

INFLUÊNCIA DA VITAMINA D EM DOENÇAS AUTO-IMUNES

INFLUENCE OF VITAMIN D IN AUTOIMMUNE DISEASES

Sigret Heloína Justi Dal' Negro¹

Resumo: 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. A interação da vitamina D com o sistema imunológico vem sendo alvo de um número crescente de publicações nos últimos anos. Estudos atuais têm relacionado a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, como *diabetes mellitus* insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). O artigo faz uma prévia discussão da fisiologia e do papel imunomodulador da vitamina D, enfatizando sua participação nas doenças reumatológicas, como o lúpus e a artrite reumatoide.

Palavras-chave: Vitamina D, imunomoduladores, doenças auto-imunes, sistema imunológico.

Abstract: *In addition to its role in calcium homeostasis, it is believed that the active form of vitamin D has immunomodulatory effects on cells, especially T lymphocytes immune system as well as the production and action of several cytokines. The interaction of vitamin D and the immune system has been the target of a growing number of publications in recent years. Recent studies have linked vitamin D deficiency with various autoimmune diseases such as insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), multiple sclerosis (MS), inflammatory bowel disease (IBD), systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). The article makes a preliminary discussion of the physiology and the immunomodulatory role of vitamin D, emphasizing its involvement in rheumatic diseases such as lupus and rheumatoid arthritis.*

1. Sigret Heloína Justi Dal' Negro e-mail: sisijusti@gmail.com pós graduanda do Curso de Bioquímica Clínica- São José do Rio Preto- SP.

Descriptors: Vitamin D, immunomodulators, autoimmune diseases, immune system.

Introdução

O papel da vitamina D no metabolismo do cálcio e seu uso na prevenção e tratamento da osteoporose e osteomalácia são assuntos bem estabelecidos. Entretanto, a interação da vitamina D com o sistema imune vem sendo alvo de um número crescente de estudos nos últimos anos. Em modelos animais experimentais a adição de 1,25(OH)₂ vitamina D₃ parece impedir o desenvolvimento de autoimunidade, porém estes efeitos ainda não foram comprovados em humanos⁽¹⁾.

Estudos atuais têm relacionado a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, incluindo diabetes mellitus insulino dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). Diante dessas associações, sugere-se que a vitamina D seja um fator ambiental importante no desenvolvimento das doenças autoimunes ⁽²⁾.

A vitamina D parece interagir com o sistema imune através de sua ação sobre a regulação e diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas in vivo e in vitro. Entre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INFg) e do

fator de necrose tumoral (TNF) inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B. ⁽³⁾

Desenvolvimento

Mecanismos da Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteroide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, além da interação com as paratireoides, rins e intestinos ⁽⁴⁾.

A principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B^(4,5). A maioria dos humanos depende de uma adequada exposição ao sol para satisfazer suas necessidades diárias⁽⁶⁾.

Uma fonte alternativa e menos eficaz de vitamina D é a dieta, que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados. A principal fonte dietética de vitamina D são os produtos com suplementação destacam-se ainda gema de ovo e óleos de peixes. Produtos de origem animal são fontes de vitamina D₃, enquanto produtos de origem vegetal fornecem vitamina D₂⁽⁵⁾.

Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-de-hidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D₃. Essa molécula termolábil, num período de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente da temperatura, o que resulta na formação da

vitamina D3 (colecalciferol). A pré-vitamina D3 também pode sofrer um processo de isomerização originando produtos biologicamente inativos (luminosterol e taquisterol) e esse mecanismo é importante para evitar uma superprodução de vitamina D após períodos de prolongada exposição ao sol.⁽⁵⁾

No sangue a vitamina D circula acoplada principalmente a uma proteína ligadora de vitamina D, embora uma pequena fração esteja ligada à albumina^(4,5). No fígado sofre uma hidroxilação, mediada por uma enzima citocromo P450-like, e é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] que representa a forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte^(4,5).

A etapa de hidroxilação hepática é pobremente regulada, de forma que os níveis sanguíneos de 25(OH)D refletem a quantidade de vitamina D que entra na circulação, sendo proporcionais à quantidade de vitamina D produzida na pele e ingerida^(5,7).

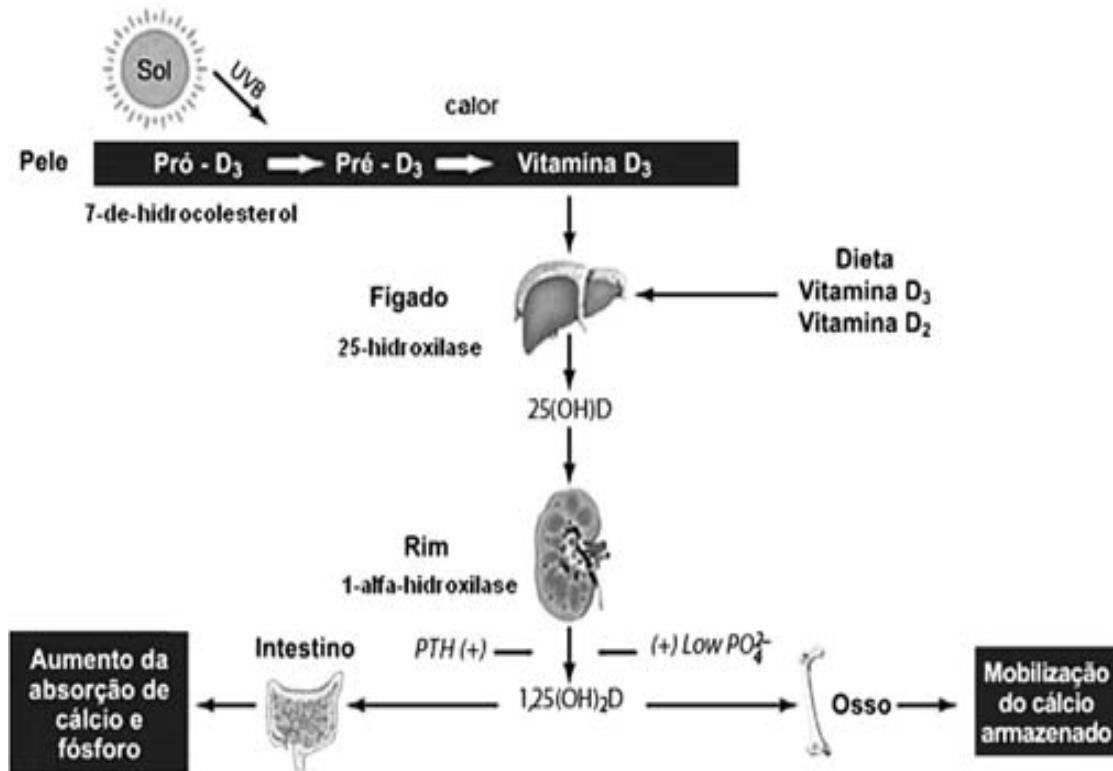


Figura 1 - Metabolismo da vitamina D.

A etapa final da produção do hormônio é a hidroxilação adicional que acontece nas células do túbulo contorcido proximal no rim, originando a 1,25 di-hidroxitamina D - 1,25(OH)₂D₃, sua forma biologicamente ativa^(4,5).

Reconhece-se atualmente a existência de hidroxilação extrarrenal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina/parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imune. A regulação da atividade da 1-hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH)₂D₃ e do PTH. Por outro lado, a regulação da hidroxilase extrarrenal é determinada por fatores locais, como a produção de

citocinas e fatores de crescimento, e pelos níveis de 25(OH)D, tornando essa via mais sensível à deficiência de vitamina D⁽⁷⁾.

A vitamina D exerce suas funções biológicas através de sua ligação a receptores nucleares (receptores para vitamina D – RVD), que regulam a transcrição do DNA em RNA, semelhante aos receptores para esteroides, hormônios tireoideanos e retinoides^(5,8).

Esses receptores são expressos por vários tipos de células, incluindo epitélio do intestino delgado, epitélio tubular renal, osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, linfócitos, células epidérmicas, células pancreáticas, miócitos e neurônios⁽⁸⁾.

A principal função da vitamina D consiste no aumento da absorção intestinal de cálcio, participando da estimulação do transporte ativo do cálcio nos enterócitos^(5,8,9). Também atua na mobilização do cálcio a partir do osso, na presença do paratormônio (PTH), e aumenta a reabsorção renal de cálcio no túbulo distal⁽¹⁰⁾. Seu papel na absorção do fosfato ainda não está bem estabelecido, mas observa-se um aumento do fluxo desse íon pelo epitélio intestinal mediado pela vitamina D⁽⁹⁾. Essas ações resultam na elevação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, originando um ambiente de supersaturação, o qual é necessário para promover a mineralização do osso.⁽¹⁰⁾

Mais recentemente, têm sido evidenciadas as ações não calcêmicas da vitamina D, mediadas pelo RVD, como proliferação, diferenciação celular e imunomodulação. O RVD é amplamente expresso na maioria das células imunes, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, linfócitos T e B⁽¹¹⁾. No entanto, sua maior concentração está nas células imunes

imaturas no timo e nos linfócitos CD8 maduros, independente de seu estado de ativação^(4,10).

Os linfócitos CD4 e macrófagos contêm quantidades menores, porém também significantes de RVD⁽¹⁰⁾. Além disso, tem sido demonstrado que macrófagos e células dendríticas maduras apresentam a enzima necessária para produzir a forma biologicamente ativa da vitamina D⁽¹²⁾. A vitamina D serve, portanto, como um importante modificador da transcrição gênica mesmo em tecidos que não estão envolvidos diretamente na homeostase do cálcio, regulando a síntese de RNA mensageiro^(4,8).

Vitamina D e as Doenças Autoimunes

Historicamente, a vitamina D está associada com a regulação do metabolismo ósseo e a prevenção de algumas patologias. Uma crescente evidência demonstra uma forte associação entre esta vitamina e muitos processos biológicos que regulam as respostas imunes.⁽¹³⁾

O metabolismo da vitamina D tem grande importância imunológica na investigação de algumas doenças auto-imunes como: esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo I, o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatóide.
(12,13)

❖ Esclerose Múltipla:

A esclerose múltipla é uma doença autoimune do sistema nervoso central que se caracteriza, principalmente, pelo reconhecimento inadequado de

autoepítomos em fibras nervosas mielinizadas por células imunológicas adaptativas, gerando uma resposta imunológica inflamatória mediada por linfócitos e macrófagos e que resulta em áreas localizadas de inflamação e desmielinização.⁽¹⁴⁾

Estudos têm demonstrado a associação de deficiência de vitamina também em pacientes com esclerose múltipla e o seu papel não somente na diminuição das taxas de recidiva, como também da prevenção do seu surgimento.^(15,16)

Em um estudo utilizando modelos experimentais de EM, a administração de vitamina D preveniu o início de encefalite autoimune alérgica e lentificou a progressão de doença.⁽¹⁷⁾

❖ **Diabetes Mellitus tipo 1:**

Na fisiopatologia do diabetes melito tipo 1 (DM1), vários mecanismos que levam à destruição celular estão envolvidos, incluindo a presença de linfócitos CD8+ e macrófagos, os quais regulam a diferenciação de células Th1 através da IL-12.⁽¹⁸⁾

Estudos epidemiológicos têm mostrado que suplementação dietética com vitamina D na infância pode reduzir o risco de desenvolvimento da DM1. Estudo finlandês com acompanhamento de 30 anos evidenciou uma redução significativa da prevalência de DM1 em crianças que receberam suplementação de vitamina D diária.⁽¹⁹⁾

❖ **Lúpus Eritematoso Sistêmico:**

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam diversos fatores de risco de deficiência de 25(OH)D. A fotossensibilidade característica da doença e a recomendação quanto ao uso de protetor solar determinam menor exposição do indivíduo ao sol, diminuindo a produção cutânea de vitamina D. O uso regular de corticosteroides e de hidroxicloroquina parece alterar o metabolismo da vitamina D, embora as evidências ainda não sejam claras. Além disso, comprometimento renal grave, que pode ocorrer em pacientes com nefrite lúpica, pode alterar a etapa de hidroxilação da 25(OH)D.⁽²⁰⁾

Pesquisas sugerem uma relação entre a deficiência da vitamina D e o desenvolvimento da enfermidade. Ensaios *in vitro* mostraram que a suplementação de vitamina D diminui as anomalias características do lúpus eritematoso sistêmico. Sugere-se que as alterações imunológicas causadas pelo *deficit* de vitamina D possam levar a uma diminuição da tolerância imunológica, permitindo o desenvolvimento de doença autoimune em indivíduos geneticamente predispostos.⁽²¹⁾

❖ **Artrite Reumatóide:**

A artrite reumatóide é uma doença imunomediada, com fisiopatologia bastante complexa. Acredita-se que o evento inicial seja provavelmente a ativação de células T dependente de antígenos, desencadeando uma resposta imunológica essencialmente do tipo Th1. Essa ativação leva a múltiplos efeitos,

incluindo ativação e proliferação de células endoteliais e sinoviais, recrutamento e ativação de células pró-inflamatórias, secreção de citocinas e proteases a partir de macrófagos e células sinoviais fibroblastos-*like* e produção de autoanticorpos.⁽²²⁾

A suplementação com altas doses de alfacalcidol oral durante três meses, em um estudo aberto com 19 pacientes com AR em uso de DMARD convencionais mostrou a redução da gravidade dos sintomas de AR em 89% dos pacientes, sendo 45% com remissão completa e 44% com resultados considerados satisfatórios. Esses pacientes não evidenciaram maior incidência de efeitos colaterais, como hipercalcemia.⁽²³⁾

Considerações Finais

Diversas evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter um papel crucial na regulação do sistema imunológico e, provavelmente, na prevenção das doenças imunomediadas. Porém, outros estudos ainda são necessários para determinar os riscos e benefícios da reposição de vitamina D, quando e em quais pacientes mensurar a 25(OH)D, os valores de referência para considerar a deficiência/insuficiência, as ações clínicas a serem tomadas e o real impacto dessa associação na prática clínica.

Contudo, considerando que a insuficiência de vitamina D é comumente observada e que há importantes lacunas no conhecimento sobre a ação dessa vitamina em relação à prevenção e ao tratamento de doenças, a investigação da adequação do *status* da vitamina D deve ser objeto de futuras pesquisas.

Referências Bibliográficas

1. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. *1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis*. J Nutr 1998 128: 68-72.
2. Cantorna MT, Mahon B. *Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence*. Exp Bio Med (Maywood) 2004 229(11):1136-42.
3. Lemire JM, Ince A, Takashima M. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice*. Autoimmunity 1992 12(2): 143-8. (Abstract)
4. Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y. *Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations*. Ann Rheum Dis 2007 66: 1137-42.
5. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. *Hormones and Disorders of Mineral Metabolism*. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier 2008. 1203-23.
6. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. *Vitamin D deficiency: a global perspective*. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006 50(4):640-6.
7. Leventis P, Patel S. *Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis*. Rheumatology 2008 47:1617-21.

8. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E et al. *The complex role of vitamin D in autoimmune diseases*. Scand Journal of Immunol 2008 68(3):261-9.
9. Guyton AC, Hall JE. *Hormônio Paratireoideo, Calcitonina, Metabolismo do Cálcio e do Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes*. In: Guyton, AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. Philadelphia: Guanabara Koogan 1997. 895-910.
10. Deluca HF, Cantorna MT. *Vitamin D – its role and uses in immunology*. FASEB Journal 2001 15:2579-85.
11. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands*. Endocrine Reviews 2005 26(5):662-87.
12. Kamen D, Aranow C. *Vitamin D in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol 2008 20:532-7.
13. Instituto Core Journals de RIMA, *Vitamina D: benéfica no tratamento de doenças autoimunes*. Disponível em <https://www.rima.org>, acessado em 01 de julho de 2014.
14. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands*. Endocrine Reviews 2005; 26(5):662-87.
15. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC. *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. Neurology 2004; 62:60-5.
16. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. *Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D*. Med Hypotheses 1986; 21:193-200.

17. Mark BL, Carson JA. *Vitamin D and autoimmune disease-implications for practice from the multiple sclerosis literature*. J Am Diet Assoc 2006; 106:418-24.
18. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, Ashourian N, Singh B, Sharpe A. *B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4⁺ CD25⁺ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes*. Immunity 2000; 12(4): 431-40.
19. EURODIAB study group; *Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1999; 42(1):51-4.
20. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxoa A, Aguirre C. *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences*. Rheumatology 2008; 47:920-3.
21. Teixeira, TM; Costa, CL. *Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico*. Revista de Nutrição, vol. 25 nº4. Publicado em Julho/Agosto de 2012. Campinas-SP
22. Harris Jr ED, Schur PH. *Pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
23. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D. *Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients*. Clin Exper Rheumatol 1999; 17:453-6.