



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO.**

Celso Dutra Rodrigues Filho.

**FATOR IMUNOMODULADOR DA VITAMINA D, COM ÊNFASE NA
PREVENÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA.**

Orientadora: Prof^a. Ana Lúcia Ribeiro Salomon

Brasília

2018

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica neurodegenerativa que atinge cerca de 2,1 milhões de pessoas no mundo (HARANDI, 2013) e aparenta estar associada a fatores de risco tanto genéticos como ambientais. Embora a etiologia da EM seja desconhecida, acredita-se que fatores como tabagismo, infecções prévias pelo vírus Epstein-Barr, e níveis séricos baixos de vitamina D, possam desencadear a doença em pacientes geneticamente susceptíveis. (ASCHERIO, 2010; SUMMERDAY, 2011).

Além disso, o ponto principal da EM é a progressiva degeneração da bainha de mielina decorrente de surtos inflamatórios associados a células T (ASCHERIO, 2015). O que leva a disfunção da musculatura esquelética e possivelmente a óbito (SUMMERDAY, 2011).

Estudos demonstraram que pelo fato desses processos inflamatórios serem mediados principalmente pelas células do sistema imune, a vitamina D tem uma relevância significativa no controle desses processos, assim como no tratamento e prevenção da EM (ALHARBI, 2015).

A vitamina D caracteriza-se como um hormônio esteroide, e que pode ser adquirida através da ingestão de alimentos, suplementação e exposição solar; contudo dessas três vias a que se demonstra ser mais eficaz de um ponto de vista absorptivo e de manutenção das reservas fisiológicas é a da exposição da pele aos raios solares UVB (ALHARBI, 2015; ASCHERIO, 2010; SUMMERDAY, 2011; WINGERCHUK, 2005).

A presença do fator imunomodulador da vitamina D pôde ser observado, na proliferação celular, na diferenciação das células imunológicas e na modulação da resposta imune, o que gerou incentivo a novas pesquisas voltadas à utilização desse composto para o tratamento e prevenção de doenças associadas a fatores imunológicos. Como por exemplo, a EM (ASCHERIO, 2010; NIINO, 2015).

Diante do exposto o estudo teve por objetivo geral, revisar na literatura a relevância da vitamina D na imunomodulação, e a relação desse fator com a prevenção ou tratamento da EM.

2. METODOLOGIA.

O estudo é caracterizado como uma revisão crítica e integrativa de literatura científica, cuja amostra foram artigos publicados em bases de dados como PubMed, Elsevier, *nature* e *scielo*.

Para seleção dos dados, selecionaram-se artigos publicados entre os períodos de 2003 até 2018, de língua inglesa, tendo em vista que a maior disponibilidade de material sobre esse assunto encontrou-se nesse idioma.

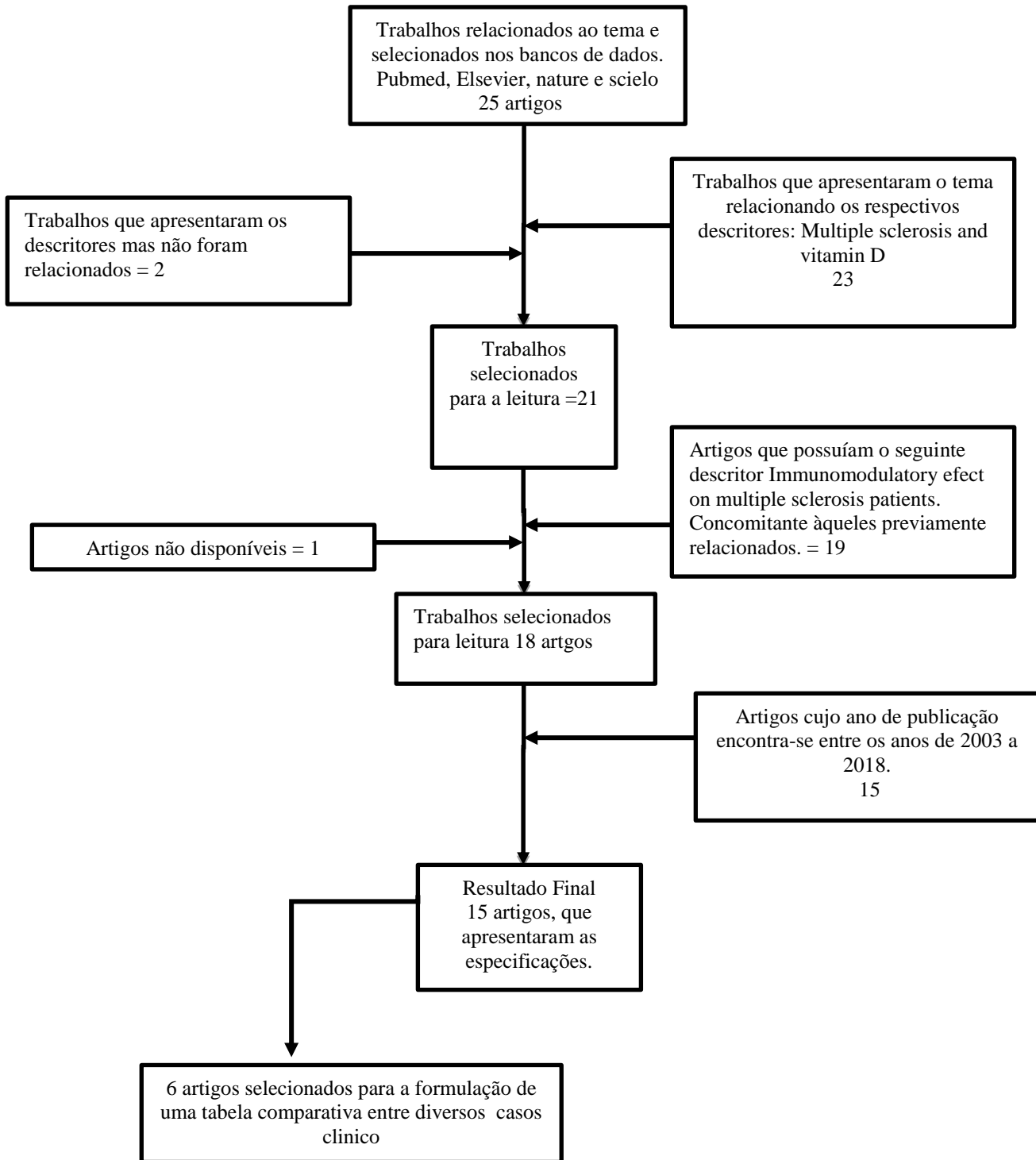
Quando coletados, os artigos foram analisados primeiramente pelo título depois pela conclusão, resultados e posteriormente pela introdução. Para tal foram utilizados os seguintes Descritores: *multiple sclerosis and immunomodulatory factor and Vitamin D and T lymphocytes*, todos esses descritores DeCS.

Para critérios de exclusão e melhor direcionamento dos dados associaram-se os seguintes descritores, Multiple sclerosis and vitamin D; Immunomodulatory effect on multiple sclerosis patients, o que reduziu o número inicial de artigos encontrados de 25 para 15 como demonstrados na figura 1.

Além disso, também na figura 1 poderá ser observado que dos dados coletados dos 15 artigos, 6 foram elegíveis para a formulação de uma tabela comparativa a fim de estabelecer uma discussão entre os diversos resultados encontrados..

Por fim, para o melhor aproveitamento do conteúdo de cada artigo, selecionaram-se aqueles que apresentassem dados recentes com resultados tanto clínicos, quanto bioquímicos a fim de se ter uma potencial observação dos marcadores inflamatórios desses pacientes; e corroborar, com isso, se a inserção da vitamina D de fato influenciou na imunomodulação.

Figura 1 – Critérios de seleção dos artigos



3. REVISÃO DE LITERATURA.

A ESCLEROSE MÚLTIPLA (EPIDEMIOLOGIA, DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA, E A POSSIVEL RELAÇÃO COM A VITAMINA D)

A esclerose múltipla (EM) evidencia-se como uma doença crônica inflamatória cuja incidência aumentou significativamente ao longo dos anos (ALHARBI, 2015). Foi observado que as regiões equatoriais do globo apresentam taxas mínimas de incidência da EM e que sua prevalência está associada em áreas às quais a incidência de raios solares UVB é menor (ALHARBI 2015; ASCHERIO 2010; HARANDI, 2010; PIERROT 2017).

Além disso, observou-se que, em indivíduos que vieram a desenvolver a EM, os níveis séricos de Vitamina D estavam severamente depletados (abaixo de 25 nmol/L) e que em indivíduos cujos níveis eram muito abaixo do limite estabelecido, o período de reincidência sintomática da doença era mais constante; o que leva a crer em uma relação entre os níveis séricos de Vitamina D e a doença (ASCHERIO 2010; PIERROT, 2017; SUMMERDAY, 2011).

A evidência mais forte dessa relação veio a partir de um amplo estudo retrospectivo de caso controle aplicado em aproximadamente 7 milhões de militares norte americanos. No qual foi observado que, dentre aqueles de etnia caucasiana, havia um decréscimo de 41% no risco de desenvolver EM em indivíduos cujos níveis séricos de 25 hidroxivitamina D eram superiores à 50 nmol/L (ALHARBI, 2015; ASCHERIO, 2010).

Dessa forma observa-se que a partir de uma relação entre as zonas de maior incidência dessa doença e a baixa exposição solar, associadas à síntese reduzida de vitamina D. a forma ativa desse composto pode constituir um fator ambiental relevante no monitoramento e modulação da incidência da EM.

A VITAMINA D E MECANISMO IMUNOMODULADOR

A vitamina D, é um hormônio esteroide crítico no desenvolvimento, suporte e manutenção da saúde humana (SUMMERDAY, 2014), e embora acreditasse que seu papel fosse primariamente de regulação do tecido ósseo, estudos recentes têm demonstrado que o papel fisiológico da vitamina D estende-se para outros tecidos e células do organismo humano (ALHARBI, 2015; HARANDI, 2010; NIINO, 2014; PIERROT, 2017 SUMMERDAY, 2011).

Estudos demonstram que os receptores de vitamina D (VDR), encontram-se presentes em inúmeras células do sistema imune principalmente em células tipo T (CD4 e CD8); e que níveis elevados desse composto na corrente sanguínea, sobretudo o colecalciferol (vitamina D3), desempenha um papel modulador da resposta imune através dos VDR. (ALHARBI, 2015; NIINO 2014; SUMMERDAY, 2011; WINGERCHUK, 2005).

Uma vez ligada ao VDR da célula, a forma ativa da vitamina D passa a modular a liberação de citocinas e interleucinas pró-inflamatórias: como IL-2, IL-5 e a secreção de interferon gama (g-IFN); gerando com isso, uma melhora na proliferação do fator transformador de crescimento (TGF), e aumento na produção de interleucinas anti-inflamatórias como IL – 4 e IL – 10; alterando com isso a resposta imune de: Linfócitos T auxiliares tipo 1(LTh1) para uma prevalência maior de Linfócitos T auxiliares tipo 2 (LTh2). (SUMMERDAY, 2011).

Essa alteração nos sinalizadores da resposta imune é um indicativo muito relevante de que a vitamina D pode auxiliar na prevenção da EM uma vez que essa doença apresenta como principal mecanismo de progressão, cascatas inflamatórias mediadas pelos LTh1. (SUMMERDAY, 2011)

RELAÇÃO ENTRE A VITAMINA D E A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DA EM

A fim de melhor elucidar essa relação entre a vitamina D e a EM, estabeleceu-se a tabela 1 que apresenta os resultados observados de vários estudos clínicos em pacientes com EM que fizeram suplementação de vitamina D associada ao tratamento médico.

Tabela 1 – Estudos que associaram a suplementação de vitamina D3 ou colecalciferol ao tratamento da EM.

AUTOR	TIPO DO ESTUDO	DOSES DE VITAMINA D, QUANTIDADE DE PESSOAS E DURAÇÃO DO ESTUDO.	RESULTADOS CLINICOS OBSERVADOS	RESULTADOS LABORATORIAIS
Kimball S et al, 2011	Teste clínico randomizado	49 pacientes com EM. O grupo de tratamento recebeu uma dose aumentada gradualmente de vitamina D3 de 4000 a 40.000 UI/dia, mais 1200 mg/dia de cálcio durante um ano	N/A	Houve uma supressão na reatividade das células T às bainhas de mielinas em pacientes cujos níveis séricos de 25(OH)D foram superiores a 100nmol/L
Smolders et al, 2010	Atribuição de grupo unico	15 pacientes com EM suplementados com 20.000 UI/dia de vitamina D3 por 12 semanas	Redução da fadiga e frequência da reincidência dos quadros inflamatórios	Inclinação dos pacientes a um quadro de prevalência sérica de citocinas anti-inflamatórias
Mosayebi et al, 2011	Testes clínicos randomizados	62 pacientes com EM receberam 300.000 UI/mês de vitamina D3 por 6 meses	Não houve diferença na EDSS entre o grupo em tratamento e o grupo controle	Os níveis de proliferação celular no grupo de tratamento foram significativamente menor do que no grupo controle, assim como houve o aumento nos níveis séricos do grupo tratamento de TGF-B1 e IL-10
Stein et al, 2011	Testes clínicos randomizados	23 pacientes com EM foram randomizados e um grupo recebeu durante 6 meses a suplementação de 6000 UI/dia de vitamina D2	Sem diferenças significativas foram observadas nos episódios de reincidência	N/A
Kampman et al, 2012	Testes clínicos randomizados	68 pacientes com EM recebendo 20.000 UI de vitamina D3 semanalmente por 96 semanas	Sem diferença significativa com relação à ARR e EDSS	N/A
Mahon et al, 2003	Testes clínicos randomizados	39 pacientes com EM o grupo tratamento recebendo 1000 UI/dia de vitamina D associada a suplementação de Calcio	N/A	O grupo de tratamento teve um aumento nos níveis séricos de TGF-b1

ARR – frequência de reincidência anual, EDSS – escala expandida do estado de incapacidade de kurtzke, TGF- fator de transformação do crescimento, IL- interleucina, N/A – não se aplicou ao estudo.

Os resultados observados em 4 dos estudos, evidenciaram que a níveis séricos, o fator modulador da vitamina D pôde ser observado; principalmente na indução da produção/expressão de TGF- β 1, o qual é uma proteína auxiliar na regulação da proliferação e diferenciação celular, bem como um limitador do processo de apoptose da célula; o qual, por sua vez, está relacionado ao processo de desmielinização dos axônios, característico de pacientes com EM (SUMMERDAY 2011).

Além disso, identificou-se também nesses estudos, a tendência à expressão de Interleucinas anti-inflamatórias como IL-10 e IL-4, indicando uma mudança no perfil imunológico desses indivíduos. Corroborando com o que foi observado em diversos estudos acerca da capacidade da Vitamina D em induzir a mudança no sistema imune, e propiciar um caráter anti-inflamatório no organismo do individuo (ASCHERIO 2010; ALHARBI, 2015; BRUM 2014; SUMMERDAY 2011).

Contudo, foi observado que, dos 4 estudos que trouxeram resultados clínicos, apenas o de *Smolders et al* evidenciou uma melhora no quadro desses pacientes; mesmo com as doses administradas sendo muito superiores aos valores diários recomendados pela organização mundial da saúde (500 UI a 800 UI/dia).

Ainda, os parâmetros, tanto da escala expandida do estado de incapacidade de kurtzke (EDSS), a qual é um método de quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo; como a frequência de reincidência anual (ARR), a qual avalia a frequência de reincidência dos sintomas ao longo de um ano, não apresentaram melhora com a inserção da vitamina D.

Esse fato revela que a inserção da vitamina D embora apresente um potencial significativo na modulação da resposta imune, sobretudo em pacientes com EM, ainda não tem seu mecanismo de ação totalmente esclarecido e necessita de maiores estudos prospectivos antes de constituir uma ferramenta relevante no tratamento dessa doença.

RECOMENDAÇÕES DIÁRIAS DE SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NA PRÁTICA NUTRICIONAL.

Segundo a RDC nº 296 de 22 de setembro de 2005, emitida pela ANVISA, o valor diário recomendado de vitamina D é de 200 UI, para adultos, não devendo exceder os 2000 UI/dia.

Em contraste, a literatura científica aborda que a dose diária recomendada de vitamina D, para manter níveis séricos adequados (25 a 80 ng/ml), é de 500 UI a 800 UI/dia podendo haver um aumento ou diminuição dependendo da etnia do indivíduo. E que doses suplementares podem chegar até 3000 UI/dia, sem risco aparente de qualquer tipo de reação adversa associada (BRUM 2014 ; SUMMERDAY 2011).

Esses valores indicam que se têm constatado que o uso da vitamina D em doses superiores aos estabelecidos por órgãos nacionais, são de fato seguros e que apenas com esses, pode-se observar o potencial imunomodulador da mesma, e a manutenção efetiva das reservas corporais.

Embora primariamente relacionados à exposição solar, essas quantidades podem ser adquiridas, também, por fontes alimentares, no entanto essa reflete aproximadamente 10% da recomendação diária (SUMMERDAY 2011).

Essa discrepância entre as fontes alimentares e a exposição solar dá-se, principalmente, à efetividade da absorção pela pele e ao fato de que são poucos os alimentos ricos nesse nutriente, dentre esses, destacam-se principalmente: óleos de peixes, cogumelos e outros alimentos que tenham sido expostos a radiação UVB. Esse fato associado a evidente deficiência da vitamina na população global, incentivou a iniciativa de suplementar o nutriente em inúmeros alimentos como: queijos, leites, sucos e cereais industrializados (SUMMERDAY 2011).

Com relação às doses de vitamina D estabelecidas para que se tenha um fator protetor e preventivo da EM, foi avaliado que a manutenção dessas reservas em até 75 ng/ml pode reduzir o risco da doença em até 41% (ASCHERIO 2010).

Dessa forma, o profissional nutricionista, pode atuar de forma ativa na prevenção da doença, através de recomendações dietéticas voltadas para o melhor aproveitamento desse composto na manutenção das reservas do paciente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Frente aos dados levantados têm-se o indicativo de que os níveis séricos adequados de vitamina D constituem um fator relevante na prevenção de síndromes autoimunes, como no caso da EM.

Contudo, observa-se que, a utilização dessa vitamina na intervenção clínica ainda se mostra ineficaz de um ponto de vista a regredir os quadros recorrentes da doença.

Ainda que, seja corroborada por diversos pesquisadores a presença da regulação da resposta imune por parte desse composto, é necessário que haja o incentivo para futuras linhas de pesquisas voltadas em explorar esse aspecto e elucidar de forma mais inequívoca o mecanismo por trás desse fator.

O profissional nutricionista, nesse âmbito, deve levar em consideração esse aspecto no momento de sua prática dietética e associar alimentos fontes de vitamina D a fim de agregar maior complexidade e propriedades à dieta.

Além disso, a promoção do processo de educação alimentar e nutricional com o paciente acerca do potencial desse composto é pertinente, levando em consideração aquilo que se tem estabelecido acerca do tema.

Por fim, a vitamina D mostra-se como um composto complexo com um amplo espectro de atuação no organismo humano, e sua relação com a antecipação do desencadeamento de processos patogênicos, sobretudo de cunho inflamatórios e imunológicos, tem um potencial terapêutico extremamente importante e que deve ser explorado com maior afinco.

5. REFERÊNCIAS..

ALHARBI, F.M. Update in vitamin D and multiple sclerosis. **Neurosciences**; Saudi Arabia, vol. 20 n. 4, p. 329 – 335, Abr., 2015.

ASCHERIO, A; MUNGER, K.L; SIMON, C. Vitamin D and multiple sclerosis. **Lancet Neurology**, Boston, vol. 9, p. 599 – 612, jun., 2010.

BRUM, G.D, et al. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: Consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, vol. 72 n. 2, p 152 – 156, Fev., 2014.

CAYIR. A, et al. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research Brazil**, vol. 47 n. 4, p. 349 – 354, Abr., 2014.

DESEILLIGNY, C.P; SOUBERBIELLE, J.C; Vitamin D and multiple sclerosis: an update. **Université Pierre et Marie Curie**, Paris, Mar., 2017.

HARANDI, A; et al. Vitamin D and multiple sclerosis. **Iran Journal Neurology**, Iran vol. 13 n. 1, p.1-6, nov., 2013.

KAMPMAN M.T, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. **Multiple Sclerosis journal**, vol.18, p. 1144-1151, ago., 2012.

KIMBALL S, et al. Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis. **Journal of Clin Endocrinol Metab**; vol. 96, p. 2826-2834, jun., 2011.

MAHON B.D, et al. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. **Journal of Neuroimmunology**; vol 13 n. 4, p. 128-132, out., 2003.

MOSAYEBI, G; et al. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. **Immunol Invest**; vol. 40, p. 627-639, Out., 2011.

NIINO, M; MIYAZAKI, Y. Genetic polymorphisms related to vitamin D and the therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** New york vol. 93, p. 319-325, Jan., 2015.

SMOLDERS J, et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. **PLoS One**; vol. 5 n. 12, e15235, Dez., 2010.

STEIN M.S, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**; vol. 77 p. 1611-1618, out., 2011.

SUMMERDAY, N.M; et al. Vitamin D and Multiple Sclerosis: Review of a Possible Association. **Journal of Pharmacy Practice**, New York, vol. 25 n. 1, p. 75-84, out., 2011.

WINGERCHUK, D.M; et al. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, USA, vol. 76, p.1294-1296, Jan., 2005.