

VITAMINA D E A RELAÇÃO COM A ESCLEROSE MÚLTIPLA

Vitamin D and the relationship with multiple sclerosis

Alexandrino Chiabai¹, Alexandre Costa Toniato Filho², André Luiz de Oliveira Melo³, Kelly Cristina Mota Braga Chiepe⁴

¹Graduando do Curso de Medicina - UNESC, Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina - ES, e-mail: alexandrinochiabai@gmail.com

²Graduando do Curso de Medicina - UNESC, Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina - ES, e-mail: Institucional, e-mail: alexandretoniatofilho12@gmail.com

³Graduando do Curso de Medicina - UNESC, Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina - ES, e-mail: Institucional, e-mail: andre.888.g@gmail.com

⁴Doutora em Ciências da saúde, Professora do UNESC, Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Martineli, Colatina- ES, e-mail: kellychiepe@gamil.com

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica, crônica e autoimune, ou seja, as células de defesa do organismo atacam o próprio sistema nervoso central, provocando lesões cerebrais e medulares. Embora a causa da doença ainda seja desconhecida, a EM tem sido foco de muitos estudos no mundo todo, o que tem possibilitado uma constatare e significativa evolução na qualidade de vida dos pacientes.

A vitamina D é importante para as funções de todas as células, inclusive do sistema imunológico. Existem evidências de que baixos níveis séricos de Vitamina D são um fator de risco para o desenvolvimento de EM.

O propósito desta pesquisa é explicar como a vitamina D auxilia na prevenção da EM. Trata-se de estudo de abordagem exploratória qualitativa, por meio de levantamento bibliográfico e a busca de publicações indexadas em bases de dados como EBSCO HOST, SciElo, Google Acadêmico e PubMed.

A necessidade de entender a relação entre a vitamina D e a EM é importante no âmbito de tratamento e prevenção de doenças autoimunes de forma natural, com o uso de suplemento vitamínico. Levando em conta uma vitamina que é estudada atualmente como um hormônio sintetizado pelo próprio corpo, seu uso para um tratamento de uma doença autoimune evidencia um avanço na área da saúde.

A VITAMINA D

A vitamina D, ou colecalciferol (Figura 1), é um hormônio esteroide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireoides, os rins e os intestinos. Além do seu papel na homeostase do cálcio, acredita-se que a forma ativa da vitamina D apresenta efeitos imunomoduladores sobre as células do sistema imunológico, sobretudo linfócitos T, bem como na produção e na ação de diversas citocinas. (MARQUES et al, 2010).

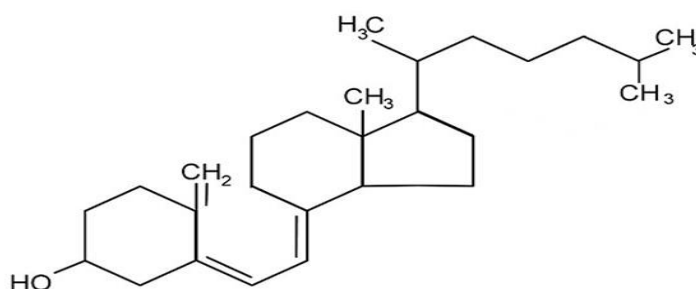
A principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B. Uma fonte alternativa e menos eficaz de vitamina D é a dieta, responsável por apenas 20% das necessidades corporais, mas que assume

um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados. (MARQUES et al, 2010).

A luz solar catalisa a formação de colecalciferol (vitamina D₃) a partir de 7-desidrocolesterol (pré-vitamina D₃) na pele por fotólise mediada por clivagem do anel B nesta molécula. Nos humanos a vitamina D₃ entra no corpo humano através de dieta. A exposição solar corporal total fornece facilmente o equivalente a uma ingestão oral de 250 µg de vitamina D, enquanto o Escritório de Suplementos Dietéticos do Instituto Nacional de Saúde (EUA) indica 5 µg como uma ingestão oral diária adequada para adultos. (SMOLDERS et al, 2007).

Embora uma maior ingestão diária ótima de 25 µg tem sido proposto recentemente, ainda pode-se concluir que esta ingestão é apenas uma fração da quantidade de vitamina D, que pode ser obtido a partir de radiação solar. O nível sérico ideal de 25-Hidroxivitamina D [25(OH)D], que é a forma metabolizada da vitamina D, está em divergência entre vários autores, variando de 50 e 80nmol/l a 70 e 80nmol/l. Com base nessas evidências, acredita-se que se homens e mulheres manterem os níveis séricos de 25(OH)D superiores à 75nmol/l, estarão com menor risco de desenvolver doenças, entre elas a esclerose múltipla. (DAWSON-HUGHES et al. 2005).

Figura 1: Estrutura química da vitamina D₃



Fonte: Sacramento, Silva, 2006

VITAMINA D NA NEUROIMUNOLOGIA

A maior parte dos efeitos biológicos de 1,25-hidroxivitamina-(OH)₂D são mediadas pelo receptor da vitamina D (VDR). Este receptor é um membro do receptor de esteroides que influencia a taxa de transcrição de genes responsivos de vitamina D por um fator de transcrição que se liga aos elementos de resposta vitamina D nestes genes. No sistema nervoso central (SNC), a expressão de VDR foi descrito na célula de diferente tipos. No entanto, o SNC pode ser um local de ação, metabolismo e catabolismo de vitamina D. Um aumento na transcrição de VDR e NGF, a transcrição e a síntese por astrócitos em 1,25-hidroxivitamina-(OH)₂D tem sido relatada. Estes dados sugerem uma função parácrina de vitamina D no SNC. (SMOLDERS et al., 2007).

Além disso, com base na produção ectópica de vitamina D em células do sistema imunológico e na presença de RVD em tecidos não relacionados com a fisiologia óssea, as propriedades imunorreguladoras da vitamina D têm sido cada vez mais bem caracterizadas. Estudos epidemiológicos mostram que a deficiência de vitamina D poderia estar associada a risco aumentado de neoplasia de cólon e próstata, doença cardiovascular e infecções. Dentre as principais funções da vitamina D no sistema imunológico podemos destacar: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4, aumento do número e função das células T reguladoras (Treg), inibição in vitro da diferenciação de monócitos em células dendríticas,

diminuição da produção das citocinas interferon-g, IL-2 e fatores de necrose tumoral-alpha (TNF-a), a partir de células Th1 (um tipo de linfócito T CD4) e estímulo da função células Th2 auxiliares, inibição da produção de IL-17 a partir de células Th1720 e estimulação de células T NK in vivo e in vitro. (MARQUES et al, 2010).

ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central (SNC) de etiologia desconhecida. Apesar de uma suscetibilidade genética para o desenvolvimento de MS ser bem conhecida, também é necessária a exposição a fatores de risco ambientais como ainda indefinidos. Além de infecções virais e a variação geográfica na ingestão de alimentos, baixos níveis séricos de vitamina D têm sido proposta de possível fator de risco para o desenvolvimento de EM. Há evidências geográfica, biológica e imunológica que a exposição a baixas fontes ambientais de vitamina D está associada com um risco aumentado de desenvolver EM. (HAUSER e OKSENBURG, 2006).

A prevalência de 50-300 por 100 000 pessoas, cerca de 2-3 milhões de pessoas são estimados para viver com esclerose múltipla em todo o mundo, embora esses números estarem suscetíveis a subestimativa dada a relativa falta de dados de grandes populações, incluindo Índia e China. (SZODORAY *et al.*, 2008).

RELAÇÃO DA VITAMINA D E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Grandes quantidades de observações clínicas foram feitas em populações com EM, e que apoiam um papel para a vitamina D nessa doença. Estes incluem associações com níveis séricos de vitamina D, a distribuição geográfica de prevalência EM, infecção pelo vírus Epstein-Barr, a densidade da massa óssea baixa encontrada em pacientes com EM e a doença durante a gravidez. (SINTZEL, RAMETTA e REDER, 2017).

A Vitamina D não apenas interfere com a diferenciação de células plasmáticas e secreção de imunoglobulinas, que também inibe o desenvolvimento de células de memória, mas também é altamente relevante para doentes com EM, com elevada afinidade com os anticorpos de comutação de classe que são pensados para ser um importante fator patológico tanto para a iniciação quanto progressão da EM. (ROBYN, 2015).

Pacientes com EM remitentes que foram fornecidas com doses elevadas de vitamina D e suplementação durante 12 semanas mostrou nenhuma mudança significativa na diferenciação de células-B, mudança de isótipo, ou células-B plasmática de ativação do fator de nível. Assim, o papel de UVB e / ou vitamina D em alvejar células-B ainda não está totalmente claro. Em estudo das taxas de prevalência de EM em três zonas geográficas: áreas de baixa, média e alta prevalência, é notável que esta distribuição está relacionada a fatores como níveis mais elevados de vitamina D através da exposição ao sol (Raios UVB) em climas mais quentes (regiões de baixo risco), enquanto inferior em climas mais frios (regiões de alto risco) (ISMAILOVA et al., 2019).

Ademais, este estudo sugere que associação entre a disponibilidade de vitamina D entre a concepção e o final da adolescência e o risco posterior de MS é possível, já que corresponde ao período de maturação do sistema imunológico. Entretanto ainda há evidências para concluir firmemente que a disponibilidade de baixo nível de vitamina D no início da vida aumenta o risco de MS em idade adulta. Além disso, vários grandes estudos genéticos em pacientes com EM recentemente afirmou que diversas anormalidades envolvendo o metabolismo da vitamina D estão relacionadas ao risco de doença. (PIERROT-DESEILLIGNY, C e SOUBERBIELLE, J, 2017).

MATERIAIS E MÉTODOS

A confecção do estudo baseou-se em uma abordagem exploratória qualitativa oriundas de fontes secundárias, desenvolvidas por meio de levantamento bibliográfico, para a identificação e análise de produções sobre o tema: Vitamina D e a relação com a esclerose múltipla.

Foi usado como estratégia de análise e seleção dos estudo a busca de publicações pertencentes a EBSCO Host, no mês de outubro de 2019, sendo acessada através do link disponibilizado pela Biblioteca Ruy Lora do Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC, além de publicações com acessos aos sites livres como Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Acadêmico durante o mês de outubro de 2019.

Para a seleção dos artigos desejados para revisão bibliográfica foram seguidos os seguintes critérios de inclusão, artigos originais secundários, com textos e resumos disponíveis para análise, publicados entre 2005 e 2019, nos idiomas em português ou inglês, onde todos os artigos apresentaram como respectivos descritores a “Vitamina D”, “esclerose”, “esclerose múltipla”, “prevenção”, “tratamento”. Os artigos encontrados que não corresponderam a estas exigências foram eliminados.

Os artigos estudados pelo levantamento de dados foram inspecionados criteriosamente com os métodos de inclusão para a resolução do objetivo proposto, evidenciando autores, ano de publicação, seus resultados e conclusões. Os materiais foram selecionados segundo os seguintes critérios: bases de dados, tema do estudo compatível com o procurado, ano de publicação, idioma e veracidade dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: Resultados e conclusões dos artigos selecionados

Autores	Título do Artigo	Resultados	Conclusões
SMOLDERS, Joost et al.	Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review	A evidência obtida a partir destes estudos suporta fortemente um modelo no qual a vitamina D medeia uma mudança para uma resposta imune mais anti-inflamatória, e, em particular, a funcionalidade de células T reguladora melhorada.	Conclui-se que existe uma base sólida sobre a qual se iniciar os ensaios controlados por placebo, duplo-cego, que não só face ao efeito da vitamina D sobre a evolução clínica da esclerose múltipla, mas também sobre o compartimento de células T do regulador.
MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al.	A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes	A vitamina D parece interagir com o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas in vivo e in vitro.	As evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter um papel importante na regulação do sistema imunológico e, provavelmente, na prevenção das doenças imunomediadas.
ISMAILOVA, Kamila et al.	Vitamina D no início da vida e risco posterior de esclerose múltipla - revisão sistemática, meta-análise.	Os resultados mostraram um risco aumentado de EM se a migração de áreas de alto e baixo risco de EM tivesse ocorrido após os 15 anos de idade, enquanto o risco de EM foi reduzido para aqueles que migraram mais cedo na vida (<15 anos). Parece possível uma associação entre a vitamina D no início da vida e o risco posterior de esclerose múltipla, mas as evidências ainda são insuficientes para concluir que a baixa exposição à vitamina D no início da vida aumenta o risco de esclerose múltipla na idade adulta.	Parece possível uma associação entre a vitamina D no início da vida e o risco posterior de esclerose múltipla, mas as evidências ainda são insuficientes para concluir que a baixa exposição à vitamina D no início da vida aumenta o risco de esclerose múltipla na idade adulta.

SINTZEL, Martina B.; RAMETTA, Mark; REDER, Anthony T.	Vitamina D e esclerose múltipla: uma revisão abrangente	As evidências disponíveis até o momento sugerem que o nível de vitamina D sérica afeta o risco de desenvolver EM e também modifica a atividade da doença em pacientes com EM. Os estudos sugerem que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica para pacientes com EM e outros. No entanto, as limitações do estudo identificadas nesta revisão reconhecem a necessidade de maiores ensaios clínicos controlados para estabelecer a suplementação de vitamina D como padrão de tratamento para pacientes com EM. Não há consenso sobre os níveis "suficientes" de vitamina D	Em conclusão, com base nos dados revisados, a identificação e correção da insuficiência de vitamina D com suplementação nas doses recomendadas é uma ação clínica / curso / meta / objetivo sensato e que fornece um perfil risco-benefício favorável para a vitamina D na maioria dos pacientes com EM .
ROBYN, Lucas <i>et al.</i>	Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis	Menor exposição ao sol ou menor nível de vitamina D têm sido associados a EM mais grave, ou seja, recidivas mais frequentes, e progressão mais rápida para a deficiência. Além de Níveis mais altos de exposição ao sol podem trazer benefícios para os parâmetros imunológicos relacionados à EM, tanto através da vitamina D quanto das vias não-vitamina D.	Destaca-se os efeitos da vitamina D e não da vitamina D na imunidade celular que sugere que níveis mais altos de exposição ao sol e / ou status de vitamina D são benéficos tanto para o risco de EM quanto para melhorar a progressão da doença, através de análises de evidências recentes, com foco em células reguladoras, células dendríticas e quimiocinas e citocinas liberadas da pele após a exposição à radiação ultravioleta.
SZODORAY, P <i>et al.</i>	O papel complexo da vitamina D nas doenças autoimunes	Pacientes com doenças autoimunes já existentes têm dificuldade em se exercitar e se mover; eles passam menos tempo ao ar livre e são expostos a menos luz solar. Além disso, os regimes de tratamento levam a níveis reduzidos de vitamina D, em comparação com as concentrações séricas fisiológicas necessárias. A descoberta dos efeitos da vitamina D no desenvolvimento de processos autoimunes poderá, no futuro, levar a terapias que possam contribuir para o tratamento de doenças autoimunes. Naturalmente, juntamente com o tratamento com vitamina D, os níveis séricos de cálcio, fosfato, vitamina D e PTH precisam ser verificados continuamente.	A vitamina D ativa tem uma função reguladora na homeostase do cálcio, sistema endócrino, proliferação de queratinócitos da pele e desempenha importante papel na regulação do sistema imunológico. Além da vitamina D regular direta e indiretamente a diferenciação, a ativação dos linfócitos T CD4 ⁺ e pode impedir o desenvolvimento de processos autoimunes
DAWSON-HUGHES, Bess <i>et al.</i>	Estimativas do status ideal de vitamina D	Os resultados são que as respostas individuais para a questão do ótimo nível sérico de 25(OH)D e a quantidade de vitamina D3 necessário para o adulto. É necessária uma ingestão diária de 15 mcg (600 UI) de vitamina D3 para atingir um nível sérico médio de 25 (OH) D de 50 nmol / lesão necessários pelo menos 20 a 25 mcg (800 a 1.000 UI) para atingir nível médio de 75 nmol / l. Esta reavaliação da parte inferior limite de suficiência de vitamina D tem dois importantes implicações: a insuficiência de vitamina D é muito mais comum do que se pensava anteriormente,	Para alcançar esse benefício, é importante garantir que o soro 25 (OH) D. O nível obtido após a suplementação de vitamina D em pacientes individuais atinge esse novo limiar. No entanto, Lips expressou a opinião de que, atualmente, o critério para suplementação de base ampla no população em geral não é atendida, exceto em grupos de alto risco, como idosos e asilos residentes e todas as outras pessoas com exposição insignificante à luz do sol.
PIERROT-DESEILLIGN Y, C; SOUBERBIE LLE, J	Vitamina D e esclerose múltipla : uma atualização.	A insuficiência e suficiência de D podem ser um risco e um fator protetor, respectivamente, entre muitos outros fatores que possivelmente modulam continuamente o risco global de EM desde a gravidez da mãe até o desencadeamento da EM na idade adulta. No entanto, muitas interações entre esses diferentes fatores ocorrem mais particularmente entre a concepção e o final da adolescência, o que corresponde ao período de maturação do sistema imunológico e do timo e pode estar relacionado à natureza disimune da doença. Os principais mecanismos de ação da vitaminaD na EM parece ser imunomodulador, envolvendo as várias categorias de linfócitos T e B no sistema imunológico geral, mas os mecanismos neuroprotetores e neurotróficos também podem ser exercidos no nível do sistema nervoso central.	Deve-se notar que modelos estatísticos semelhantes usados em cinco diferentes estudos de associação já previram um efeito favorável da vitamina D. Se agora há pouca dúvida de que a vitamina D exerce uma ação benéfica sobre o componente inflamatório da EM, os resultados ainda são menos claros para o componente degenerativo progressivo. Por fim, até que mais informações sejam disponibilizadas, recomenda-se a suplementação de vitamina D em pacientes com EM, utilizando uma dose fisiológica moderada, essencialmente corrigindo sua insuficiência vitamínica .

Foram utilizados 9 artigos para elaboração do referencial teórico do trabalho. Desses 9 artigos, 8 foram selecionados e apresentados na Tabela 1. Após a análise dos artigos selecionados, foram detectadas que a evidência obtida a partir destes estudos suporta fortemente

um modelo no qual a vitamina D medeia uma mudança para uma resposta imune mais anti-inflamatória, e, em particular, a funcionalidade de células T reguladora melhorada.

A vitamina D parece interagir com o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*.

Pacientes com doenças autoimunes já existentes têm dificuldade em se exercitar e se mover; eles passam menos tempo ao ar livre e são expostos a menos luz solar. Além disso, os regimes de tratamento levam a níveis reduzidos de vitamina D, em comparação com as concentrações séricas fisiológicas necessárias. Menor exposição ao sol ou menor nível de vitamina D têm sido associados a EM mais grave, ou seja, recidivas mais frequentes e progressão mais rápida para a deficiência.

Além de Níveis mais altos de exposição ao sol podem trazer benefícios para os parâmetros imunológicos relacionados à EM, tanto através da vitamina D quanto das vias não-vitamina D. A descoberta dos efeitos da vitamina D no desenvolvimento de processos autoimunes poderá, no futuro, levar a terapias que possam contribuir para o tratamento de doenças autoimunes. Naturalmente, juntamente com o tratamento com vitamina D, os níveis séricos de cálcio, fosfato, vitamina D e PTH precisam ser verificados continuamente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ante o exposto, conclui-se que existe uma base sólida sobre a qual se iniciar os ensaios controlados por placebo, duplo-cego, que não só face ao efeito da vitamina D sobre a evolução clínica da esclerose múltipla, mas também sobre o compartimento de células T do regulador.

Ademais, é notório, também, que a vitamina D ativa tem uma função reguladora na homeostase do cálcio, sistema endócrino, proliferação de queratinócitos da pele e desempenha importante papel na regulação do sistema imunológico. Além da vitamina D regular direta e indiretamente a diferenciação, a ativação dos linfócitos T CD4⁺ e pode impedir o desenvolvimento de processos autoimunes, como exemplo a EM. Outrossim, com base nos dados revisados, a identificação e correção da insuficiência de vitamina D com suplementação nas doses recomendadas é uma ação clínica e um objetivo sensato e que fornece um perfil risco-benefício favorável para a vitamina D na maioria dos pacientes com EM.

Vale lembrar que, as evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter um papel importante na regulação do sistema imunológico e, provavelmente, na prevenção das doenças autoimunes.

Por fim, até que mais informações sejam disponibilizadas, recomenda-se a suplementação de vitamina D em pacientes com EM, utilizando uma dose fisiológica moderada, essencialmente corrigindo sua insuficiência vitamínica.

REFERÊNCIAS

DAWSON-HUGHES, Bess et al. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**. v.16, n. 7, p. 713-716, 2005.

HAUSER, Stephen L.; OKSENBERG, Jorge R. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation and Neurodegeneration. **Neuron**. v. 52, n. 1, p. 61-76, 2016.

ISMAILOVA, Kamila et al. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis—A systematic review, meta-analysis. **PLoS one**. Copenhagen, v. 14, n. 8, p. 29, 27 ago. 2019.

MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira Reumatologia**. Recife, v. 50, n. 1, p. 67-80, Fevereiro 2010.

PIERROT-DESEILLIGNY, C; SOUBERBIELLE, J. Vitamin D and Multiple Sclerosis : **An update**. **Journal Elsevier**. v. 14, p. 35-45, 2017.

ROBYN, Lucas et al. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. **Future Medicine**. Londres, v. 5, n. 5, Outubro 2015.

SINTZEL, Martina B.; RAMETTA, Mark; REDER, Anthony T. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. **Neurology and therapy**. Chicago, v. 7, n. 1, p. 59-85, 14 dez. 2017.

SMOLDERS, Joost et al. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. **Journal of neuroimmunology**. Maastricht, v. 194, n. 1-2, p. 7-17, Maio 2011.

SZODORAY, P et al. O papel complexo da vitamina D nas doenças autoimunes. **Scandinavian Journal of Immunology**. v. 68, n. 3, Agosto 2008.