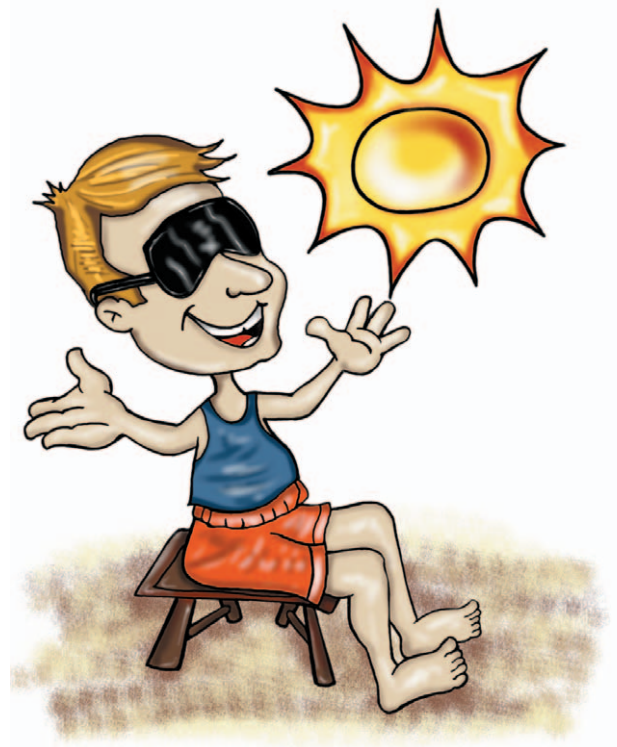


# Vitamina D e Doenças Autoimunes



## Introdução

Um dos assuntos mais discutidos atualmente em Nutrição é a relação entre o estado nutricional relativo à vitamina D (VD) e a manutenção da saúde humana. A deficiência de VD ocorre principalmente devido à pouca exposição à luz solar<sup>1</sup> e a diferentes fatores que ocorreram ao longo da história.

A agricultura e, mais tarde, a evolução industrial e tecnológica possibilitaram ao homem maior conforto e comodidade. Consequentemente, houve uma significativa alteração dos hábitos comportamentais e alimentares. Esses fatores, associados ao aumento da população, fizeram com que os humanos migrassem para regiões cada vez mais distantes do globo, onde a disponibilidade de raios solares para a síntese endógena de VD é pequena<sup>2</sup>. Mais recentemente, outros fatores como a prática de grande parte das atividades, sejam elas profissionais ou recreativas, em ambientes cobertos e o uso de bloqueadores dos raios solares para a prevenção de câncer de pele

fizeram com que a deficiência da VD se tornasse uma epidemia em diversos países, inclusive no Brasil<sup>1,3,4</sup>. Além disso, a cor da pele, idade e síndromes de má absorção também podem ser causas de uma hipovitaminose D<sup>1</sup>.

Devido à clássica ação da VD em mecanismos relacionados à homeostase do cálcio e do fósforo, minerais necessários à formação óssea<sup>5</sup>, as principais doenças decorrentes da deficiência dessa vitamina são o raquitismo, em crianças, e a osteopenia e osteoporose, em adultos e idosos<sup>1</sup>. Todavia, após a descoberta de que diferentes tecidos possuem a capacidade de metabolizar a VD<sup>1,5</sup>, indivíduos deficientes nessa vitamina também apresentam maior risco de desenvolver outras doenças crônicas como câncer<sup>5-8</sup>, esclerose múltipla (EM)<sup>2,5,9,10</sup> e diabetes mellitus tipo 1 (DM1)<sup>11</sup>.

## Metabolismo e ações não calcêmicas da VD

Seres humanos podem obter VD por diferentes meios. A radiação ultravioleta do tipo B penetra na

pele e converte o 7-desidrocolesterol a VD<sub>3</sub> (colecalfiferol) por mecanismo dependente de calor<sup>1</sup>. A VD obtida pela alimentação ou via suplementos (VD<sub>2</sub> e VD<sub>3</sub>) é incorporada aos quilomícrons e transportada pelo sistema linfático<sup>5</sup>. Independentemente da forma de obtenção (alimentar ou síntese endógena), a VD pode ser armazenada no tecido adiposo<sup>5</sup>.

A VD circulante, ligada à proteína ligadora da VD, é transportada ao fígado, onde, por meio da ação da enzima VD-25-hidroxilase, é convertida a 25(OH)VD<sub>3</sub>, principal forma circulante da VD e que é recomendada para avaliar o estado nutricional relativo à vitamina<sup>5,12,13</sup>. Entretanto, essa forma é inativa, necessitando sofrer nova hidroxilação nos rins pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilase, formando, agora a 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> ou, simplesmente, calcitriol<sup>2,7</sup>. Essa é a forma ativa da VD, a qual exerce suas funções endócrinas, autócrinas e parácrinas por meio de interação com seu receptor nuclear (VDR, do inglês *vitamin D receptor*) associa-

do ao RXR, um dos receptores nucleares para ácido retinoico<sup>5</sup>. Esse complexo (VD, VDR e RXR) então controla de forma positiva ou negativa a expressão de genes que possuem elemento de resposta à VD<sup>12</sup>.

Atualmente, sabe-se que, além dos rins, diversas outras células e órgãos têm a capacidade de produzir a VD em sua forma ativa<sup>12</sup>. A 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> produzida pelos rins é secretada na circulação e migra até o intestino e os ossos, onde interage com o VDR e ativa um grupo de genes envolvidos com a absorção de cálcio e a atividade de osteoclastos<sup>1,5</sup>. A produção local de calcitriol nos órgãos não relacionados ao metabolismo do cálcio, como, por exemplo, cólon, próstata e mama, regula a expressão de cerca de 200 genes envolvidos com os processos de proliferação e crescimento celular.

Especificamente com relação ao sistema imune, descreve-se que o calcitriol possui atividade imunomoduladora da atividade de monócitos e linfócitos T e B<sup>1,2</sup>, células em que se encontram quantidades significativas do VDR<sup>5,12,14</sup>. Todavia, a maior concentração de VDR está presente nas células imaturas do timo e nos linfócitos T CD-8 maduros<sup>14</sup>.

O papel da VD como agente imunomodulador foi comprovado pela sua capacidade tanto de prevenir quanto de melhorar quadros de encefalomielite, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), DM1 e doença inflamatória intestinal, em modelos animais de experimentação<sup>2,14</sup>. Os possíveis mecanismos de ação incluem<sup>2</sup>:

- produção de TGFβ-1 e IL-4, o que suprime a atividade inflamatória

das células T;

- supressão da produção de anticorpos pelas células B e proliferação de células T no timo;

- inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como, por exemplo, IL-1, IL-2, TNF-α e interferon γ (IFN-γ);

- inibição da produção de óxido nítrico pelas células do sistema imunológico;

- inibição da proliferação das células T ativadas e de memória.

### Deficiência de VD e doenças autoimunes

Indivíduos que vivem a grandes latitudes possuem maior risco de desenvolver doenças autoimunes<sup>15,16</sup>. Assim, descreve-se que indivíduos que viveram os primeiros 10 anos em latitude inferior a 35° já apresentam uma redução de aproximadamente 50% no risco de desenvolver EM<sup>16,17</sup>. Além disso, tanto em homens quanto em mulheres observou-se uma redução de 41% para cada 20 ng de 25(OH)VD<sub>3</sub> acima de 24 ng/mL<sup>18</sup>. Com relação à ingestão alimentar, observou-se uma redução de 42% no risco de desenvolver EM em mulheres que ingeriam quantidades superiores a 400 UI/dia<sup>19</sup>. Resultados semelhantes foram observados também para outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>20,21</sup>.

Indivíduos com LES apresentam diversos fatores para hipovitaminose D, como, por exemplo, uso de glicocorticoides, lesões renais e pele mais sensível ao sol<sup>21</sup>. Assim, descreve-se menor concentração sérica de VD em pacientes com LES, quando comparados a controles saudáveis<sup>22</sup>. Nos EUA, indivíduos negros apresentam incidência de LES três vezes maior do que indivíduos caucasianos<sup>23</sup>. Esse resulta-

do não pode ser atribuído ao padrão genético, já que o LES não é uma doença comum em negros que vivem no continente africano<sup>21</sup>. Assim, isso deve estar relacionado à menor penetração dos raios ultravioleta nos negros devido à maior pigmentação da pele, contribuindo para que negros americanos apresentem menor concentração sérica de VD<sup>21</sup>. Embora haja poucos estudos relacionando VD e LES, a severidade da doença parece estar relacionada com menores concentrações séricas de 25(OH)VD<sub>3</sub>, portanto, seria relevante investigar a possibilidade de hipovitaminose D nesses pacientes. Além disso, tendo em vista não apenas o possível efeito imunomodulador apresentado por essa vitamina, o tratamento da deficiência de VD é particularmente importante em pacientes com LES devido a alterações em outros tecidos, como, por exemplo, o tecido ósseo<sup>21</sup>.

A relação entre VD e DM1 também é discutida na literatura<sup>5,24</sup>. Entretanto, pelo fato de o calcitriol aumentar a secreção de insulina e não atuar na formação de novas células α pancreáticas, sua utilização clínica visa prevenir e melhorar o quadro de diabetes, e não curar a doença<sup>24</sup>. Alguns estudos sugerem que crianças suplementadas com VD apresentam menor risco de desenvolver DM1<sup>5</sup>. Nesse sentido, avaliou-se o efeito da suplementação com essa vitamina (2000 UI/dia) durante o primeiro ano de vida de 10.366 crianças finlandesas. Após 31 anos de acompanhamento desses indivíduos, os resultados do estudo mostraram que as crianças suplementadas tiveram o risco de desenvolver DM1 reduzido em 80%, enquanto o grupo não suplementado teve risco 200% maior<sup>11</sup>. Já em outro estudo reali-

zado por Chiu et al.<sup>25</sup>, indivíduos deficientes apresentaram resistência e menor produção de insulina, sintomas relacionados à síndrome metabólica. Nesse sentido, observou-se um risco 33% menor de desenvolver diabetes tipo 2 em pacientes suplementados com 800 UI de VD e 1.200 mg de cálcio quando comparado com indivíduos que ingeriram quantidades inferiores a 400 UI de VD e 600 mg de cálcio<sup>26</sup>. Entretanto, apesar desses resultados animadores, sugere-se monitorar muito bem o paciente devido ao risco de hipercalcemia, um grave efeito colateral que pode levar à morte<sup>24</sup>.

### Considerações finais

A deficiência de VD parece fazer parte da fisiopatologia não apenas de desordens do metabolismo ósseo, mas também de diversas doenças autoimunes. Curiosamente, apesar da ampla disponibilidade de luz solar durante todas as es-

tações do ano em nosso país, alguns estudos mostram uma significativa prevalência de hipovitaminose D em nossa população<sup>3,4</sup>.

A forma mais fisiológica de aumentar as concentrações séricas de VD é a exposição moderada à luz solar<sup>1,2,4,5,27</sup>. Isso seria importante para manter os estoques da vitamina em quantidades ótimas para suportar o inverno, período em que a exposição ao sol é menor devido às baixas temperaturas. Caso o profissional queira fazer uso de suplementos nutricionais para corrigir estados de deficiência, existem vários protocolos citados na literatura; todavia, sua eficácia irá depender de uma série de fatores, dentre eles a forma química, o tempo de tratamento, a idade e a causa da hipovitaminose. Além disso, deve-se observar que diversos protocolos citados na literatura utilizam, para suplementação, doses farmacológicas bem mais elevadas do que as permi-

tidas para nutricionistas (800 UI) pela legislação brasileira<sup>13</sup>.

Vale a pena também ressaltar que todas as ações exercidas no organismo pela VD ocorrem a contento quando as concentrações séricas de 25(OH)VD<sub>3</sub> se encontram em um estado considerado suficiente, ou seja, quando os valores se encontram entre 32-100 ng/mL<sup>5,27</sup>. Assim, o objetivo deve ser sempre manter o estado de eutrofia. Até o momento, não existe evidência científica que indique algum efeito benéfico em indivíduos com concentração sérica de VD maior do que 100 ng/mL. Dessa forma, sugere-se cautela com o uso de suplementos em pacientes classificados como suficientes, pois existe o risco de desenvolver distúrbios do tecido ósseo. Nesse sentido, sugere-se solicitar exames de calcemia e calciúria, além do monitoramento constante da concentração sérica de 25(OH)VD<sub>3</sub> em pacientes suplementados com essa vitamina.

### Referências Bibliográficas

- HOLICK, M.F.; CHEN, T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*; 87: 1080S-1086S, 2008.
- EMBRY, A.F. Vitamin D supplementation in the fight against multiple sclerosis. *J Orthomolecular Med*; 19: 27-38, 1992.
- SARAIVA, G.L.; CENDOROGLIO, M.S.; RAMOS, L.R. et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 51: 437, 2007.
- SILVA, B.C.C.; CAMARGO, B.M.; FUJII, J.B. et al. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 52 (3): 482-488, 2008.
- HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med*; 357: 266-281, 2007.
- GARLAND, C.F.; GARLAND, F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*; 9: 227-231, 1980.
- GARLAND, C.; SHEKELLE, R.B.; BARRETT-CONNOR, E. et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*; 1: 307-309, 1985.
- GRANT, W.B. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*; 94: 1867-1875, 2002.
- GOLDBERG, P.; FLEMING, M.G.; PICARD, E.H. Multiple sclerosis: decrease relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*; 21: 193-200, 1986.
- HAYES, C.E.; CANTORNA, M.T.; DeLUCA, H.F. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med*; 216:21-27, 1997.
- HYPPONEN, E.; LAARA, E.; REUNANEN, A. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*; 358: 1500-1503, 2001.
- COZZOLINO, S.M.F. *Vitamina D (calciferol)*. In: COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2007.
- NAVES, A. *Vitamina D*. In: PASCHOAL, V.; MARQUES, N.; BRIMBERG, P. et al. *Suplementação funcional magistral: dos nutrientes aos compostos bioativos*. 1ª ed. São Paulo: VP Editora Ltda., 2008.
- DELUCA, H.F.; CANTORNA, M.T. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*; 15: 2579-2585, 2001.
- CANTORNA, M.T.; ZHU, Y.; FROICU, M. et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr*; 80: 1717S-1720S, 2004.
- PONSONBY, A.L.; McMICHAEL, A.; VAN DER MEI, I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*; 181-182: 71-78, 2002.
- VAN AMERONGEN, B.M.; DIJKSTRA, C.D.; LIPS, P. et al. Multiple sclerosis and vitamin D: and update. *Eur J Clin Nutr*; 58: 1095-1109, 2004.
- MUNGER, K.L.; LEVIN, L.I.; HOLLIS, B.W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*; 296: 2832-2838, 2006.
- MUNGER, K.L.; ZHANG, S.M.; O'REILLY, E. et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*; 62: 60-65, 2004.
- MERLINO, L.A.; CURTIS, J.; MIKULS, T.R. et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*; 50: 72-77, 2004.
- CUTOLO, M.; OTSA, K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*; 17: 6-10, 2008.
- CUTOLO, M.; OTSA, K.; YPRUS, M. et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: comment on the letter by Nielen et al. *Arthritis Rheum*; 56: 1719-1720, 2007.
- ALARCON, G.S.; FRIEDMAN, A.W.; STRAATON, K.V. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus in Minority population: Nature vs Nurture. *Lupus*; 8: 197-209, 1999.
- LUONG, K.V.Q.; NGUYEN, L.T.H.; NGUYEN, D.N.P. The role of vitamin D in protection type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*; 21: 338-346, 2005.
- CHIU, K.C.; CHU, A.; GO, V.L.W.; et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*; 79: 820-825, 2004.
- PITTAS, A.G.; DAWSON-HUGHES, B.; LI, T. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*; 29: 650-656, 2006.
- GRANT, W.B.; HOLICK, M.F. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*; 10: 94-111, 2005.