

VITAMINA D: Relação com doenças autoimunes

Cassiana Alves da Silva¹; Gabriel Capella Machado^{2,5}; Natália Prearo Moço^{3,5}; Juliana de Carvalho Apolinário Coêlho^{4,5*}

¹ Graduanda de Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Doutor em Ciências Biológicas – IBB/UNESP; ³ Doutora em Patologia – FMB/UNESP; ⁴ Doutora em Ciências Fisiológicas – UNESP/SBFis; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

*e-mail: juapolinario@yahoo.com.br

RESUMO

A vitamina D conhecida também como um potente hormônio esteroide, tem uma ampla ação e importância ao corpo humano que a torna única entre as vitaminas. Além da sua função na regulação e manutenção da quantidade de fósforo e cálcio, acredita-se que a forma ativa da vitamina D apresente efeitos imunomoduladores sobre as células do sistema imunológico, assim, ressaltando que os efeitos biológicos que esta hormona exerce vão muito além da função citada anteriormente. Diante dessa interação da vitamina D com o sistema imunológico, vem crescendo o número de pesquisas a respeito, pois evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D a várias doenças autoimunes. Essas doenças autoimunes são síndromes clínicas diferentes, a qual compartilham diversas alterações na resposta imune padrão, que eventualmente levam à perda da tolerância aos componentes do próprio corpo. Por conta disso, muitos pesquisadores que estudam as causas da autoimunidade estão se concentrando na relação com essa substância. Entretanto, fora da comunidade científica, essa informação é pouco difundida, assim, a vitamina D sendo relacionada apenas ao seu papel na homeostase do cálcio. Desta forma, através de uma revisão narrativa da literatura, o presente estudo buscou analisar essa relação, tendo em foco o metabolismo da vitamina D e suas funções, a influência da mesma no sistema imune, enfatizando sua ação em doenças autoimunes.

PALAVRAS-CHAVES: vitamina D; sistema endocrinológico; níveis séricos; suplementação; doenças autoimunes; sistema imunológico.

1 INTRODUÇÃO

Conhecida pelo seu importante papel no desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo, a vitamina D, foi descoberta no século XVII através de procuras para a origem e tratamento do raquitismo e, motivo de prêmio Nobel de Química em 1928 pelos estudos de Adolf Otto sobre a constituição das esterinas e suas relações com a vitamina em questão. A partir disso, inúmeras pesquisas têm sido realizadas por conta de seus processos metabólicos essenciais para o funcionamento saudável do organismo.

Além da manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo, evidências recentes mostram que essa vitamina está envolvida em vários processos celulares importantes mediadas pelo

receptor de vitamina D (VDR), como na diferenciação e proliferação celular, modulação do sistema imunológico em várias doenças crônicas não transmissíveis (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

O termo vitamina D refere-se a um grupo de moléculas secosteroides decorrente do 7-deidrocolesterol (7-DHC), que se ligam através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas. Com base nessa denominação abrangem-se tanto o metabólito ativo 1 α ,25-diidroxivitamina D, como seus precursores vitamina D3, vitamina D2 e a 25-hidroxivitamina D e os produtos de degradação. Por meio de estudos bioquímicos e moleculares para compreender todos os aspectos da fisiologia da vitamina D, sua forma ativa 1 α ,25-diidroxivitamina D, foi

reconhecida como um importante hormônio esteroide que atua como ligante para o fator de transcrição nuclear por meio do VDR, que regula a transcrição gênica e a função celular em diversos tecidos (CASTRO, 2011).

A vitamina D pode ser obtida por produção endógena dependente de UVB, fontes nutricionais, e suplementos. Em humanos, a vitamina D é sintetizada principalmente na pele após a exposição à radiação ultravioleta B (UVB), enquanto apenas uma pequena parte é derivada de fontes dietéticas. São poucos os alimentos que naturalmente possuem quantidades relevantes de uma das duas formas principais, vitamina D3 ou vitamina D2. Sem suplementação, o status da vitamina D depende fortemente da produção endógena, que também é influenciada por determinantes genéticos, latitude, estação, pigmentação da pele e estilo de vida, como o uso de protetor solar e roupas (PRIETL et al., 2013).

A deficiência ou insuficiência de vitamina D é considerada um problema de saúde pública universal, já que a mesma possui um papel importante em diversas doenças, em particular, na associação a doenças autoimunes. Anteriormente, os valores recomendados de vitamina D baseavam-se na prevenção do raquitismo e da osteomalácia, atualmente, e com a descoberta das novas competências desta substância, implicou-se a necessidade de atualizar as doses diárias e os níveis séricos de vitamina D recomendados (SOUSA, 2016).

As doenças autoimunes são caracterizadas por uma perda da homeostase imunológica, resultando no reconhecimento do autoantígeno corrompido, seguido pela destruição de tecidos e órgãos pelas células imunológicas autorreativas. Uma combinação de predisposição genética, associada a fatores de risco epidemiológicos e ambientais contribuem para o desenvolvimento de doenças autoimunes (LOPES, 2014). São

a terceira principal causa de morbidade e mortalidade no mundo industrializado, superada apenas pelo câncer e doenças cardíacas (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Pesquisas atuais sugerem uma relação entre doenças autoimunes e as alterações imunológicas causadas pela deficiência de vitamina D, já que essas alterações podem levar a uma diminuição da tolerância imunológica. Assim, permitindo indivíduos geneticamente predispostos à ocorrência dessas doenças, como, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), diabetes mellitus tipo I (DMID), esclerose múltipla (EM) e doença inflamatória intestinal (DII) (TEIXEIRA; COSTA, 2012). Propõem-se também que a vitamina D e seus análogos possam prevenir o desenvolvimento de doenças autoimunes, além disso, poderiam ser utilizados como um recurso terapêutico (MARQUES et al., 2010).

Diante de crescentes estudos sobre a relevância da Vitamina D, o objetivo deste trabalho é explorar seu metabolismo e suas funções, bem como os efeitos sob o sistema imunológico e os indícios que ligam a deficiência de vitamina D com alguns tipos de doenças autoimunes, a fim de indicar se há evidências do uso terapêutico de vitamina D para diminuição das manifestações e não ativação destas doenças autoimunes.

O presente estudo consiste de uma revisão bibliográfica, elaborado a partir de artigos científicos, dissertações e teses. A pesquisa foi realizada com base em consultas às publicações nacionais e internacionais presentes no Google Acadêmico e principalmente das bases de dados SciELO, PubMed e BIREME. Priorizaram-se materiais publicados entre 2008 e 2019, porém não foram excluídos materiais publicados anteriormente cujo conteúdo mostrou-se relevante ao objetivo proposto. Dentre os descritores aplicados para a pesquisa incluíram-se

vitamina D, sistema endocrinológico, níveis séricos, suplementação, doenças autoimunes e sistema imunológico.

2 METABOLISMO DA VITAMINA D

Em humanos, apenas 10-20% da vitamina D necessária para o funcionamento adequado do corpo vem da dieta/suplementação, responsável por desempenhar um importante papel entre os idosos, pessoas institucionalizadas e residentes de climas temperados. As principais fontes dietéticas são a vitamina D3 ou colecalciferol, de origem animal (presente no salmão, cavala, sardinha e óleo de fígado de bacalhau), e a vitamina D2 ou ergocalciferol, de origem vegetal (presente em fungos comestíveis). Os 80-90% restantes são sintetizados endogenamente, caracterizados por ser a principal fonte de vitamina D (HOLICK, 2008). Tanto a vitamina D obtida por fontes dietéticas (forma exógena) ou pela exposição ao sol (forma endógena) são biologicamente inertes e devem ser posteriormente convertida em calcitriol no organismo para desempenhar sua função (ALVES et al., 2013).

Nas camadas profundas da epiderme inicia-se o processo de síntese endógena das moléculas do grupo da vitamina D. Este início se dá ao receber os raios UVB, onde a substância precursora 7-DHC está armazenada na camada bilipídica das membranas celulares. Após a absorção do fóton UVB pelo 7-DHC, promove a quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando uma molécula secosteróide. Essa nova substância, pré-vitamina D3 é termoestável e sofre uma isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, nomeadamente a vitamina D3. A nova conformação tridimensional dessa molécula permite que ela seja secretada no espaço extracelular e obtenha a circulação sanguínea (CASTRO, 2011; MORRIS,

1999). No sangue, o transporte da mesma é feito principalmente por meio da proteína de ligação à vitamina D (DBP- D Binding Protein) e, em menor grau, pela albumina (TEIXEIRA; COSTA, 2012).

A vitamina D derivada da fonte dietética, quando absorvida no intestino delgado após a ingestão, é incorporada aos quilomícrons e transportada para o fígado, sendo então metabolizada da mesma forma que a vitamina D sintetizada na pele (MARQUES et al., 2010). No fígado, sofrem hidroxilação no carbono 25, mediadas pela enzima microsomal CYP2R1 da superfamília do citocromo P450 (CYP450), para produzir 25-hidroxivitamina D ou calcifediol (25(OH)D). Na etapa final da produção do hormônio, a 25(OH)D circula ligada à DBP até o rim, onde sofre uma nova hidroxilação pela 1 α -hidroxilase (CYP27B1), para gerar 1 α ,25-dihidroxivitamina D ou calcitriol (1,25(OH)₂D), a forma biologicamente ativa da vitamina D (TEIXEIRA; COSTA, 2012; CASTRO, 2011).

Os efeitos biológicos da 1,25(OH)₂D são mediados por um fator de transcrição que pertence à família de receptores hormonais nucleares, denominado VDR, que é expresso em quase todas as células humanas, participando de maneira direta e indiretamente na regulação de cerca de 3% do genoma humano. A dimensão e a complexidade desse sistema endocrinológico podem ser enfatizadas pelo grande número de metabólitos da vitamina D, aproximadamente 41 (BOUILLON, 2008).

3 NÍVEL SERICO DA VITAMINA D

Os níveis séricos da vitamina D são geralmente estimados medindo os níveis plasmáticos de 25(OH)D. Embora a forma ativa seja a 1,25(OH)₂D, esta não é indicada para avaliar sua concentração sérica, uma vez que é mil vezes menor que a outra e sua meia-vida é de

aproximadamente 4-6 horas, enquanto a da 25(OH)D é de duas a três semanas. Além disso, mesmo na deficiência de vitamina D, os níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D permanece normais, pois nesse caso ocorre um aumento compensatório na secreção do hormônio da paratireoide (PTH), o que estimula o rim a produzir mais a 1,25(OH)₂D. Portanto, quando ocorre deficiência de vitamina D e o nível de 25(OH)D cai, as concentrações de 1,25(OH)₂D permanece em um nível normal e, em alguns casos, é ainda maior, como na osteomalácia (MOSEKILDE, 2005).

A deficiência ou insuficiência de vitamina D é considerada um problema de saúde pública universal, já que a mesma possui um papel importante em diversas doenças (KIMBALL; FULEIHAN; VIETH, 2008). Atualmente, não há consenso sobre a concentração sérica de vitamina D, mas muitos estudos a correlacionam com a concentração de PTH. A maioria dos pesquisadores concorda que o nível 25(OH)D deve ser mantido dentro de uma faixa que não causa um aumento nos níveis de PTH (LEVENTIS; PATEL, 2008; BANDEIRA et al., 2006).

A *The Endocrine Society* (ES) baseou-se seus estudos sobre para a prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D, defendendo que níveis abaixo de 20ng/mL (50nmol/L) devem definir deficiência, níveis variando de 20 a 29,9ng/mL (52-72nmol/L) devem definir insuficiência e níveis acima de 30ng/mL (75nmol/L) devem definir suficiência. Já o *Institute of Medicine* (IOM) fez suas recomendações com base em um modelo populacional e considera níveis de >20ng/mL como sendo suficientes para a maioria da população geral. Esta última classificação é amplamente baseada nos efeitos da vitamina D na homeostase óssea e mineral. O nível sérico ideal de 25(OH)D em relação a outros aspectos da saúde humana ainda está em debate. Para doenças imunomediadas, os especialistas sugerem que níveis

séricos ainda mais elevados de 25(OH)D podem ser necessários para levar a efeitos positivos (PRIETL et al., 2013; HOLLICK, 2012).

O método considerado padrão ouro para medir a concentração sérica de 25(OH)D vitamina D é a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) seguida por espectrometria de massa. No entanto, essa técnica é trabalhosa e cara. Outros métodos como quimioluminescência, imunoenensaio enzimático e radioimunensaio também são usados. A diferença nos resultados pode depender do método utilizado (ROTCH et al., 2008).

4 AÇÃO DA VITAMINA D SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Devido à produção ectópica de vitamina D nas células do sistema imunológico e à presença de RVD em tecidos que não são de fisiologia óssea, as propriedades imunomoduladoras da vitamina D têm sido cada vez mais reconhecidas (CUTOLO, 2009). Vários mecanismos foram propostos para explicar o papel da vitamina D na fisiologia do sistema imunológico (MARQUES et al., 2010).

Nos linfócitos, o principal papel da vitamina D é alterar a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a redução do interferon-gama (IFN- γ) e da interleucina-2 (IL-2), bloqueando assim o sinal principal de retroalimentação das células dendríticas, gerando uma redução da capacidade de apresentar antígenos aos linfócitos, bem como na ativação e expansão clonal dos linfócitos. Ao mesmo tempo, a vitamina aumenta a produção de IL-4, IL-5 e IL-10 e produz uma mudança fenotípica de linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1) para linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), levando a uma maior tolerância imunológica (ADORINI; PENNA, 2008).

A ação da vitamina D sobre o sistema imunológico também afeta o subconjunto de linfócitos Th17. Esses

linfócitos T auxiliares são caracterizados pela secreção de IL-17 e, portanto, estão envolvidos na fisiopatogenia de doenças autoimunes. Na presença de vitamina D, a produção de outras citocinas, como IL-6, IL-12 e IL-23, também diminuirá (MASKIN, 2009).

As células T regulatórias (Treg) são essenciais para manter a tolerância imunológica e são caracterizadas pela alta expressão de CD4+. Observou-se que na presença de 1,25(OH)₂D, a expressão de células Treg aumenta, e essas células se caracterizam por secretar IL-10 e prevenir o desenvolvimento de doenças autoimunes (SZODORAY, 2008).

A ação da vitamina D também cai sobre os linfócitos B, tendo sobre essas células efeito direto e efetivo, estimulando a apoptose, inibindo sua proliferação e a formação de células de memória, inibindo a diferenciação de células plasmática e a síntese de imunoglobulinas (MASKIN, 2009).

5 VITAMINA D E DOENÇAS AUTOIMUNES

As doenças autoimunes são caracterizadas por uma perda da homeostase imunológica, resultando no reconhecimento do autoantígeno corrompido, seguido pela destruição de tecidos e órgãos pelas células imunológicas autorreativas. Uma combinação de predisposição genética, mais fatores de risco epidemiológicos e ambientais contribuem para o desenvolvimento de doenças autoimunes (LOPES, 2014).

Os dados experimentais e clínicos fornecem evidências de que a vitamina D é um daqueles fatores ambientais importantes que podem aumentar a prevalência de certas doenças autoimunes em pessoas de determinada geografia, clima e, portanto, origem étnica. Como no LES, AR, DMID, EM e DII, existe uma correlação entre a ingestão reduzida de vitamina D e a prevalência das doenças, levantando a possibilidade de que os

níveis séricos de vitamina D pode ser importante na patogênese dessas doenças autoimunes (SZODORAY, 2008).

5.1 Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

O LES é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta múltiplos órgãos e se desenvolve por meio de fatores hormonais, genéticos, imunológicos e ambientais. Entre esses fatores, há a deficiência da vitamina D no organismo. Em comparação com pessoas saudáveis, os pacientes com LES têm níveis mais baixos de vitamina D e estão associados a níveis mais elevados de atividade da doença. Pacientes com LES apresentam muitos fatores de risco para deficiência de vitamina D, como fotossensibilidade e instruções para o uso de protetor solar. Esses fatores levam a uma diminuição da exposição ao sol, de modo que a produção de vitamina D na pele é reduzida (BRITO et al., 2017).

Um estudo brasileiro com 36 pacientes com LES e 26 controles saudáveis confirmou a relação entre a deficiência de vitamina D e a atividade da doença. De acordo com os valores do índice de atividade da doença de LES (SLEDAI), os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro grupo, com SLEDAI médio de 22 (14-27), o segundo grupo com SLEDAI médio de 1,7 (0-3). Em comparação com o grupo 2 (média = 44,6, desvio padrão = 14,5ng/mL, p<0,001), a dose de 25(OH)D no grupo 1 foi significativamente reduzida (M= 17,4, DP= 12,5ng/mL, p<0,001) ou com indivíduos saudáveis (M= 37,8, DP= 13,7ng/mL, p<0,001). Pacientes com LES mostraram uma alta prevalência de deficiência de 25(OH)D, sendo negativamente associada com a atividade da doença (BORBA et al., 2009).

Um estudo transversal com 92 pacientes com LES constatou que 75% dos pacientes tinham insuficiência em vitamina D (<30ng/mL) e 45% tinham deficiência da mesma (<10ng/mL). Este

estudo evidenciou que a deficiência e insuficiência de vitamina D são comuns em pacientes com LES e podem estar relacionadas à não exposição ao sol. O uso de suplementação de vitamina D é necessário para a maioria, senão para todos os pacientes portadores de LES (TEIXEIRA; COSTA, 2012).

5.2 Artrite reumatoide (AR)

A AR é uma doença imunomediada com uma fisiopatologia bem complexa. Acredita-se que o evento inicial pode ser a ativação de células T dependentes de antígenos, que desencadeia uma resposta imune que é essencialmente do tipo Th1. Esta ativação leva a vários efeitos, incluindo a ativação e proliferação de células endoteliais e células sinoviais, o recrutamento e ativação de células pró-inflamatórias, a secreção de citocinas, proteases por macrófagos e células sinoviais fibroblastos-like e, a produção de autoanticorpos (MARQUES et al., 2010).

Assim, podendo associar a deficiência de vitamina D à exacerbação da resposta imunológica Th1. Portanto, nos últimos anos, tem sido proposto estudos sobre o envolvimento da vitamina D na patogênese, atividade e no tratamento da AR, com base nos resultados e nas observações de estudos clínicos e experimentais (CANTORNA; MAHON, 2004).

Foi demonstrado que níveis baixos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estão associados a maior atividade da doença da AR em estudos transversais. Dados epidemiológicos indicam que mais de 60% dos pacientes com AR têm níveis de vitamina D, $<50\text{nmol/l}$. Ensaio de intervenção com uma dosagem de $1\ \mu\text{g}$ 1α -vitamina D não foram associados a um desfecho melhor. No entanto, a administração de maiores quantidades de 1α -vitamina D ou outras formas de vitamina D foi associada à diminuição da sensação de dor e uma redução significativa nos níveis de proteína C reativa (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

5.3 Diabetes mellitus tipo I (DMID)

A DMID é compreendida por uma destruição imunológica das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Além de fatores genéticos, fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento da doença. Essa relação entre a vitamina D e a DMID pode ser vista no diagnóstico da doença e podendo ser explicada pela descoberta de VDR no interior de células beta pancreáticas, da proteína dependente de cálcio em tecidos pancreáticos e da relação entre a imunidade inata e adquirida (SOUZA et al., 2016)

Em modelos experimentais, ao usar camundongos diabéticos não obesos (NOD *mice*), a deficiência de vitamina D acelerou o aparecimento de DMID. Usando o mesmo modelo, a suplementação precoce de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ antes do desenvolvimento do infiltrado mononuclear nas células pancreáticas, reduziu a insulinite autoimune e preveniu o desenvolvimento de diabetes (MARQUES et al., 2010).

Vários estudos epidemiológicos têm relatado que a suplementação dietética de vitamina D na infância podem reduzir o risco de desenvolver DMID. Um artigo importante a este respeito examina a razão de risco para o desenvolvimento de DMID em relação aos suplementos de vitamina D durante a infância na Finlândia. Um estudo de acompanhamento de 30 anos encontrou uma redução acentuada na prevalência de DMID (risco relativo 0,12) em bebês que receberam suplementação diária de vitamina D (50mg/dia) na década de 1960 (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Por fim, estudos revelam que se houver uma suplementação de vitamina D nos estágios iniciais da doença, reduz o risco de DMID, tornando a vitamina D um imunomodulador, reduzindo assim a resistência à insulina. No entanto, se a doença já estiver instalada, esta suplementação não ajudará. É preciso enfatizar que mais pesquisas ainda são

necessárias para comprovação (SOUZA et al., 2016).

5.4 Esclerose múltipla (EM)

A EM é uma doença inflamatória, autoimune, desmielinizante e degenerativa do sistema nervoso central (SNC). Caracteriza-se pelo reconhecimento ineficaz do autoepítipo nas fibras nervosas mielinizadas por células imunes adaptativas, gerando uma resposta imune que recruta células T e macrófagos no SNC, o que resulta em áreas localizadas de inflamação e desmielinização conhecidas como lesões de MS. (NAGPAL; NA; RATHNACHALAM, 2005).

Embora haja evidências de que fatores genéticos e fatores ambientais interagem com o desenvolvimento da doença, a causa da EM não foi totalmente elucidada. Entre os principais fatores ambientais estudados, a evidência mais forte de EM inclui certos vírus, tabagismo e deficiência de vitamina D. Considerando o clima temperado do hemisfério norte, a radiação solar é baixa e a prevalência de deficiência da vitamina D é relativamente alta, constatada em estudos populacionais. Presume-se que essa deficiência possa explicar a distribuição geográfica da EM (BRUM et al., 2014).

Alguns estudos demonstram que a deficiência de vitamina D tem um papel importante nos pacientes de EM, não apenas em reduzir a taxa de recorrência, mas também em prevenir o seu aparecimento (MARQUES et al., 2010). Uma pesquisa realizada para investigar o metabolismo ósseo em pacientes com EM, revelou uma prevalência de baixos níveis séricos de 25(OH)D (<50nmol/l) em 77% dos pacientes (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Um estudo sistemático, responsável por examinar a epidemiologia e os efeitos a longo prazo, verificou a ingestão de vitamina D em mais de 187.000 mulheres de dois grupos distintos. O *Nurses' Health Study I* realizou o estudo em 92.253 mulheres acompanhadas de

1980 a 2000, já o *Nurses' Health Study II* realizou em 95.310 mulheres acompanhadas de 1991 a 2001, e ambos descobriram uma redução de 40% no risco de EM entre mulheres que usaram suplementos de vitamina D, principalmente na forma de multivitaminas, em comparação com mulheres que não usaram esses suplementos. Em um estudo de intervenção em pacientes com EM, mostrou que a suplementação diária com cálcio 16mg/kg, magnésio 10mg/kg e vitamina D 125mg/dia por 1–2 anos diminuiu a taxa de recorrência em comparação com as exacerbações esperadas (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

5.5 Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)

As doenças inflamatórias intestinais (DII), tendo como dois principais subtipos a Colite Ulcerativa e doença de Crohn, são doenças crônicas imunomediadas recorrentes, cuja fisiopatologia envolve a participação de células Th1 na produção de IL-2, TNF- α e IFN- γ . Níveis séricos reduzidos de 25(OH)D têm sido evidenciados em DII. Em ambas as doenças, níveis baixos de calcifediol induzem um risco aumentado de cirurgia e hospitalização (MARQUES et al., 2010; LOPES, 2014).

O mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D ocorre com mais frequência nas DII parece ser devido a uma combinação de fatores, como baixa ingestão e má absorção de vitamina D e baixa exposição ao sol, já que a DII é mais prevalente em áreas com menor exposição à luz solar, como na América do Norte e Norte da Europa (MARQUES et al., 2010; ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Em pacientes com doença de Crohn, os níveis séricos de IL-10 são reduzidos e esses pacientes respondem bem ao tratamento com IL-10. Curiosamente, os ligantes VDR podem prevenir a proliferação de células epiteliais retais e células T em pacientes com Colite

ativa, o que sugere que o tratamento com vitamina D pode ser benéfico para a doença (SZODORAY, 2008).

Em DII experimental, utilizando ratos IL-10 *knockout*, a deficiência de vitamina D revelou acelerar o início da doença, com o aparecimento mais precoce de diarreia e caquexia, além de apresentar maior mortalidade. Por outro lado, foi demonstrado que o tratamento experimental com análogos da vitamina D de baixo índice calcêmico exibe efeitos preventivos e terapêuticos na Colite experimental semelhante a Th1 em camundongos (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas, pesquisas sugerem que a insuficiência/deficiência de vitamina D pode desempenhar um papel importante na regulação do sistema imunológico e, presumivelmente, na prevenção das doenças autoimunes. Até o momento, não há consenso mundial sobre os níveis séricos recomendados e o modo ideal de suplementação de vitamina D, incluindo a questão se diferentes formas de vitamina D ou seus análogos, podem ter vantagens particulares para respostas imunomodulatórias variáveis.

Logo, são necessários ensaios clínicos cada vez maiores para determinar como a suplementação de vitamina D afeta a fisiopatologia de diferentes doenças autoimunes e como pode contribuir para uma melhor eficácia das terapias convencionais por meio da imunomodulação. Perguntas sobre o melhor modo e a dosagem da suplementação também devem ser respondidas nesses ensaios futuros. No entanto, juntando todas as evidências existentes, a vitamina D surge como um nutriente promissor e relativamente seguro para novas estratégias na prevenção e tratamento aditivo de doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

ADORINI, L.; PENNA, G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, [S.l.], v. 4, n. 8, p. 404-12, jul., 2008.

ALVES, M. et al. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 32-39, jan., 2013.

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*, [S.l.], v. 66, n. 9, p. 1137-1142, jun., 2007.

BANDEIRA, F. et al. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 4, ago., 2006.

BORBA, V. Z. C. et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis International*, [S.l.], v. 20, p. 427-433, mar., 2009.

BOUILLON, R. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, [S.l.], v. 29, n. 6, p. 726-776, out., 2008.

BRITO, B. B. O. et al. Vitamina D: Relação com a imunidade e prevalência de doenças. *Journal of Medicine and Health Promotion*, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 598-608, abr./jul., 2017.

BRUM, D. G. et al. Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. *Academia Brasileira de Neurologia*, [S.l.], v. 72, n. 2, fev., 2014.

- CANTORNA, M. T.; MAHON, B. D. Mounting Evidence for Vitamin D as an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence. *Experimental Biology and Medicine*, [S.I.], v. 229, n. 11, p. 1136-1142, dez., 2004.
- CASTRO, L. C. G. O sistema endócrino-lógico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-575, nov., 2011.
- CUTOLO, M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*, [S.I.], v. 48, n. 3, p. 210-212, mar., 2009.
- HOLICK, M. F. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition Reviews*, [S.I.], v. 66, n. 2, p. 182-194, out., 2008.
- HOLICK, M. F. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-Endocrinology*, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 183-190, abr., 2012.
- KIMBALL, S.; FULEIHAN, GEL-H.; VIETH, R. Vitamin D: a growing perspective. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, [S.I.], v. 45, n. 4, p. 339-414, out., 2008.
- LEVENTIS, P.; PATEL, S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Reumatologia*, [S.I.], v. 47, n. 11, p. 1617-1621, nov., 2008.
- LOPES, P. M. A. O papel da vitamina D nas doenças autoimunes sistêmicas. 2014. Dissertação (Mestre em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto.
- MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, Pernambuco, v. 50, n.1, p. 67-80, jan./feb., 2010.
- MASKIN, M. La vitamina D, el sistema inmune y las enfermedades de la piel. *Revista Brasileira de Educação Médica*, [S.I.], v. 15, n. 6, p. 401-409, 2009.
- MORRIS, J. G. Ineffective Vitamin D Synthesis in Cats Is Reversed by an Inhibitor of 7-Dehydrocholesterol- Δ^7 -Reductase. *The Journal of Nutrition*, [S.I.], v. 129, n. 4, p. 903-908, abr., 1999.
- MOSEKILDE, L. Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology*, [S.I.], v. 62, n. 3, p. 265-281, mar., 2005.
- NAGPAL, S.; NA, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*, [S.I.], v. 26, n. 5, p. 662-687, ago., 2005.
- PRIETL, B. et al. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, Áustria, v. 5, n. 7, p. 2502-2521, jul., 2013.
- ROTCH, H. J. et al. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Annals of Clinical Biochemistry*, [S.I.], v. 45, n. 2, p. 153-159, mar., 2008.
- SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 625-633, jul., 2009.
- SOUSA, S. M. A vitamina D e o seu papel na prevenção de doenças. Universidade Fernando Pessoa. 2016. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- SOUZA, C. L. et al. Vitamin D and Diabetes Mellitus: A Review. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, [S.I.], v. 6, n. 1, jan., 2016.
- SZODORAY, P. et al. The Complex Role

of Vitamin D in Autoimmune Diseases. Scandinavian Journal of Immunology, [S.l.], v. 68, n. 3, p. 261-269, set., 2008.

vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. Revista de Nutrição, Campinas, v. 25, n. 4, p. 531-538, jul./ago., 2012.

TEIXEIRA, T. M.; COSTA, C. L. Papel da