



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóide



Mattia Bellan^{a,*}, Mario Pirisi^{a,b} e Pier Paolo Sainaghi^{a,b}

^a Unidade de Clínica Médica e Reumatologia, AOU Maggiore della Carità, Novara, Itália

^b Centro de Pesquisa Interdisciplinar de Doenças Autoimunes (Ircad), Departamento de Medicina Translacional, Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara, Itália

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 25 de fevereiro de 2014

Aceito em 6 de outubro de 2014

On-line em 25 de novembro de 2014

Palavras chave:

Colecalciferol

Hormônio paratireóide

Osteoporose

Artrite reumatoide

R E S U M O

A osteoporose é uma característica extra-articular bem estabelecida da artrite reumatoide (AR). A inflamação sistêmica parece ser essencial para causar uma alteração em múltiplos sistemas homeostáticos implicados na saúde óssea, como as vias RANK/RANKL/osteoprotegerina e Wnt/ β catenina; vários outros fatores causais têm sido implicados, como o uso crônico de corticosteroides. Como a vitamina D exerce funções imunorreguladoras importantes, tem-se afirmado que o desarranjo do sistema vitamina D/hormônio paratireóide (HPT), um determinante bem conhecido da saúde óssea, pode desempenhar um papel patogênico na autoimunidade; estudos com animais e dados clínicos apoiam essa hipótese. Além disso, os pacientes com AR parecem ser relativamente refratários à supressão de HPT induzida pela vitamina D. Portanto, a ligação entre a AR e a osteoporose pode ser em parte causada por alterações no sistema vitamina D/HPT. Uma melhor compreensão da fisiopatologia desse sistema pode ser crucial para prevenir e curar a osteoporose em pacientes com doenças inflamatórias/autoimunes. A maior evidência da correlação clínica de cooperação e interdependência entre a vitamina D e o HPT é que a correção da deficiência de vitamina D, pelo menos nas doenças autoimunes, deve ser orientada para a supressão do HPT.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system

A B S T R A C T

Osteoporosis is a well-established extra-articular feature of Rheumatoid Arthritis (RA). Systemic inflammation seems to play a crucial role in causing an alteration of multiple homeostatic systems implied in bone health, such as the RANK/RANKL/Osteoprotegerin and Wnt/ β catenin pathways; several other causal factors have been called into question, including the chronic use of corticosteroids. Since vitamin D exerts important immune-regulatory roles, it has been claimed that derangement of the vitamin D/parathyroid hormone (PTH)

Keywords:

Cholecalciferol

Parathyroid hormone

Osteoporosis

Rheumatoid Arthritis

* Autor para correspondência.

E-mail: bellanmattia@yahoo.it (M. Bellan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.007>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

system, a well-known determinant of bone health, may play a pathogenic role in autoimmunity; animal models and clinical data support this hypothesis. Furthermore, RA patients seem to be relatively refractory to vitamin D-induced PTH suppression. Therefore, the link between RA and osteoporosis might in part be due to alterations in the vitamin D/PTH system. A better understanding of the pathophysiology of this system may be crucial to prevent and cure osteoporosis in patients with inflammatory/autoimmune diseases. A major clinical correlate of the strict cooperation and interdependence between vitamin D and PTH is that correction of the vitamin D deficiency, at least in autoimmune diseases, should be targeted to PTH suppression.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A osteoporose é uma complicação frequente de doenças inflamatórias autoimunes, como a artrite reumatoide (AR), a espondilite anquilosante (EA), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a esclerose múltipla (EM).¹ As razões pelas quais a osteoporose ocorre nessas doenças são múltiplas e não completamente esclarecidas. Tem-se afirmado que a falha em vários sistemas de regulação óssea é responsável por essa complicação nas doenças inflamatórias sistêmicas, embora essa questão permaneça parcialmente sem resposta.

O sistema vitamina D/HPT é um determinante bem conhecido da saúde óssea na população em geral. Recentemente, descreveu-se uma insuficiência no metabolismo da vitamina D em pacientes com doenças reumáticas inflamatórias,² embora sua relação com a patogênese das doenças autoimunes e as consequências sobre a saúde óssea não sejam completamente compreendidas. Neste artigo, revisa-se o papel do sistema vitamina D/HPT na patogênese da osteoporose nas doenças autoimunes e, em particular, na AR.

Para a feita desta revisão, pesquisou-se no PubMed (acessado em 1 de julho de 2013) e limitou-se a busca a artigos publicados em inglês até 30 de junho de 2013, com as seguintes palavras-chave: «(sistema vitamina D HPT) OU (vitamina D artrite reumatoide) OU (artrite reumatoide hiperparatireoidismo secundário) OU (artrite reumatoide hipovitaminose D)». Foram encontrados 856 artigos. Oitocentos trabalhos foram excluídos pelas seguintes razões: a) abordagem de temas não relevantes a esta revisão, b) cartas, relatos de casos, c) tamanho pequeno da amostra, d) texto completo dos artigos não obtível ou uma combinação das razões anteriores. Foram revisados todos os trabalhos restantes, além de outros artigos relevantes identificados a partir das referências dos artigos selecionados ou por meio do conhecimento pessoal dos autores.

Osteoporose e doenças inflamatórias autoimunes

A osteoporose é uma condição clínica caracterizada por um alto risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, decorrentes da redução da densidade mineral óssea (DMO). Além disso, representa uma característica extra-articular bem estabelecida da AR.³

Sabe-se que os pacientes com AR apresentam um maior risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.^{4,5} No que diz

respeito aos valores de referência da população, as pacientes do sexo feminino com AR apresentam uma menor DMO no quadril e na coluna vertebral; o risco de osteoporose parece ser maior entre pacientes idosos, aquelas na pós-menopausa, indivíduos com fator reumatoide positivo, tratados com corticosteroides, com maior duração da doença e maior incapacidade.⁶ Recentemente,⁷ em uma coorte prospectiva com 102 pacientes com AR seguidos por cinco anos, a incidência anual de fraturas vertebrais foi de 3,7/100 pacientes/ano, maior do que na população em geral, de acordo com outros estudos prospectivos.^{8,9} A incidência anual de fraturas não vertebrais também foi maior. Esses dados foram confirmados por outros estudos,¹⁰ nos quais o risco de todas as fraturas em pacientes com AR foi 1,5 vez maior do que nos controles saudáveis.

No entanto, o aumento do risco de osteoporose não está limitado a pacientes com AR. É também relatado em outras doenças autoimunes, como na EM, na EA e no LES.¹ As razões pelas quais os pacientes com doenças autoimunes inflamatórias têm maior propensão a desenvolver osteoporose são complexas. A inflamação sistêmica parece desempenhar um papel central. O ativador do receptor do fator nuclear kappa B (RANK) é um receptor nuclear expresso por precursores de osteoclastos e osteoclastos maduros, que medeia a osteoclastogênese depois de se ligar ao seu ligando, o RANKL.¹¹ Em pacientes com AR, a hiperexpressão de diversas citocinas inflamatórias (TNF- α , interleucina [IL]-1, IL-6 e IL-17) favorece a ativação, diferenciação e proliferação de osteoclastos induzida pelo RANKL.^{12,13} Esse sistema é ainda regulado por uma osteoprotegerina (OPG), um receptor chamariz expresso pelos osteoblastos que compete com o RANK pela ligação ao RANKL; assim, a OPG é um inibidor da ativação de osteoclastos *in vitro* e *in vivo*.¹⁴

Além disso, o TNF- α também pode induzir os osteócitos a sintetizar esclerostina e Dkk-1,¹⁵ dois inibidores da via Wnt/ β catenina, um sistema fundamental para a diferenciação osteoblástica.^{16,17}

Um estudo recente com pacientes com AR encontrou uma relação osteoprotegerina/RANKL cinco vezes menor do que a observada em controles saudáveis, com uma correlação inversa entre a osteoprotegerina circulante e o escore de atividade da doença DAS28 e uma correlação positiva entre o RANKL e a proteína C reativa. Além disso, os níveis de Dkk-1 e esclerostina eram maiores nos pacientes com AR do que nos controles saudáveis. Após dois meses de tratamento com tocilizumabe (um anticorpo humanizado antirreceptor de

interleucina-6), o índice de osteoprotegerina/RANKL aumentou proporcionalmente à melhoria clínica e supressão da inflamação; além disso, a esclerotina aumentou enquanto o Dkk-1 diminuiu em relação aos valores de base.¹⁸

Outros agentes biológicos obtiveram dados semelhantes; na verdade, a melhoria no controle da inflamação com infliximabe tem sido associada a uma redução da perda óssea.¹⁹

Outro fator importante na patogênese da osteoporose nas doenças reumáticas é o uso prolongado de corticosteroides. Sabe-se que os glucocorticoides podem induzir à osteoporose por meio de diferentes mecanismos:²⁰ na verdade, o uso de glucocorticoides reduz a quantidade e a função dos osteoblastos²¹ e compromete a sua diferenciação e maturação²² ao interferir na sinalização da via Wnt/ β -catenina.²³ Nesse contexto, a apoptose de osteoblastos e osteócitos é aumentada,²⁴ a expressão de RANK-L é incrementada e a OPG é reduzida,²⁵ o que favorece a ativação dos osteoclastos. Na prática clínica, o tratamento com glucocorticoides é um fator de risco independente para perda óssea;²⁶ em uma metanálise com 2.891 usuários de esteroides, o tratamento com glucocorticoides foi associado de maneira dose-dependente à perda óssea e ao risco de fraturas, especialmente nos primeiros meses de tratamento. O risco diminui após a interrupção do tratamento. No entanto, relatou-se que doses de apenas 5 mg/dia aumentavam o risco de fraturas em aproximadamente 20%; curiosamente, doses iniciais mais elevadas se correlacionam fortemente com o risco de perda óssea do que doses progressivamente mais altas.²⁷ De acordo com as diretrizes da ACR, qualquer paciente que inicia um esquema de tratamento prolongado (> 3 meses) com esteroides deve receber cálcio e vitamina D; além disso, os bifosfonatos devem ser iniciados de acordo com o risco de osteoporose avaliado.²⁸

Metabolismo da vitamina D

A vitamina D é um hormônio secosteroide que no corpo é derivado tanto da ingestão alimentar quanto da síntese endógena. Vários alimentos são fontes de vitamina D, seja na forma de vitamina D₂ (ergocalciferol) ou D₃ (colecalfiferol), incluindo o óleo de bacalhau, o peixe e o leite enriquecido. No entanto, a maior parte da vitamina D necessária para o metabolismo origina-se a partir da síntese endógena. As vias metabólicas começam a partir da ativação de um precursor (7-desidrocolesterol) na pele, que é fotolisado em colecalfiferol após a exposição ao sol; o colecalfiferol é então hidroxilado em 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D – por diferentes isoformas de 25-hidroxilase (CYP2C11, CYP2J3, CYP2R1, CYP3A2, CYP27A1) no fígado. A 25(OH)D é a forma circulante da vitamina, ligada à proteína de ligação à vitamina D (DBP). A 25(OH)D também pode ser armazenada no tecido adiposo e é o metabólito intermediário geralmente medido para definir o status de vitamina D, uma vez que é mais estável e tem uma duração maior do que a forma ativa.²⁹

A 1,25-di-hidroxivitamina D – 1,25(OH)₂D, também chamada calcitriol – representa a forma ativa e é resultante de um passo adiante da hidroxilação mediada pela 1- α -hidroxilase (CYP27B1) expressada no rim (fig. 1). Esse é o ponto de verificação mais importante do metabolismo da vitamina D e a atividade da CYP27B1 é rigorosamente controlada: o HPT é particularmente responsável por induzir a

sua atividade,³⁰ enquanto a alta concentração sérica de cálcio e 1,25(OH)₂D inibem sua expressão.³¹ Embora a expressão de 25-hidroxilase pareça ser restrita ao fígado, a CYP27B1 é expressada por muitos outros tecidos, como o endotélio, a placenta, a próstata, os monócitos e macrófagos, a pele, o colo e o encéfalo.³²

A 1,25(OH)₂D atua sobre suas células alvo por meio de um receptor nuclear (receptor de vitamina D, RVD). A ligação entre a 1,25(OH)₂D e o RVD induz à heterodimerização com RRX (receptor de retinoide X); o complexo RVD/RRX modula tanto positivamente quanto negativamente a expressão de muitos genes a jusante e liga regiões específicas de DNA (ERVD – elementos responsivos à vitamina D). Os correpressores e coativadores podem contribuir para a atividade do complexo RVD/RRX³³ (fig. 2).

Sistema vitamina D/hormônio paratireóideo e saúde óssea

A função clássica e mais bem definida da vitamina D é regular o metabolismo de cálcio/fósforo, que é essencial para garantir a saúde dos ossos. Em particular, a 1,25(OH)₂D induz à absorção intestinal de cálcio e fósforo;³⁴ além disso, atua sobre os túbulos renais e determina um aumento da reabsorção de cálcio.³⁵ O resultado global é um aumento da concentração plasmática de cálcio e fósforo.

A 1,25(OH)₂D tem vários efeitos sobre as células ósseas: em especial, aumenta a expressão de osteopontina³⁶ e osteocalcina³⁷ nos osteoblastos, aumenta a expressão de RANKL na membrana plasmática dos osteoblastos e inibe a síntese de OPG. Desse modo, a vitamina D aumenta a quantidade de moléculas de RANKL capazes de se ligarem ao RANK e possibilita uma remodelação óssea fisiológica.³⁸

Sabe-se que as ações da vitamina D sobre o osso estão estritamente relacionadas com a atividade do HPT, porque a vitamina D necessita de HPT para desempenhar o seu papel no osso, mas também porque a vitamina D inibe a síntese de HPT, tanto indiretamente (ao aumentar a concentração de cálcio) quanto diretamente (ao ativar um ERVD no promotor do gene do HPT). A vitamina D também inibe a proliferação de células da paratireoide,³⁹ modula a sensibilidade ao cálcio e aumenta a transcrição de CasR (receptor sensível ao cálcio).⁴⁰

Essas vias moleculares têm importantes implicações clínicas. Em primeiro lugar, apesar de na última década outros determinantes da saúde óssea terem sido usados para definir o status da vitamina D, a definição de uma concentração plasmática normal de vitamina D é baseada principalmente na identificação da concentração plasmática de 25(OH)D capaz de suprimir o HPT. Esse limiar de normalidade foi definido por alguns como sendo de 30 ng/mL (75 nmol/L).⁴¹

Portanto, os pacientes afetados pela deficiência grave de vitamina D podem apresentar hiperparatireoidismo secundário, responsável por uma mineralização óssea inadequada que provoca raquitismo ou osteomalácia; na era moderna, essas condições tornaram-se raras, embora a hipovitaminose D seja extremamente comum na população em geral. O impacto da hipovitaminose D nos desfechos ósseos ainda está em discussão, em particular no que diz respeito à relação entre os baixos níveis de vitamina D e o risco de quedas e fraturas. Em uma revisão sistemática, a concentração de

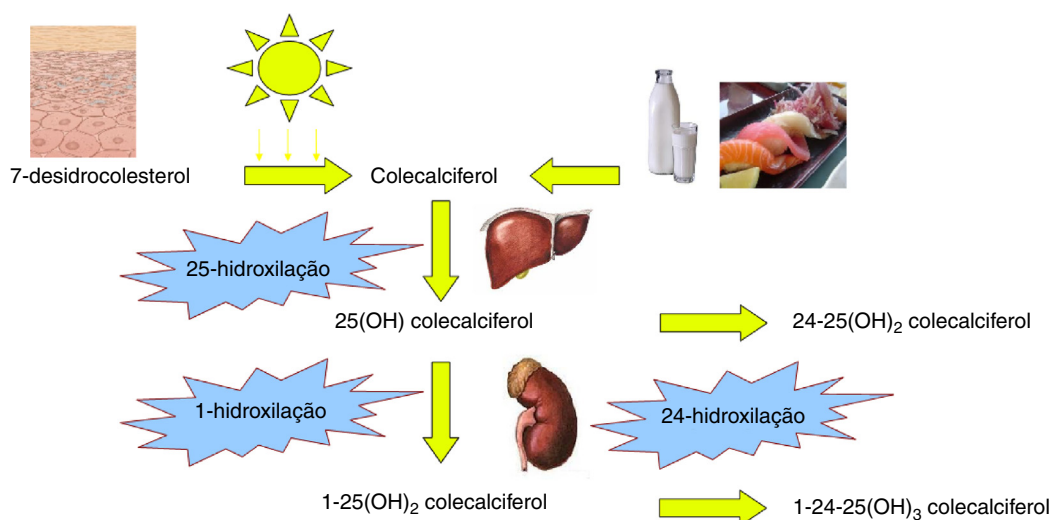


Figura 1 – Metabolismo da vitamina D. O colecalciferol, que deriva tanto da ingestão alimentar quanto da síntese endógena, circula no sangue ligado à proteína de ligação à vitamina D. Em seguida, é hidroxilado em 25 colecalciferol(OH) por uma enzima hepática e então hidroxilado em 1,25(OH)₂D pela CYP27B1, expressada no rim, mas também em vários outros tecidos. A inativação é mediada pela 24-hidroxilação.

vitamina D correlacionou-se positivamente com a DMO e inversamente com o risco de quedas,⁴² enquanto a correlação com o aumento do risco de fraturas não foi consistente. Esses dados confirmam a relação direta entre as concentrações de vitamina D e a DMO observada em uma grande população de mulheres na pós-menopausa,⁴³ bem como em homens e mulheres não institucionalizados com idade mínima de 20 anos que participaram da pesquisa US NHANES III.⁴⁴ No entanto, recentemente, a hipovitaminose D também foi associada a um aumento do risco de fraturas vertebrais.⁴⁵

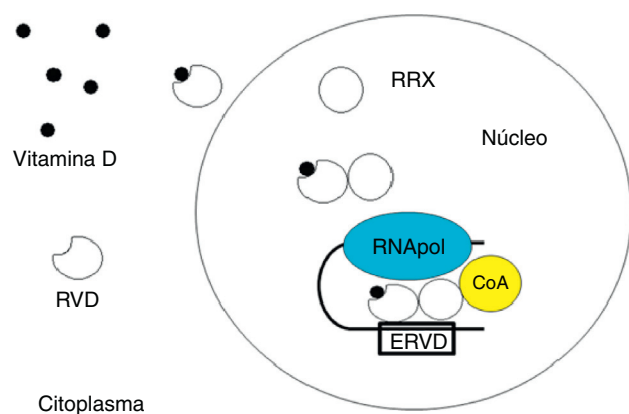


Figura 2 – Mecanismo de ação da vitamina D. A forma ativa da vitamina D alcança o citoplasma, onde se liga ao RVD (receptor da vitamina D), induzindo à translocação nuclear e a uma associação com o RRX (receptor de retinoide X). Assim, cria um complexo de transcrição em conjunto com a RNA polimerase (RNAPol) e um coativador (CoA) capaz de induzir ou reprimir a transcrição de genes. Esse complexo reconhece sequências específicas de DNA, também conhecidas como ERVD (elementos responsivos à vitamina D).

Embora a definição da concentração plasmática normal de 25(OH)D ainda esteja em discussão, uma classificação do estado de vitamina D com a qual muitos concordam é: 25(OH)D deficiente < 20 ng/mL (< 50 nmol/L), insuficiente 20 a 30 ng/mL (50 a 75 nmol/L), normal > 30 ng/mL (> 75 nmol/L).⁴⁶

A suplementação de vitamina D parece estar associada a desfechos clínicos favoráveis. Em particular, a resolução da deficiência de vitamina D está associada a uma recuperação da DMO;⁴⁷ além disso, a suplementação de vitamina D reduz o risco de quedas e fraturas, de acordo com os resultados de uma metanálise.^{48,49}

Sugeriu-se que é necessária uma concentração plasmática de 25(OH)D de pelo menos 60 nmol/L para a prevenção de quedas e fraturas.⁵⁰ No entanto, o esquema preferencial de suplementação de vitamina D ainda não foi estabelecido e vários esquemas diferentes foram sugeridos.⁵¹⁻⁵³ Recentemente,⁴⁶ diretrizes publicadas sugeriram o uso de doses elevadas (2.000 UI/dia ou 50.000 UI uma vez por semana durante seis semanas) de ergocalciferol ou colecalciferol na correção da hipovitaminose D, seguida por uma dose diária de manutenção de 400 a 1.000 UI/dia.

No entanto, um ensaio clínico randomizado de 2010 surpreendentemente relatou um aumento do risco de quedas e fraturas em pacientes tratados com uma dose única anual de colecalciferol de 500.000 UI.⁵⁴ Embora esses dados aguardem confirmação por outros estudos, essa observação questiona a segurança da administração de uma dose única elevada de colecalciferol.

Vitamina D nas doenças autoimunes

Nos últimos anos, vários relatos destacaram o suposto papel do metabólito ativo 1,25(OH)₂D na regulação do sistema imune. Essa hipótese baseia-se nas observações de que o 1,25(OH)₂D tem efeitos imunomoduladores sobre as células da imunidade inata. Na verdade, *in vitro*, induz à diferenciação

de monócitos pela inibição da produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1). Além disso, a 1,25(OH) $_2$ D diminui a maturação das células dendríticas (CD), infrarregulando a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II e de CD40, CD80, CD83 e CD86 e favorecendo a ativação de linfócitos T CD4 com um fenótipo Th2.⁵⁵⁻⁵⁷

A importância dos metabólitos da vitamina D na regulação imune foi confirmada por dados recentes que mostraram que as CD derivadas de monócitos expressam a enzima CYP27B1. Desse modo, a 1,25(OH) $_2$ D é produzida localmente e se liga ao RVD nas células imunes, exercendo assim efeitos autócrinos e parácrinos anti-inflamatórios dependentes da concentração em microambientes linfoides.³² Além disso, alguns estudos epidemiológicos correlacionaram a hipovitaminose D ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como a esclerose múltipla, o diabetes tipo I, a esclerose sistêmica, o LES e a AR.⁵⁸ Na verdade, a menor ingestão dietética de vitamina D esteve associada a um maior risco de desenvolvimento de AR em uma metanálise de vários estudos;⁵⁹ além disso, a concentração plasmática de 25(OH)D tem sido relatada como sendo menor em pacientes com AR quando comparados com controles saudáveis,⁶⁰ embora esses resultados não tenham sido confirmados por outros estudos.⁶¹ A concentração plasmática de 25(OH)D também se correlacionou inversamente com a atividade da doença.^{59,62}

Outra evidência do envolvimento do metabolismo da vitamina D na patogênese da AR baseia-se nas observações a seguir, que sugerem uma ação local para os metabólitos da vitamina D na modulação da inflamação articular:

- O 1,25(OH) $_2$ D e o 25(OH)D são detectáveis no líquido sinovial;⁶³
- O RVD é expressado na membrana sinovial de pacientes com AR;⁶⁴
- Camundongos com RVD inativado desenvolvem uma forma mais agressiva de artrite induzida por TNF em relação a camundongos com uma função normal da vitamina D;⁶⁵
- Os bloqueadores do TNF exigem a presença de 1,25(OH) $_2$ D para suprimir a atividade do Th17 e, conseqüentemente, a inflamação sinovial nas culturas de tecidos articulares.⁶⁶

A importância de compreender o papel da vitamina D nas doenças autoimunes é imposto pela alta prevalência de hipovitaminose D nessas condições em especial.^{61,67}

Hipovitaminose D relativa e hiperparatireoidismo secundário nas doenças reumáticas autoimunes

A deficiência do sistema de vitamina D já foi postulada como um fator concausal na patogênese da osteoporose na artrite inflamatória. Na verdade, um polimorfismo do RVD tem sido associado à perda óssea na AR; em particular,⁶⁸ Rass et al. descobriram uma DMO mais baixa em pacientes com AR que tinham os genótipos BB e Bb do polimorfismo de RVD BsmI em relação a indivíduos com o genótipo bb. Esses resultados sugerem que o alelo B pode ser um marcador para o aumento da reabsorção óssea e perda óssea na AR. Além disso, recentemente foi descrita uma concentração de HPT significativamente maior em 105 pacientes acometidos por doenças

reumáticas autoimunes em relação a 1.020 controles, apesar de concentração plasmática semelhante de vitamina D. Esses achados são considerados verdadeiros também ao se categorizarem os pacientes em diferentes grupos de acordo com os distintos limiares de vitamina D. Também foi observado que os pacientes apresentaram uma maior prevalência de hiperparatireoidismo do que os controles. Por fim, na análise de regressão logística em etapas, a concentração plasmática de 25(OH)D < 75 nmol/L, a idade \geq 65 anos e a presença de uma doença reumática autoimune foram preditores independentes de hiperparatireoidismo.²

Esse resultado foi confirmado por um novo trabalho, em que se observou que a supressão do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença reumática autoimune foi prejudicada em relação ao paciente acometido por osteoartrite após um esquema de tratamento com colecalciferol usado para corrigir a hipovitaminose D.⁶⁹

Da mesma maneira, em um estudo multicêntrico, os pacientes com AR com evolução erosiva apresentaram maior HPT e menor DMO em comparação com pacientes com artrite menos agressiva, apesar de apresentarem concentrações semelhantes de vitamina D.⁷⁰

Essas observações chamam a atenção para a possível presença de uma «hipovitaminose D relativa» na AR e em outras doenças inflamatórias reumáticas, o que poderia explicar a redução nas ações fisiológicas dessa molécula; na verdade, nesses pacientes, os mecanismos que regulam a síntese de HPT parecem ser mais refratários à supressão de vitamina D.

Uma possível explicação para esses achados é que a inflamação crônica pode reduzir a sensibilidade das células paratireóideas à 1,25(OH) $_2$ D; essa sensibilidade diminuída pode refletir uma refratariedade mais complexa às ações da 1,25(OH) $_2$ D, que envolve também as células imunes. Alternativamente, uma vez que o metabólito ativo da vitamina D tem efeitos imunossupressores e imunorreguladores, durante a inflamação crônica as células imunes podem consumir quantidades mais elevadas de 1,25(OH) $_2$ D, reduzindo a sua disponibilidade para células da paratireoide com conseqüente aumento nos níveis de HPT.

Portanto, nesse cenário, o sistema de vitamina D/HPT parece estar de algum modo alterado e essa disfunção pode influenciar de maneira significativa na patogênese da osteoporose em pacientes reumáticos e pode representar um alvo terapêutico promissor.

Pelo que se sabe, poucos estudos avaliaram o melhor esquema de suplementação de colecalciferol em pacientes reumáticos. Demonstrou-se apenas que um esquema de suplementação com doses elevadas (dose única de 300.000 UI, por via oral), seguido por uma dose de manutenção, foi superior, embora ainda abaixo do ideal, na correção da hipovitaminose D e do hiperparatireoidismo secundário em pacientes reumáticos.⁷⁰

Conclusões

Nos últimos anos, a mesma definição de «vitamina D» tem sido debatida e continua sendo objeto de intensa controvérsia. Na verdade, a vitamina D não é obtida apenas pela ingestão

alimentar, como as outras vitaminas, uma vez que sua maior quantidade deriva da síntese endógena. É importante ressaltar que o conceito de «vitamina» é estático, enquanto a vitamina D e o HPT participam de um sistema dinâmico que atua em vários alvos biológicos. Por essas razões, atualmente, a vitamina D é mais corretamente definida como «hormônio D»; na verdade, a relação entre a vitamina D e as ações do HPT partilha muitas semelhanças com outras redes endócrinas.

A obtenção de um status normal de vitamina D é essencial para prevenir a osteoporose relacionada com a AR. A correção de déficits de vitamina D deve ser sugerida a todo paciente reumático. No entanto, uma vez que a correlação entre a vitamina D e o HPT é menos linear na AR, esse sistema não é corretamente determinado somente pela avaliação da concentração plasmática de 25(OH)D. Muitos pacientes com uma concentração normal de vitamina D são acometidos por hiperparatireoidismo secundário e apresentam um status inadequado de vitamina D. Assim, propõe-se que nas doenças reumáticas seja dosada tanto a vitamina D quanto o HPT para determinar a necessidade de suplementação de colecalciferol. Recomenda-se ainda que a suplementação de vitamina D seja direcionada à correção do hiperparatireoidismo, e não apenas à normalização da concentração plasmática de 25(OH)D.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Bultink IE, Vis M, Van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:224-30.
- Sainaghi PP, Bellan M, Antonini G, Bellomo G, Pirisi M. Unsuppressed parathyroid hormone in patients with autoimmune/inflammatory rheumatic diseases: implications for vitamin D supplementation. *Rheumatology.* 2011;50:2290-6.
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol.* 1996;35:309-22.
- Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:801-6.
- Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R154.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-30.
- Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, Haugeberg G, Uhlig T, Hoff M, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2011;22:2413-9.
- Epos study group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (Epos). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women at least 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:131-40.
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12.
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:3540-5.
- Geusens PP, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:242.
- Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:667-76.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999;397:315-23.
- Schett G, Saag KG, Bijlsma JW. From bone biology to clinical outcome: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1415-9.
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377:1276-87.
- Lories RJ, Luyten FP. Osteoimmunology: Wnt antagonists: for better or worse? *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:420-1.
- Terpos E, Fragiadaki K, Konsta M, Bratengeier C, Papatheodorou A, Sfikakis PP. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:921-5.
- Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1495-9.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
- Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology.* 1983;112:931-9.
- Ito S, Suzuki N, Kato S, Takahashi T, Takagi M. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone.* 2007;40:84-92.
- Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:177-81.
- O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145:1835-41.
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140:4382-9.
- De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated

- patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:1375-83.
27. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777.
 28. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1515.
 29. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1087S-91S.
 30. Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1972;69:1673-6.
 31. Ghazarian JG, Jefcoate CR, Knutson JC, Orme-Johnson WH, DeLuca HF. Mitochondrial cytochrome p450. A component of chick kidney 25-hydrocholecalciferol-1 α -hydroxylase. *J Biol Chem*. 1974;249:3026-33.
 32. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:95-102.
 33. Meyer MB, Pike JW. Corepressors (NCoR and SMRT) as well as coactivators are recruited to positively regulated 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3)-responsive genes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:120-4.
 34. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47:181-95.
 35. Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998;78:1193-231.
 36. Noda M, Vogel RL, Craig AM, Prah J, DeLuca HF, Denhardt DT. Identification of a DNA sequence responsible for binding of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhancement of mouse secreted phosphoprotein 1 (SPP-1 or osteopontin) gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9995-9.
 37. Bortell R, Owen TA, Bidwell JP, Gavazzo P, Breen E, van Wijnen AJ, et al. Vitamin D-responsive protein-DNA interactions at multiple promoter regulatory elements that contribute to the level of rat osteocalcin gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:6119-23.
 38. Kim S, Yamazaki M, Zella LA, Meyer MB, Fretz JA, Shevde NK, et al. Multiple enhancer regions located at significant distances upstream of the transcriptional start site mediate RANKL gene expression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:430-4.
 39. Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Slatopolsky E, Dusso AS. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney Int*. 2001;60:2109-17.
 40. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem*. 2002;277:30337-50.
 41. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7:439-43.
 42. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess*. 2007;158:1-235.
 43. Kuchuk NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res*. 2009;24:693-701.
 44. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res*. 2009;24:935-42.
 45. El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2012;12:11.
 46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
 47. Adams JS, Kantorovich V, Wu C, Javanbakht M, Hollis BW. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2729-30.
 48. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1999-2006.
 49. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
 50. Van den Bergh JP, Bours SP, Van Geel TA, Geusens PP. Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9:36-42.
 51. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Fujii M, Kawai N, Mukae S, et al. Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D(3). *J Nutr Sci Vitaminol*. 2009;55:453-8.
 52. Von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone*. 2009;45:747-9.
 53. Van Groningen L, Opdenoordt S, Van Sorge A, Telting D, Giesen A, De Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:805-11.
 54. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815-22.
 55. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270:701-8.
 56. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:93-101.
 57. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106:4351-8.
 58. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2009;48:210-2.
 59. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1733-9.
 60. Als OS, Riis B, Christiansen C. Serum concentration of vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1987;6:238-43.
 61. Sainaghi PP, Bellan M, Carda S, Cerutti C, Sola D, Nerviani A, et al. Hypovitaminosis D and response to cholecalciferol supplementation in patients with autoimmune and non-autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2012;32:3365-72.
 62. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in

- rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:702-4.
63. Fairney A, Straffen AM, May C, Seifert MH. Vitamin D metabolites in synovial fluid. *Ann Rheum Dis.* 2014; 46.
 64. Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:118-21.
 65. Zwerina K, Baum W, Axmann R, Heiland GR, Distler JH, Smolen J, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1122-9.
 66. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Cornelissen F, Van Leeuwen JP, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)₂D₃ to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:606-12.
 67. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011;38:53-9.
 68. Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, Zilahi E, Sipka S, Szegedi G, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2006;26:964-71.
 69. Sainaghi PP, Bellan M, Nerviani A, Sola D, Molinari R, Cerutti C, et al. Superiority of a high loading dose of cholecalciferol to correct hypovitaminosis D in patients with inflammatory/Autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2013;40:166-72.
 70. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, Iagnocco A, La Montagna G, Minisola G, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:997-1002.