssea em pacientes com ES;^{9,10} isso contribui para uma diminuição significativa na qualidade de vida desses pacientes.¹⁰

Os baixos níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD) também podem contribuir para a inflamação crônica, desregulação

imune e miopatia esquelética, com uma consequente redução na qualidade de vida nas doenças autoimunes.^{11,12} Estudos que avaliaram os níveis de vitamina D em pacientes com ES revelaram uma elevada frequência dessa condição e uma possível associação com a inflamação e a hipertensão pulmonar.¹³⁻¹⁸ No entanto, não há dados em relação ao impacto dos baixos níveis de vitamina D na qualidade de vida desses pacientes.

O objetivo deste estudo foi, portanto, analisar a correlação entre a vitamina D e a qualidade de vida, parâmetros clínicos e capilaroscopia periungueal (CPU) em pacientes com ES difusa.

Métodos

Pacientes

Trata-se de um estudo transversal que analisou 38 pacientes com ES difusa que compareceram ao Ambulatório de Esclerodermia da Universidade de São Paulo de maio de 2012 a maio de 2013. Todos os pacientes foram classificados como tendo ES de acordo com os últimos critérios do Eular/ACR.¹⁹ Os critérios de inclusão foram gênero feminino; idade entre 18 e 50 anos; ES difusa de acordo com os critérios de LeRoy et al.;²⁰ capacidade de compreender o estudo e fornecer o consentimento informado. Os critérios de exclusão foram diagnóstico de outras doenças do tecido conjuntivo (DTC), falência de órgãos (renal, pulmonar ou cardíaca), cirurgia gástrica, má

absorção intestinal, gravidez, amamentação, infecção grave e comorbidades crônicas graves.

Dados clínicos

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos por meio de entrevista direta e de uma revisão da base de dados do prontuário eletrônico. Considerou-se envolvimento do esôfago quando o paciente referia a queixa clínica de disfagia e o esofagograma baritado revelava hipomotilidade esofágica. Foi considerada doença intersticial pulmonar quando o paciente apresentava o aspecto característico “em vidro fosco” na tomografia computadorizada de alta resolução de tórax. O escore cutâneo de Rodnan modificado (ERM) foi usado para determinar a extensão do envolvimento da pele e classificou 17 locais anatômicos em 0 (nenhum envolvimento da pele) a 3 (envolvimento grave da pele), com pontuação máxima de 51.²¹

O Medsger Disease Severity Index (MDSI) foi usado para determinar a gravidade da ES e definir a gravidade como o efeito total da doença sobre a função do órgão. Foram atribuídas escalas que iam de 0 (nenhum envolvimento documentado) a 4 (doença crônica terminal) para cada sistema de órgãos: geral (perda de peso em kg), vascular periférico (isquemia vascular digital), pele (mRSS), articulação/tendão, músculo (fraqueza), trato gastrointestinal, pulmão, coração e rim.²² Considerou-se uma doença grave quando o MDSI era superior a 3, de acordo com estudos anteriores.¹⁶

Qualidade de vida

Foi aplicado o índice de incapacidade (DI) Health Assessment Questionnaire (HAQ), validado para o idioma português do Brasil.²³ Ele contém oito domínios de atividade (vestir-se e se arrumar, levantar-se, comer, caminhar, higiene pessoal, alcance, força de preensão e outras atividades) cada um dos quais tem pelo menos duas questões, em um total de 20 itens. Para cada item, os pacientes relatam a quantidade de dificuldade experimentada durante a execução da atividade. Calcula-se a pontuação média para cada domínio, que varia de 0 (sem qualquer dificuldade) a 3 (incapaz de fazer). A pontuação composta do HAQ é calculada pela divisão da soma dos escores dos domínios pelo número de domínios respondidos. Obtém-se uma pontuação total que vai de 0 (sem comprometimento da função) a 3 (comprometimento máximo da função), em uma escala ordinal.²⁴

O Short Form Questionnaire (SF-36), validado para o idioma português do Brasil,²⁵ também foi aplicado. O SF-36 é composto por 36 itens organizados em oito domínios de saúde que medem o aspecto físico, as limitações funcionais decorrentes de problemas físicos, a dor, as percepções de saúde geral, a vitalidade, os aspectos sociais, as limitações na função decorrentes de aspectos emocionais e a saúde mental em geral.²⁶ Entre esses domínios, o aspecto físico, a capacidade funcional e a dor corporal avaliam apenas dimensões físicas; o aspecto social, o aspecto emocional e a saúde mental em geral avaliam aspectos mentais; a percepção geral de saúde e a vitalidade avaliam tanto dimensões físicas quanto mentais. Nos domínios do SF-36, as pontuações são classificadas de modo que valores mais altos correspondem a melhor condição e escores menores a pior condição (intervalo de 0 a 100). Os oito

domínios, ponderados de acordo com dados normativos, também são combinados em um escore físico total (PSS) e um escore mental total (MSS), que são pontuados de 0 a 100, com valores mais elevados que refletem uma melhor qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS).²⁷

Capilaroscopia periungueal

Foi feita microscopia de campo amplo capilar *in vivo* (ampliações de 10× e 20×), graduada pelo mesmo reumatologista. Todos os dez dígitos foram examinados com um estereomicroscópio bifocal (Zeiss, Alemanha) e iluminação com uma lâmpada de tungstênio protegida por uma lente verde, a fim de ter uma melhor visualização. Foi aplicado óleo de imersão para aumentar a transparência da pele e toda a região periungueal foi examinada, incluindo as bordas. Os resultados normais para a população brasileira foram definidos como descrito anteriormente.²⁸ Achados anormais foram registrados em um formulário padronizado, como se segue: número de alças em 1 mm linear de largura, alargamento de capilares (número absoluto, independentemente do tamanho das partes), presença de capilares espessos e áreas avasculares (perda de duas alças consecutivas de leito ungueal). Neste estudo, foram usadas as seguintes pontuações: 1) *Desvascularização* difusa (média): 0 = normal (≥ 7 alças/mm); 1 = leve (≥ 6 a $< 6,9$ alças/mm); 2 = moderada (≥ 4 a $< 5,9$ alças/mm); 3 = grave (< 4 alças/mm); 2) *Áreas avasculares*: 0 = nenhuma área avascular; 1 = 1 ou 2 áreas avasculares descontínuas ($> 0,3$ mm $< 0,5$ mm); 2 = mais de duas áreas avasculares descontínuas ($> 0,3$ mm e $< 0,5$ mm); 3 = áreas avasculares extensas ($> 0,5$ mm); 3) *Capilarectasia*: 0 = rara (< 8 capilares); 1 = leve (8 a 30 capilares); 2 = moderada (31 a 40 capilares); 3 = grave (> 40 capilares); 4) *micro-hemorragias*: 0 = rara (< 3 dígitos); 1 = leve (≥ 3 e < 6 dígitos); 2 = moderada (≥ 6 e < 8 dígitos); 3 = grave (≥ 8 dígitos).²⁹ O padrão SD foi definido como a presença de áreas avasculares ou alças aumentadas associadas a pelo menos um parâmetro SD adicional (micro-hemorragias das pregas ungueais, densidade capilar reduzida, alças alargadas e áreas avasculares).³⁰

A CPU também foi classificada nos padrões “inicial”, “ativo” e “tardio”, de acordo com Cutolo et al.³¹ “Padrão inicial”: presença de capilares gigantes sem perda de capilares; “Padrão ativo”: presença de combinação de megacapilares, perda de capilares e micro-hemorragias. “Padrão tardio”: presença de neoangiogênese e perda de capilares.

Dados laboratoriais

Foi coletado sangue no período da manhã, após um jejum de 12 horas. O soro e o plasma foram divididos em alíquotas e mantidos a -80°C no Laboratório de Metabolismo Ósseo do Departamento de Reumatologia da Faculdade de Medicina. Mensuraram-se em todos os pacientes parâmetros laboratoriais do metabolismo ósseo: cálcio, fosfato, fosfatase alcalina, paratormônio, níveis séricos de 25OHD e cálcio urinário. Usou-se uma técnica de radioimunoensaio (DiaSorin, Stillwater, MN, EUA) com um limite inferior de detecção de 5 ng/mL para medir a 25-hidroxivitamina D (25OHD). Os coeficientes de variação intratestes e intertestes em nosso laboratório foram de 10,5% e 17,8%, respectivamente. De acordo com as

recomendações atuais, as concentrações de 25OHD < 30 ng/mL foram definidas como insuficiência,^{32,33} ao passo que valores <10 ng/mL foram classificados como deficiência.³⁴

Também foi obtido o perfil de autoanticorpos para cada paciente: anticorpos antinucleares (ANA) e anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl 70).

Densidade mineral óssea

A DMO foi analisada por absorciometria de duplo feixe de raios X (DXA; Hologic; QDR 4500, Bedford, MA, EUA) da região lombar (L1-L4), do fêmur total e colo femoral. A osteoporose foi definida por um escore T < -2,5 DP. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com a medição do peso e da altura de cada paciente durante a entrevista.

Ética

Todos os pacientes forneceram o seu consentimento informado por escrito e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa 0294/11).

Análise estatística

Os resultados são apresentados como a média ± desvio padrão e percentagem. Os dados foram analisados pelo teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para verificar as diferenças entre os grupos. O software Prism foi usado para calcular a correlação de Pearson; os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Foram elegíveis para participar deste estudo 38 pacientes do sexo feminino com ES difusa que frequentam o Ambulatório de Esclerodermia de nossa instituição. A idade média foi de $40,18 \pm 7,27$ anos, e o tempo médio de doença foi de $8,25 \pm 4,96$ anos (tabela 1); 16 pacientes (42%) usavam doses mensais de ciclofosfamida intravenosa, enquanto 18 (47%) relataram uso prévio e quatro (11%) nunca tinham usado. Entre os 18 pacientes que usaram previamente ciclofosfamida, 15 (39%) usavam azatioprina e três (8%) micofenolato de mofetil; 16 pacientes (42%) também relaram uso prévio de metotrexato.

Entre as manifestações clínicas, a doença intersticial pulmonar (79%), a hipomotilidade esofágica (63%), as úlceras digitais (63%) e o comprometimento articular (55%) foram os achados mais frequentes. Foram observadas deformidades na mão em 21 pacientes (55%) e calcinose subcutânea em cinco (13%). Outras manifestações clínicas da ES estiveram presentes em < 5% dos pacientes. A média do mRSS foi de $6,55 \pm 4,67$ e a média do MDSI foi de $6,40 \pm 2,64$ (tabela 1).

Encontrou-se osteoporose (fêmur total, colo femoral e/ou coluna lombar) em 37% dos pacientes com ES difusa. Os níveis séricos médios de 25OHD foram de $20,66 \pm 8,20$ ng/mL. Quatro pacientes (11%) apresentavam níveis de 25OHD ≤ 10 ng/mL, 19 (50%) apresentavam valores ≤ 20 ng/mL e 33 (87%) ≤ 30 ng/mL (tabela 1).

Uma análise mais aprofundada dos níveis de vitamina D nos pacientes com e sem envolvimento do esôfago

Tabela 1 – Parâmetros antropométricos, clínicos e laboratoriais em pacientes com ES difusa

Variáveis	ES n = 38
Idade, anos (média ± DP)	40,18 ± 7,27
Duração da doença, anos (média ± DP)	8,25 ± 4,96
Escore cutâneo de Rodnan modificado (média ± DP)	6,55 ± 4,67
Doença pulmonar intersticial (%)	79
Hipomotilidade esofágica (%)	63
Úlceras digitais (%)	63
Acrosteólise (%)	61
Envolvimento articular (%)	55
Calcinose (%)	13
Hipertensão pulmonar (%)	3
Coração (%)	0
Rim (%)	0
Intestino (%)	0
ANA (%)	100
Anti-Scl-70 (%)	50
Medsger Disease Severity Index (média ± DP)	6,40 ± 2,64
Osteoporose (%)	37
25OH vitamina D, ng/mL (média ± DP)	20,66 ± 8,20
25OH vitamina D ≤ 10 ng/mL (%)	11
25OH vitamina D ≤ 20 ng/mL (%)	50
25OH vitamina D ≤ 30 ng/mL (%)	87
PTH, pg/mL (média ± DP)	49,87 ± 19,95
PTH ≥ 65 pg/mL (%)	21
Cálcio, mg/dL (média ± DP)	9,22 ± 0,61
Cálcio urinário 24 h (média ± DP)	107,85 ± 70,47

ANA, anticorpos antinucleares; DP, desvio padrão.

($20,40 \pm 8,23$ vs. $21,12 \pm 8,43$, $p=0,80$), doença intersticial pulmonar ($19,76 \pm 7,90$ vs. $24,05 \pm 8,93$, $p=0,19$), úlceras digitais ($20,63 \pm 8,28$ vs. $20,71 \pm 8,36$, $p=0,98$), deformidades nas mãos ($18,70 \pm 8,33$ vs. $23,09 \pm 7,57$, $p=0,10$), envolvimento articular ($19,40 \pm 7,74$ vs. $22,23 \pm 8,71$, $p=0,30$) e calcinose ($17,40 \pm 9,61$ vs. $21,16 \pm 8,02$, $p=0,35$) não revelou qualquer associação entre níveis séricos mais baixos desse hormônio e as diferentes manifestações clínicas. No entanto, os pacientes anti-Scl 70 positivos apresentaram níveis mais baixos de vitamina D em comparação com os anti-Scl 70 negativos ($17,94 \pm 7,10$ vs. $23,40 \pm 8,49$, $p=0,039$).

Foram analisadas possíveis correlações entre a vitamina D e dados demográficos, densidade mineral óssea e capiloscopia periungueal. Encontrou-se uma correlação positiva com o peso ($r=0,333$; $p=0,041$), IMC ($r=0,338$; $p=0,038$), DMO do fêmur total ($r=0,340$; $p=0,037$), DMO do colo femoral ($r=0,384$; $p=0,017$) e a massa gorda ($r=0,323$; $p=0,048$). Não foi observada correlação da 25OHD com a idade, duração da doença, mRSS e MDSI (tabela 2).

Todos os pacientes apresentaram o “padrão SD” característico e a pontuação média na CPU foi de $5,50 \pm 2,29$. Os escores médios para as características capilarescópicas foram: desvascularização difusa = $1,71 \pm 0,73$; áreas avasculares = $1,92 \pm 0,88$; ectasia capilar = $0,42 \pm 0,76$; e micro-hemorragias = $0,45 \pm 0,92$; 18 (47%) pacientes apresentaram “padrão ativo” e 20 (53%) “padrão tardio” na CPU. Houve

Tabela 2 – Correlação dos níveis de 25OHD com a idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), duração da doença, densidade mineral óssea (DMO), capilaroscopia periungueal (CPU), Medsger Disease Severity Index (MDSI) e escore cutâneo de Rodnan modificado (mRSS) em 38 pacientes com ES difusa

25OHD	Média ± DP	Pearson r	p
Idade, anos	40,18 ± 7,27	0,289	0,079
Peso, kg	63,78 ± 14,20	0,333	0,041
Altura, m	1,58 ± 0,06	0,149	0,373
IMC, kg/m ²	25,49 ± 4,96	0,338	0,038
Doença da duração, anos	8,25 ± 4,96	-0,280	0,088
DMO L1-L4, g/cm ²	0,917 ± 0,163	0,239	0,149
DMO fêmur total, g/cm ²	0,795 ± 0,167	0,340	0,037
DMO colo femoral, g/cm ²	0,710 ± 0,130	0,384	0,017
DMO rádio distal, g/cm ²	0,516 ± 0,071	0,272	0,099
Massa gorda, g	23,05 ± 8,17	0,323	0,048
Massa magra, g	38,38 ± 7,11	0,264	0,109
CPU			
Desvascularização difusa	1,71 ± 0,73	-0,355	0,029
Área avascular	1,92 ± 0,88	-0,347	0,033
Capilarectasia	0,42 ± 0,76	0,114	0,498
Micro-hemorragias	0,45 ± 0,92	0,164	0,325
MDSI	6,40 ± 2,64	-0,277	0,092
mRSS	6,55 ± 4,67	0,028	0,866

correlação negativa entre os níveis séricos de 25OHD e a desvascularização difusa ($r = -0,355$; $p = 0,029$) e áreas avasculares ($r = -0,347$; $p = 0,033$) (tabela 2).

A média do SF-36 foi de $53,05 \pm 8,71$. A análise dos oito domínios do SF-36 mostrou uma correlação positiva entre os níveis séricos de 25OHD e os escores de SF-36-Vitalidade ($r = 0,385$; $p = 0,017$), SF-36-Aspecto social ($r = 0,320$; $p = 0,050$), SF-36-Saúde mental ($r = 0,531$; $p = 0,0006$) e SF-36-Aspecto emocional ($r = 0,321$; $p = 0,049$) (tabela 3).

Tabela 3 – Correlação dos níveis de 25OHD com os escores do Short Form Questionnaire (SF-36) e Health Assessment Questionnaire (HAQ) em 38 pacientes com ES difusa

25OHD	Média ± DP	Pearson r	p
SF-36			
Aspecto físico	51,58 ± 27,46	0,270	0,101
Capacidade funcional	42,76 ± 42,28	0,074	0,659
Dor	51,80 ± 27,30	0,245	0,139
Estado geral de saúde	49,40 ± 25,30	0,309	0,059
Vitalidade	48,95 ± 22,73	0,385	0,017
Aspecto social	70,39 ± 26,22	0,320	0,050
Aspecto emocional	48,24 ± 45,65	0,321	0,049
Saúde mental	61,26 ± 16,35	0,531	0,0006
HAQ			
Vestir-se e se arrumar	0,82 ± 0,77	-0,231	0,164
Levantar-se	0,54 ± 0,61	-0,293	0,075
Comer	0,58 ± 0,67	-0,042	0,803
Caminhar	0,32 ± 0,47	-0,154	0,356
Higiene pessoal	0,43 ± 0,53	-0,206	0,214
Alcance	1,01 ± 0,80	-0,328	0,044
Força de preensão	0,88 ± 0,74	-0,331	0,042
Outras atividades	0,87 ± 0,73	-0,197	0,235

A média do HAQ total foi de $0,68 \pm 0,25$. A análise dos oito domínios revelou uma correlação negativa entre os níveis séricos de 25OHD e o HAQ-Alcance ($r = -0,328$; $p = 0,044$) e HAQ-Força de preensão ($r = -0,331$; $p = 0,042$) (tabela 3).

Discussão

Este é o primeiro estudo que identifica que a vitamina D está significativamente correlacionada com a qualidade de vida e as alterações capilares severas na ES difusa. A decisão de focar a análise na ES difusa e no sexo feminino foi importante para selecionar um grupo mais homogêneo de pacientes em uma doença heterogênea como a ES. Considerando-se que os subtipos de ES “limitado” e “difuso” podem apresentar perfis distintos de envolvimento de órgãos,^{20,35} eles podem afetar a qualidade de vida de modos diferentes; na verdade, os pacientes com ES difusa apresentam maior incapacidade global e local e qualidade de vida mais baixa do que os pacientes com ES limitada.³⁶ A inclusão apenas do sexo feminino pode ser relevante, uma vez que foi relatada uma possível associação do gênero com a expressão clínica da doença e a ansiedade em pacientes com ES.⁴ Na verdade, um estudo transversal recente observou que os sintomas psiquiátricos, especialmente a ansiedade e a depressão, estão mais associados ao aumento da incapacidade e à alteração na qualidade de vida relacionada com a saúde em pacientes com ES do que com manifestações de órgãos específicas da doença.⁸ Além disso, relata-se que a deformidade de mão, uma complicação que é conhecida por ter um efeito deletério na incapacidade e reduzir a qualidade de vida relacionada com a saúde na ES,³⁶ tem uma associação positiva com o anticorpo anti-Scl-70.³⁷

Analisaram-se estudos anteriores que mostraram uma elevada frequência de baixos níveis de 25OHD e um maior risco para doenças autoimunes,^{11,12} incluindo a ES difusa.¹³⁻¹⁸ Apesar de não haver associação com manifestações de órgãos específicas da ES, houve uma associação estatisticamente significativa com um autoanticorpo específico da ES, o anti-Scl70 (um conhecido biomarcador da ES difusa), que esteve relacionado a níveis mais baixos de 25OHD.

Embora estudos recentes tenham evidenciado claramente uma alta prevalência de deficiência de 25OHD na ES, seu papel ainda não foi completamente entendido na patogênese dessa doença. Embora possa ser aconselhável verificar regularmente o status de 25OHD nesses pacientes, não há um consenso de que a suplementação de 25OHD possa ser suficiente para modular a homeostase imunológica e reduzir a atividade ou gravidade da doença.^{13,14} Diversos estudos ligam as concentrações séricas mais baixas de 25OHD a vários aspectos clínicos em pacientes com ES. Em nosso estudo, a presença de osteopenia/osteoporose foi frequente em nossos pacientes e a correlação positiva entre o 25OHD e a DMO de fêmur total e colo femoral também foi encontrada na literatura, mas não há demonstração clara da relação entre a deficiência de 25OHD e a baixa densidade mineral óssea.^{15,17,38}

Como a suplementação de vitamina D não era uma prática rotineira no Ambulatório de Esclerodermia antes deste estudo, nenhum paciente com esclerodermia tinha recebido suplementação prévia de vitamina D.

É importante ressaltar que as principais causas de deficiência de vitamina D – como a má absorção intestinal, a gastrectomia e a insuficiência renal e hepática – foram critérios de exclusão deste estudo. Como no Brasil as estações do ano não são claramente evidentes como o são em países europeus e norte-americanos, os pacientes participantes deste estudo foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial consecutivamente de maio de 2012 a maio de 2013, independentemente da estação do ano. A exposição solar reduzida por razões psicológicas e sociais não foi avaliada em nosso estudo e pode contribuir para essa deficiência em pacientes com esclerodermia.¹⁴ Deve-se colocar que um quarto dos pacientes tinha níveis elevados de PTH, o que pode refletir o hiperparatiroidismo secundário associado a uma má absorção silenciosa. Na ES limitada, a deficiência de vitamina D se correlacionou com o hiperparatiroidismo e esse último esteve associado à acrosteólise.³⁹

Outra preocupação importante é a interação entre a vitamina D e os medicamentos usados no tratamento em longo prazo da ES. Alguns desses fármacos, como a ciclofosfamida, os bloqueadores dos canais de cálcio (ex. Nifedipina) e os inibidores da bomba de prótons (ex. Omeprazol), os quais são metabolizados por meio do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), poderiam, teoricamente, interferir no metabolismo da vitamina D.⁴⁰ No entanto, não há estudos específicos que analisem seus efeitos sobre o metabolismo ósseo na ES.

Curiosamente, este é o primeiro estudo a revelar a importância da vitamina D em vários domínios físicos e emocionais da qualidade de vida na ES difusa. A vitamina D se correlacionou com a vitalidade, o aspecto social, a saúde mental e o aspecto emocional no SF-36. Esse achado foi apoiado pela observação recente em idosos canadenses que viviam na comunidade que demonstrou a importância desse hormônio na qualidade de vida relacionada com a saúde.⁴¹ A correlação significativa da vitamina D com a saúde mental em pacientes com ES observada no presente estudo é consistente com a hipótese de uma revisão sistemática recente que analisou mais de 30 mil adultos e demonstrou que a baixa concentração de vitamina D está associada à depressão⁴² e também à ansiedade em uma grande amostra da comunidade.⁴¹

A inédita correlação do baixo nível de vitamina D com os domínios alcance e força de preensão do HAQ pode estar relacionada com o fato de que a vitamina D melhora a força muscular e sua suplementação tem um efeito positivo sobre a mobilidade e a função física.⁴³ De fato, níveis mais elevados estão associados a uma melhor mobilidade e desempenho das atividades usuais.⁴³ Em relação a isso, estudos futuros que analisem a preensão manual na ES difusa serão de interesse, uma vez que se relatou que o nível de vitamina D prediz a força de preensão manual em mulheres adultas jovens.⁴⁴

O bem estabelecido papel da capilaroscopia no diagnóstico precoce da ES e a sua inclusão nos últimos critérios de classificação do ACR/Eular, combinados com o seu potencial para monitorar a progressão da doença e resposta ao tratamento, tornam a CPU uma avaliação importante na prática clínica e pesquisa.^{31,45} No presente estudo, como a maior parte dos pacientes apresentou ES difusa tardia, os padrões capilaroscópicos “ativo” e “tardio” foram predominantes. Confirmou-se a correlação negativa entre os níveis séricos de 25OHD e a CPU – desvascularização difusa e áreas

avascularizadas¹⁴ embora não associadas a envolvimento pulmonar. Esse achado levanta a hipótese de que baixos níveis desse hormônio podem contribuir para a disfunção endotelial na ES. Na verdade, o baixo status de vitamina D esteve associado à disfunção arterial; relatou-se que a suplementação de vitamina D contraria essa alteração endotelial em indivíduos assintomáticos e pacientes com diabetes.^{46,47} As evidências atuais indicam que a suplementação de vitamina D pode ter um efeito pequeno a moderado sobre a qualidade de vida quando usado em curto prazo por populações enfermas. No entanto, faltam evidências de um efeito benéfico da suplementação em longo prazo de vitamina D na qualidade de vida relacionada com a saúde.⁴⁸⁻⁵⁰

O presente estudo fornece evidências novas que demonstram que baixos níveis de 25OHD podem contribuir para uma diminuição na qualidade de vida em pacientes com ES difusa por meio de sua associação com o envolvimento vascular subjacente (piores achados capilaroscópicos) e a produção de autoanticorpos (anti-Scl70).

Financiamento

Marília M. Sampaio-Barros recebe uma Bolsa de Pós-Doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)/Ministério da Educação (MEC). Percival D. Sampaio-Barros, Eloísa Bonfá e Rosa Maria R. Pereira receberam bolsas de pesquisa da Federico Foundation, Suíça, e bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ # 472754/2013-0 para RMRP e # 301411/2009-3 para EB).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15.
2. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39(10):1971–8.
3. Schnitzer M, Hudson M, Baron M, Steele R, Canadian Scleroderma Research Group. Disability in systemic sclerosis – A longitudinal observational study. *J Rheumatol.* 2011;38(4):685–92.
4. Nguyen C, Bérezné A, Baubert T, Mestre-Stanislas C, Rannou F, Pappelard A, et al. Association of gender with clinical expression, quality of life, disability, and depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(3):e17551.
5. El-Baalbaki G, Razykov I, Hudson M, Bassel M, Baron M, Thombs BD, et al. Association of pruritus with quality of life and disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(10):1489–95.
6. Sandqvist G, Scheja A, Hesselstrand R. Pain, fatigue and hand function closely correlated to work ability and employment

- status in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1739-46.
7. Del Rosso A, Mikhaylova S, Baccini M, Lupi I, Matucci Cerinic M, Maddali Bongi S. In systemic sclerosis, anxiety and depression assessed by hospital anxiety depression scale are independently associated with disability and psychological factors. *BioMed Res Int*. 2013;2013:507493.
 8. Nguyen C, Ranque B, Baubet T, Bérezné A, Mestre-Stanislas C, Rannou F, et al. Clinical, functional and health-related quality of life correlates of clinically significant symptoms of anxiety and depression in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *PLoS One*. 2014;9(2):e90484.
 9. Mouthon L. Hand involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2013;42(12):1616-26.
 10. Bassel M, Hudson M, Baron M, Taillefer SS, Mouthon L, Poiraudau S, et al. Physical and occupational therapy referral and use among systemic sclerosis patients with impaired hand function: results from a Canadian national survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):574-7.
 11. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:385-400.
 12. 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. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):127-36.
 13. Vacca A, Cormier C, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y. Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):1024-31.
 14. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1419-25.
 15. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sánchez-Castañón M, López-Hoyos M, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10:490-4.
 16. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1871-8.
 17. Rios-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Fernández-Roldán C, Simeón-Aznar CP, García-Hernández F, Castillo-García MJ, et al. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):905-11.
 18. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66991.
 19. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
 20. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
 21. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA Jr, Masi AT, D'Angelo WA, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998;25(1):84-8.
 22. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2159-67.
 23. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Cross cultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;17(6):813-7.
 24. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*. 2003;30:167-78.
 25. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Braz J Rheumatol*. 1999;39(3):143-50.
 26. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
 27. Del Rosso A, Boldrini M, D'Agostino D, Placidi GP, Scarpato A, Pignone A, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis as measured by the short form 36: relationship with clinical and biologic markers. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):475-81.
 28. Andrade LE, Gabriel A Jr, Assad RL, Ferrari AJL, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20(1):21-31.
 29. Diógenes AHM, Bonfa E, Fuller R, Correia Caleiro MT. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2007;16(4):254-8.
 30. Maricq HR. Widefield capillary microscopy technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1981;24(9):1159-65.
 31. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheum*. 2013;27(2):237-48.
 32. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-6.
 33. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels [letter]. *N Engl J Med*. 2005;352(5):515-6.
 34. Vitamin Holick MF. D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
 35. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-44.
 36. Maddali-Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Francini B, Branchi A, Baccini M, et al. Impact of hand and face disabilities on global disability and quality of life in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 6 Suppl. 86:S15-20.
 37. Foocharoen C, Suwannachat P, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R, et al. The Scleroderma Research Group. Clinical differences between Thai systemic sclerosis patients with positive versus negative anti-topoisomerase I. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:312-20.
 38. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137912.
 39. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, Rozin A, Clements PJ, Nahir AM, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2201-5.
 40. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194-208.

41. Chao YS, Ekwaru JP, Ohinmaa A, Griener G, Veugelers PJ. Vitamin D and health-related quality of life in a community sample of older Canadians. *Qual Life Res.* 2014;23(9):2569-75.
42. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202:100-7.
43. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2006;41(8):746-52.
44. von Hurst PR, Conlon C, Foskett A. Vitamin D status predicts hand-grip strength in young adult women living in Auckland, New Zealand. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:330-2.
45. Ingegnoli F, Gualtierotti R. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(11):1091-7.
46. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4023-30.
47. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Gharavi A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Med.* 2011;9:125.
48. Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR. Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(3):406-18.
49. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):91-8.
50. Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, Hill T, Mathers JC, Siervo M. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Nutr.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-016-1159-3> [Epub ahead of print].