

**Autores:**

**Vitor Taveira Takahashi, Acadêmico de Medicina pelo Centro  
Universitário de Brasília (UniCEUB); Endereço: 707/907 - Campus  
Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF**

**E-mail: vitorttakahashi@gmail.com**

**- Samantha Hosokawa Dias de Novoa Rocha, Médica formada pela  
Universidade Federal do Pará (UFPA), Residência médica em Medicina de  
Família e comunidade pela Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, e  
professora do curso de medicina do Centro Universitário de Brasília  
(UniCEUB).**

**Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília -  
DF**

**E-mail: samanta.rocha@ceub.edu.br**

**- João Vitor Romeu Bello Taveira, Acadêmico de Medicina pelo Centro  
Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UniCEPLAC)**

**Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Sce St. Leste  
Industrial - Gama, Brasília - DF**

**E-mail: joaovitorbello3k@gmail.com**

**- Hugo Cardoso Pena, Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário  
de Brasília (UniCEUB);**

**Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília -  
DF**

**E-mail: hugo\_pena1@hotmail.com**

**TRATAMENTO COMPLEMENTAR DA ESCLEROSE MÚLTIPLA  
COM VITAMINA D  
COMPLEMENTARY TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH  
VITAMIN D**

**RESUMO**

A vitamina D é sintetizada de forma endógena em tecidos cutâneos através da exposição à radiação UVB e através da alimentação. Após passar por processos metabólicos é transformada em última etapa, em um hormônio sarco-esteróide, o calcitriol. Esse hormônio depende da ligação de receptores VDR, tanto no núcleo quanto na membrana da célula, para desempenhar suas funções. Recentemente estão sendo estudadas ações extra ósseo minerais da vitamina D, como seu papel na autoimunidade. De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associada a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. Epidemiologicamente parece existir uma relação entre a deficiência de vitamina D e um aumento de risco de desenvolver doenças imunomediadas, como a esclerose múltipla. O artigo faz uma revisão da fisiologia e do papel imunomodulador da vitamina D, enfatizando sua participação na etiopatogênese e no tratamento da esclerose múltipla.

**Palavras-chave:** “Vitamina D”, “sistema imune”, “esclerose múltipla”, “hipovitaminose D”, “VDR”, “calcitriol”.

### **ABSTRACT**

Vitamin D is synthesized endogenously in skin tissues through exposure to UVB radiation and through food. After undergoing metabolic processes it is ultimately transformed into a sarco-steroid hormone, calcitriol. This hormone depends on the binding of VDR receptors, both in the nucleus and in the cell membrane, to perform its functions. Recently, extra bone mineral actions of vitamin D, such as its role in autoimmunity, are being studied. Overall, the effect of vitamin D on the immune system translates into an increase in innate immunity associated with a multifaceted regulation of acquired immunity. Epidemiologically there appears to be a relationship between vitamin D deficiency and an increased risk of developing immune-mediated diseases such as multiple sclerosis. This article reviews the physiology and immunomodulatory role of vitamin D, emphasizing its role in the etiopathogenesis and treatment of multiple sclerosis.

**Keywords:** “Vitamin D”, “immune system”, “multiple sclerosis”, “hypovitaminosis D”, “VDR”, “calcitriol”.

### **Introdução**

A esclerose múltipla é uma doença imunomediada, inflamatória, crônica e progressiva, que afeta o sistema nervoso central. Apresenta grande incidência e prevalência mundialmente e sua etiopatogenicidade ainda não é totalmente conhecida. Como a patologia gera grandes impactos na morbidade e socioeconômicos, por atingir o adulto jovem, é necessário melhores entendimentos acerca da patologia e principalmente sobre o tratamento. (11, 13) Ao identificar em alguns tecidos e órgãos que não tem funcionamento relacionado à homeostase óssea-mineral, como no sistema nervoso central, a presença do receptor para vitamina D (VDR), diversos estudos recentes estão buscando entender outras ações fisiológicas da vitamina D. (5, 18) Em virtude da biossíntese desse hormônio estar sujeita à interferência de diversos fatores, ainda não há valores de referência bem estabelecidos para suas dosagens, nem como marcadores que consigam definir, com precisão, suas necessidades biológicas nos vários estágios da vida. (9, 13, 18) Dessa forma, a hipovitaminose D tomou

grandes proporções epidemiológicas trazendo consequências deletérias para o organismo. Da mesma forma que atualmente está sendo amplamente estudado o potencial benefício da vitamina D no tratamento da esclerose múltipla, verificando se sua suplementação reduz formas graves da doença e mortalidade nestes pacientes, sendo de grande interesse da saúde pública. (1, 6)

## **2. OBJETIVOS**

### **Principal:**

Entender a relação entre vitamina D e a esclerose múltipla (EM)

### **Secundários:**

1. Compreender a relação entre o uso da vitamina D e a redução da suscetibilidade para EM
2. Descrever a relação entre a suplementação com vitamina D e a redução da mortalidade de pacientes com esclerose múltipla
3. Identificar a relação entre a suplementação com vitamina D e a redução da evolução para formas graves de esclerose múltipla

## **METODOLOGIA**

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática de estudos científicos em meio eletrônico a partir da base de dados PUBMED, através do endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Esta base de dados foi escolhida em virtude do seu reconhecimento no contexto científico e por ser mantenedora de um grande acervo para pesquisa. No site PUBMED foi utilizada a ferramenta de pesquisa avançada para a realização da busca. A estratégia de busca se utilizou das palavras chaves: “vitamina D AND sistema imune”, “esclerose múltipla AND hipovitaminose D”, “vitamina D AND esclerose múltipla”, “vitamina D AND VDR”. Foram critérios de inclusão: Artigos publicados na língua portuguesa e inglesa; Estudos realizados com seres humanos e animais; Artigos com disponibilidade de acesso online e gratuito a todo o texto; Publicações realizadas nos últimos 23 anos; Estudos evidenciando a utilização da vitamina D como suplementação e/ou terapia medicamentosa; Estudos demonstrando os aspectos atuais acerca do uso da Vitamina D e seu papel na terapia de algumas doenças. Foram considerados critérios de exclusão: Estudos publicados em algum outro idioma que não os utilizados como critério de inclusão; Publicações realizadas há mais de 24 anos; Estudos sem acesso online ao texto completo;

Estudos que requerem acesso pago; Estudos abordando hipovitaminoses, que não a hipovitaminose D.

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Metabolismo da vitamina D

A vitamina D apresenta duas formas: colecalciferol (D3) e ergocalciferol (D2). O colecalciferol *exógeno* é obtido através de fontes animais, principalmente peixes gordurosos de água fria e profunda, como o salmão e o atum; Já o ergocalciferol é obtido de fontes vegetais, em especial fungos. Cerca de 80% a 90% da Vitamina D advém da síntese endógena do organismo, os outros 10% a 20% são provenientes desses alimentos. (1)

Vitamina D endógena:

O processo de síntese endógeno se dá na camada mais profunda da epiderme, quando no contato de Raios Ultravioleta B (UVB) com a substância 7-deidrocolesterol (7-DHC), também chamada de pró-vitamina D3. (18)

Após absorver os raios UVB, o 7-DHC sofre uma quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclopentanoperidrofenantreno. Esse anel é semelhante molecularmente aos hormônios esteróides aldosterona, estradiol e cortisol, porém como há a quebra no sítio citado, é considerada um sarcosteroide. Decorrente desse processo é gerada a pré-vitamina D3, que é termoinstável e sofre uma reação de isomerização através do calor, assumindo conformação da vitamina D3. O colecalciferol para entrar na circulação sanguínea e se dirigir ao fígado, se liga à proteína de ligação da vitamina D (VDBP) e à albumina, porém está em menor afinidade (15%). (16)

Em episódios quando a exposição solar é maior que o necessário, para que não ocorra uma intoxicação com o colecalciferol, a pré-vitamina D3 também resulta em 2 produtos inertes: o lumisterol e taquisterol, através da isomerização pela radiação solar. (18)

Vitamina D exógena:

A vitamina D na forma não hidroxilada (colecalciferol e ergocalciferol), de origem da dieta é lipossolúvel, sendo necessário a formação de micelas resultantes da conjugação com os sais biliares, para ser absorvida pelo epitélio intestinal. Já as formas hidroxiladas (calcidiol e calcitriol), são mais polares e dependem menos da micelização para que possam ser

absorvidas. O colecalciferol não tem sua biodisponibilidade alterada quando é administrada junto de lípidos e nem pela idade do indivíduo. (16)

A vitamina D (D3 e D2) após ser absorvida no intestino, é libertada no sistema linfático através da incorporação aos quilomícrons. Desse modo, são transportados até à circulação sanguínea, onde sofrem metabolização pela lipoproteína lipase e o quilomícron remanescente transporta a vitamina D até ao fígado. (16)

Metabolização no fígado:

Todas as formas de obtenção da vitamina D, chegam ao fígado pela circulação sanguínea e sofrem hidroxilação pela enzima do citocromo P450, a CYP2R1. Essa primeira hidroxilação se desenvolve no sistema microsomal hepático, o mesmo que ocorre com os esteróides e com diversas drogas. As transcalfiferinas (alfa-globulinas hepáticas) se unem aos produtos desta hidroxilação inicial, gerando a molécula biologicamente ativa, 25-hidroxivitamina D (calcidiol). (3)

O calcidiol ligado à proteína de ligação da vitamina D chega à vários tecidos que contém a alfa-1-hidroxilase (enzima codificada pelo gene CYP27B1), que promove a quebra do carbono 1, formando a 1- $\alpha$ ,25-diidroxi-vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub> D ou calcitriol], que é a molécula metabolicamente ativa. (8) O calcitriol por sua vez, também pode se ligar à VDBP para alcançar ainda outros tecidos onde irá ter, entre outras, a função mais conhecida que é a regulação do metabolismo do cálcio e do fosfato. (16)

Grande parte do calcitriol essencial para o metabolismo sistêmico é sintetizado nas células dos túbulos renais proximais, onde a CYP27B1 é expressada. Porém, está sendo elucidado que esse gene é expresso também em outras células como as: da mama, da próstata, do cólon, células beta-pancreáticas, placentárias, do sistema imune, paratireoides, cerebrais, células endoteliais e queratinócitos. O calcitriol é um hormônio muito potente, porém com tempo de meia-vida muito curto e circula no plasma em concentrações cerca de mil vezes inferiores ao seu precursor, o calcidiol. (8, 16)

A inativação do calcidiol e do calcitriol é catalisado pela 24-hidroxilase (CYP24A1), uma enzima mitocondrial, também constituinte do citocromo P450. A expressão do gene CYP24A1 é regulada pelo calcitriol e pelo PTH, os quais podem agir sinergicamente. (8)

Ainda no sistema de inativação do calcitriol, resultam certas moléculas que mantêm atividade metabólica, atuando na regulação da CYP24A1 e na inibição da proliferação

celular. Essa ação enzimática é ativada quando as concentrações do FGF23 e do calcitriol se encontram em excesso. Entre essas moléculas a  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  merece maior relevância, em razão de ser manter atividade metabólica e ser fundamental à integridade da estrutura óssea e ao processo de reparo de fraturas. (8, 16)

O tempo de semi-vida dos precursores do calcidiol variam de 10 a 24 dias, enquanto que o tempo de semi-vida do calcitriol é aproximadamente 4 horas. O calcitriol sofre recirculação entero-hepática, e é excretado por via biliar, fecal e renal. Quanto ao colecalciferol, a sua excreção também é biliar e pelas fezes, sendo que a sua clearance é elevada em indivíduos transplantados renais (2,5 L/dia), com uma semivida na ordem dos 50 dias. (16)

### 3.2 Fatores que implicam na captação, produção e ativação da vitamina D:

A incidência solar sofre atenuação em locais de maior latitude devido à uma maior espessura atmosférica, e durante o inverno em razão da posição inclinada do globo. Fora isso, a radiação UVB sofre absorção pelo ozônio e sofre atenuação por dispersão atmosférica; sendo assim, a razão UVB/UVA é maior entre as 10 e as 15 horas da tarde, otimizando o tempo para a produção de vitamina D3. (18)

Uma variável inerente ao corpo humano, é a quantidade de melanócitos presentes, células essas que competem com a 7-DHC pelos fótons UVB. Portanto as pessoas brancas sintetizam maiores quantidade da vitamina D3. É válido ressaltar que o protetor solar fator 15, por exemplo, absorve cerca de 99% da radiação UVB, de modo que a produção de colecalciferol na pele cai na mesma proporção. (18)

No decorrer do envelhecimento fisiológico, o indivíduo diminui suas atividades ao ar livre, usa roupas mais compridas e sofre redução de sua massa corporal, tal modo que diminui a sua capacidade da epiderme em sintetizar e armazenar a pró-vitamina D3. (18)

A enzima alfa-1-OH de origem renal, também é encontrada nos ossos e na placenta, e sofre ativação de modo direto pelo PTH de acordo com a queda do fosfato sérico, ou indiretamente devido à redução dos íons de cálcio no plasma. Além disso o AMP cíclico nefrogênico, estrógenos, prolactina, e o hormônio de crescimento (GH) também estão relacionados com a ativação desta enzima. (3)

Fatores de risco para hipovitaminose D



### 3.3 Níveis de Vitamina D:

As doses diárias de vitamina D que são recomendadas atualmente seguem as guidelines publicadas em 2010, pela FNB (Institute of Medicine's Food and Nutrition Board), que partem do pressuposto de que a exposição à radiação solar é deficiente. Em crianças menores de 6 meses é recomendado 200 UI/dia (5 µg), 400 UI/dia (10 µg) para os que se encontram entre 6 meses e um ano, 600 UI/dia (15 µg) a partir de um ano até aos 70 anos de maneira que haja preservação da remodelação óssea contínua e uma satisfatória homeostase do cálcio. A partir dos 70 anos recomenda-se aumentar para 800 UI/dia (20 µg) de acordo com a diminuição da síntese de vitamina D com o decorrer da idade. (13, 14, 18)

Os valores de referência acerca da vitamina D estão entre 75 e 110 nmol/L (30-44 ng/mL) e o nível sérico máximo seguro é cerca de 250 nmol/L (100 ng/mL). Informações adquiridas em alguns estudos concordaram em determinar que, em indivíduos com níveis séricos adequados de vitamina D, as doses diárias de 500 a 800 UI presumem ser eficazes na manutenção dos níveis de vitamina D no seu intervalo ótimo, acertado à idade da pessoa. É estimado que uma dose de 1000 UI possa aumentar o nível sérico em 25 nmol/L. (13,18)

A carência de vitamina D observada em doentes com EM relaciona-se à junção de uma baixa ingestão diária e à redução de sua produção ao nível da derme, podendo ser devido à baixa incidência de radiação solar ou certa incapacidade na sua síntese. Quando os níveis de vitamina D séricos se encontram abaixo dos 50 a 62 nmol/L, pode se afirmar que está presente a deficiência de vitamina D. (14,18, 20)

## Métodos de análise quantitativas da vitamina D:

| Métodos de análise quantitativas da vitamina D |   |   |
|--|---|---|
| Método   | Vantagens   | Desvantagens  |
| Imunoensaios                                   |   |   |
| CPBA   | Volume de amostra pequena<br>Baixo custo  | Utilização de radioisótopos<br>Um metabólito por vez  |
| RIA  | Volume de amostra pequena<br>Baixo custo<br>Rápido e preciso                          | Utilização de radioisótopos<br>Um metabólito por vez  |
| Métodos Cromatográficos                        |   |   |
| HPLC UV  | Estável<br>Elevada precisão e exatidão<br>Reprodutível                                | Volume de amostra grande<br>Preparação cromatográfica da amostra<br>Aparelho de elevado custo |
| LC MS/MS                                       | Sensível e reprodutível<br>Elevada especificidade<br>Vários metabólitos em simultâneo | Requer analista experiente  |

### 3.4 Vitamina D no sistema imune

As atividades imunorreguladoras da Vitamina D estão sendo mais estudadas, ao modo que se observa a ativação ectópica dessa vitamina em células que não estão relacionadas à fisiologia óssea, como em todas as células do sistema imune que evidenciam ainda presença de VDR. Apresentou-se em estudos epidemiológicos que a deficiência de vitamina D pode estar relacionada ao risco elevado de neoplasia de cólon e próstata, doença cardiovascular e infecções. (5, 13)

O calcitriol ativa a resposta inata ao elevar a diferenciação de macrófagos e fagócitos e também aumentando a produção de peptídeos antimicrobianos. O calcitriol reduz a expressão de moléculas co-estimuladoras, coíbe a secreção da IL-12 e estimula a produção de IL-10, assim impede a maturação de células mielóides dendríticas, sendo esse hormônio um importante regulador da resposta imune adaptativa. Além disso, ele atua diretamente nos linfócitos T, ao restringir a secreção de IFN- $\gamma$  pela célula T-helper 1 (Th1) e estimulando células Th2 na produção de IL-4, IL-5 e IL-10. (5)

A vitamina D possui diversas funções, dentre as principais podemos citar: ativação e regulação da diferenciação de linfócitos CD4, aumentando a quantidade de células T reguladores (Treg), bloqueio em vitro da diferenciação de monócitos em células dendríticas, diminuindo a formação das citocinas interferon-g, IL-2 e TNF- $\alpha$ , a partir de estímulos da função células T NK e células Th1 in vivo e in vitro. (5, 17)

A modificação na sinalização da resposta imune serve como um forte indício de que a vitamina D tem potencial para ajudar na prevenção da EM, posto que sua etiopatogenia está relacionada essencialmente na cascata inflamatória coordenada pelos linfócitos Th1. (17)

O calcitriol se relaciona com o sistema imune ao impedir a multiplicação dos linfócitos T e das IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 e TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , citocinas pró-inflamatórias responsáveis na fisiopatologia de distúrbios auto-imunes. Esse hormônio consegue desviar o balanço imunitário mediado pelos linfócitos Th1 e Th17 (pró-inflamatórios) para uma atividade imune controlada por células Th2 (anti-inflamatórias), assim diminui a secreção de citocinas inflamatórias e estimula a secreção de citocinas anti-inflamatórias. O calcitriol se liga ao VDR através do VDRE (parte do gene celular) que codifica o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) suprimindo a sua transcrição. (17)

A vitamina D consegue interagir em várias fases da cascata inflamatória que provoca o processo de desmielinização. A vitamina D possibilita ainda inter-relacionar-se na diferenciação e função das células apresentadoras de antígenos, nomeadamente células dendríticas e macrófagos, reduzindo a ativação de linfócitos T autorreativos coibindo a proliferação e diferenciação de células B e T. (17)

Ações imunológicas da vitamina D:

| AÇÕES IMUNES DA VITAMINA D                       |  |
|--|--|
| População celular alvo                           | Efeito mediado pelo calcitriol   |
| CAA (monócitos, macrófagos, células dendríticas) | Efeito inibitório das moléculas de expressão MCH classe II<br>Efeito inibitório da expressão das moléculas coestimulantes (CD40, CD80 e CD86) e outras proteínas indutoras de maturação (CD1a, CD83)<br>Aumento da capacidade quimiotática e fagocítica de monócitos e de citotoxicidade contra células tumorais e bactérias<br>Inibição da maturação de células dendríticas<br>Indução de células dendríticas tolerogênicas capazes de induzir célula Treg<br>Inibição da liberação de IL 12<br>Inibição de citocinas pró inflamatórias IL 1 e TNF por monócitos e macrófagos |
| Linfócitos T                                     | Inibição da proliferação de linfócitos T, secreção de citocina e progressão do ciclo celular de G1a para G1b<br>Aumento da produção de IL 4, IL 5, IL 10,<br>Inibição da ativação de linfócitos T antígeno-específicos<br>Inibição da expressão de FasL por linfócitos T ativados  |
| Células B  | Expressão do VDR<br>Supressão da secreção de IgE   |
| Linfócitos NK                                    | Inibição INF gama  |

### 3.5 Hipovitaminose D, predisposição genética e o aumento de suscetibilidade para EM

Identificou-se em alguns estudos que há um maior risco para o desenvolvimento da EM em pessoas com variação dos haplótipos das células apresentadoras de antígenos (MHC), mais especificamente o HLA-DRB1\*1501. Esta alteração foi identificada como sendo comum em indivíduos advindos do norte europeu, onde a presença dessa patologia é elevada. (2, 17)

Na localização proximal do gene codificante do haplótipo HLA-DRB1\*1501 está acoplado um VDRE que agrupado a um VDR, interage com a vitamina D que por sua vez aumenta a expressão deste haplótipo. Logo, níveis reduzidos de vitamina D resultam em uma baixa expressão do HLA-DRB1\*1501, como resultado ocorre uma redução na apresentação de auto-antígenos aos linfócitos T no seu processo de diferenciação do timo. Como ocorre uma diminuição na identificação dos linfócitos T autorreativos nos tecidos linfóides primários, gera-se um aumento na susceptibilidade do indivíduo à doenças auto-imunes. (17)

A enzima responsável pela ativação da vitamina D, alfa-1-hidroxilase, tem o gene CYP27B1 como seu codificante, e mudanças nesse gene geram uma carência funcional e a falta da ativação dessa enzima. Já foi verificado em portadores de EM com problemas ósseos, mutações nesse gene. Outras alterações genéticas também já foram evidenciadas em pacientes com EM, porém apresentando baixa importância no que se refere a um risco global. (17)

### 3.6 Esclerose Múltipla

#### Epidemiologia:

A EM é uma doença imunomediada, mais comum em mulheres jovens, entre 20 e 40 anos e que apresenta uma grande variação de incidência e prevalência no mundo. A América do Sul é considerada uma região de baixa prevalência (menor que 5 casos por 100.000 habitantes).

Segundo o relatório da Federação Internacional de Esclerose Múltipla para a Organização Mundial de Saúde, realizado em 2008, ocorre maior incidência da doença em países da Europa e América do Norte. Esses resultados concordam com as primeiras pesquisas sobre a epidemiologia da EM, que relacionaram uma maior prevalência a uma maior latitude. Ao analisar os dados referentes à epidemiologia das regiões brasileiras, ocorre uma corroboração dessa conclusão, ao passo que há uma maior incidência da EM nas regiões Sul e Sudeste. (11)

A região Nordeste apresenta prevalência de 10 casos por 100.000 habitantes. Na região Sudeste essa prevalência aumenta para 12 a 18 por 100.000 habitantes. Na região centro-oeste varia desde 4,41 para 100.000 habitantes e até 19 para 100.000 habitantes. A região Sul exibe a maior prevalência do país, variando entre 14 a 20, para 100.000 habitantes. (11)

#### Fatores de risco:

Exposição à luz solar: Em locais de baixa exposição solar há maior incidência de EM, o que poderia estar relacionado a baixa produção de vitamina D interferindo com a atividade imunológica. (11)

Exposição a fatores estressores: Mostrou-se que pacientes expostos a fatores estressores tais como: conflitos, perdas, doenças, entre outros, apresentaram uma evolução mais rápida da doença; sendo, portanto, considerada como possível fator de risco. (11)

Agentes infecciosos: Entre os agentes infecciosos mais estudados com influência na EM está o vírus Epstein-Barr (EBV). Outros agentes infecciosos têm sido relacionados, dentre eles estão a Clamydia e alguns outros vírus, tais como: da Poliomielite, Adenovírus, do distemper canino, da varicela zoster e Papovavírus. Apesar destas hipóteses, não foi estabelecida relação causal entre nenhum agente infeccioso e doença. (11)

Gestação: Estudos apontam que o risco de recidiva nos primeiros seis meses do puerpério é três vezes maior que na gestação. (11)

Tabagismo: A incidência de EM nas mulheres tabagistas (acima de 15 cigarros/ dia) é 1,8 maior que em mulheres não fumantes. Além disso, sabe-se que as mulheres tabagistas portadoras de EM têm maior risco de progredir da forma remitente-recorrente para a forma secundariamente progressiva. (11)

Genética: Na literatura, uma inflamação sistêmica e episódica foi relatada como um intrigante fator de risco para a EM. Trata-se do R92Q, um gene variante da TNFRSF1A(24) detectado previamente em um subgrupo de pacientes com EM. (3, 11)

## Fisiopatologia

O processo etiopatogênico da EM não está totalmente elucidado. Sabe-se que é uma doença imunomediada, gerada pela interação entre predisposição genética e fatores ambientais, na qual há um processo auto imune contra antígenos lipídicos e protéicos presentes na mielina do SNC. Os linfócitos T auxiliares, cujo apresentam fenótipo pró-inflamatório (Th1 e Th17) são os responsáveis pelas lesões, e por outro lado são inibidas e protegidas pelos fenótipos anti-inflamatórios (Th2) e T reguladoras (Treg). (11)

Além dos linfócitos T, outras células também são responsáveis por esse processo autoimune, como: macrófagos e micróglia que expressam moléculas de MHC classe II e coestimuladoras, linfócitos T citotóxicos, e linfócitos B produtores de anticorpos antimielina, indutores de desmielinização por ativação do complemento. (11)

Os mecanismos fisiopatológicos da EM são divididos nas seguintes etapas: Ativação periférica dos LT; Quimioatração, ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e passagem de LT autorreativos; Reativação dos LT, desmielinização e dano axonal; Remielinização. (11)

As quimiocinas contribuem para a migração de linfócitos T e monócitos através da BHE por meio de dois mecanismos: afinidade química e ativação da união de integrinas linfocitárias a receptores específicos de células endoteliais. Foram reconhecidas quimiocinas que agem neste processo assim como seus respectivos receptores e foram identificados nos linfócitos, macrófagos e células da microglia em lesões desmielinizantes ativas. Estudos recentes demonstram que este grupo de quimiocinas são preferencialmente quimioatrativos para linfócitos Th1. (11)

Uma representação simplificada descreve uma tríplice ação dos linfócitos Th1, Th17 e Th2. As células Th1, Th17 e seus produtos pró-inflamatórios (IL-2, TNF, IFN- $\gamma$ , TGF $\beta$ , IL-12, IL-16, IL-17, IL-22, IL-23 e IL-27) podem começar e manter a lesão tecidual observado na EM. De outra forma, as células Th2 e Treg que secretam citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e TGF $\beta$  estão relacionadas com uma inibição e/ou ajuste da resposta imune. (11, 14)

#### Tratamento clássico:

Não existe cura para a EM, contudo existem várias opções de tratamento que vem evoluindo nos últimos anos, existem dois tipos sendo classificados em tradicionais - glicocorticóides (ex.: metilprednisolona) - ou com imunomoduladores que são os interferons, estatinas, fingolimode, ciclofosfamida, azatioprina, mitoxantrona, ciclosporina. (1)

O tratamento visa diminuir a duração e a intensidade dos sintomas tanto na primeira manifestação da doença como nos surtos, dessa maneira diminuindo as chances de sequelas permanentes. (11)

Os corticóides atuam na apoptose dos linfócitos T por meio da ativação do receptor de glicocorticoide, provocam a quebra da membrana mitocondrial. e ainda diminuem a migração de células inflamatórias para dentro do SNC, ajustando a permeabilidade da BHE. (11)

Projetada para retirar partículas de elevado peso molecular, a plasmaférese também pode vir a ser aplicada sendo considerada uma opção terapêutica quando o uso de corticosteróides em altas doses não funcionam em pacientes com doenças desmielinizantes agudas. Utilizadas no tratamento de EM, as imunoglobulinas humanas intravenosas, anticorpos inibitórios, apresentam uma taxa anual de redução de surtos. (1)

Sem interferir na produção e destruição de linfócitos, os imunomoduladores são drogas que modificam a resposta imunológica. Os interferons são utilizados em vários tratamentos como em hepatites e cânceres. Este mecanismo se relaciona com a diminuição da resposta inflamatória do tipo Th1, a qual está aumentada em pacientes com EM. (11)

Um dos imunomoduladores disponíveis, o acetato de glatirâmer, tem o mecanismo principal de interferir na formação do complexo trimolecular (MHCII, TCR, antígenos específicos), com isso a resposta fenotípica linfocitária é modificada. Ademais, o acetato permite a resposta por Th2 o qual proporciona a regulação inflamatória pelo bloqueio da apresentação de antígenos no nível HLA, no complexo trimolecular e por fatores neurotróficos que regulam a resposta imune. (11)

Os anticorpos monoclonais (AcMs) como terapêutica na EM são direcionados a moléculas do sistema imune, essas terapias emergentes têm potente efeito imunomodulatório direto e indireto. O Natalizumabe (NTZ), AcM do tipo humanizado, é o único aprovado para o tratamento da EMSR. (11)

Existem ainda tratamentos complementares como a fisioterapia e a terapia ocupacional, que visam reduzir as limitações individuais e aumentam a capacidade funcional e habilidades motoras dos pacientes, permitindo assim, uma reabilitação e melhora da qualidade de vida. (5)

#### Tratamento com a Vitamina D:

A vitamina D3 é absorvida no intestino em cerca de 80%, demonstrando uma elevada biodisponibilidade. O pico máximo de concentração do calcidiol (pré-hormônio produzido no fígado através da hidroxilação da vitamina D3) é atingido por volta do 5º dia. Quando a administração oral é feita diretamente com o calcitriol, o mesmo apresenta uma biodisponibilidade de 70,6% (16)

A concentração do calcidiol se mantém sustentada por mais tempo através de uma suplementação de colecalciferol quando comparada com ergocalciferol. Isso acontece devido o ergocalciferol possuir baixa afinidade para a VDBP, acarretando em um maior clearance, apresentando um tempo de semivida mais curto (10 – 12 dias). Contrariamente, o colecalciferol apresenta elevada ligação à VDBP, tendo um tempo de semi-vida mais longo (20 – 24 dias). (16)

Recentemente se deu início uma investigação mais detalhada acerca dos efeitos imunomoduladores da vitamina D, assim como seu possível uso no tratamento da EM. Diversos estudos demonstraram que um maior aporte de vitamina D resultou além da prevenção, uma colaboração para uma melhora dos sintomas e recorrência de episódios agudos. (1)

A coleção dos resultados dos estudos (15,17,18) possibilitou o entendimento de que só ao ultrapassar valores de 100 nmol/L, é atingido a diminuição da proliferação de células T e aumento de IL-10 e TGF- $\beta$ , transformando esse valor na finalidade dos níveis séricos para indivíduos com EM. Foi evidenciado em estudos epidemiológicos que mulheres usuárias de suplementação com altas doses de vitamina D tiveram uma redução de 40% no risco de desenvolver EM ao se comparar com mulheres que não realizavam suplementação e tinham ingestão diária de vitamina D inferior a 400 UI. (13)

Os indivíduos com EM apresentam diferentes cursos e padrões de doença: surto-remissão, secundária-progressiva, primária-progressiva, progressiva em surtos. Assim, a progressão da EM é muito variável entre os doentes, sendo comumente avaliada através da escala EDSS.

Na Finlândia, foi realizado um estudo clínico utilizando 66 pacientes com EM remitente recorrente, separando-os em dois grupos, um de 34 doentes que utilizaram 20.000 UI/semana de colecalciferol associado ao betainterferona 1B, e o outro grupo fez uso unicamente do imunomodulador. A fim de estudar as diferenças entre os resultados terapêuticos obtidos, se atentaram primeiramente à segurança do tratamento, tolerância dos pacientes e a quantidade de lesões captantes de gadolínio à ressonância magnética. Análises secundárias abordavam critérios clínicos - quantidade anual de surtos e mudanças no EDSS, fora alguns parâmetros de imagem. Concluindo esse estudo, não identificaram mudanças entre os critérios clínicos abordados entre ambos os grupos após um ano. Porém, ocorreu uma diminuição significativa das lesões captantes de gadolínio no grupo usuário de colecalciferol associado ao imunomodulador. (2)

Um estudo da fase 2 executado no Irã comparou 25 portadores de esclerose múltipla do tipo remitente-recorrente (EMRR). Um dos grupos recebeu suplementação da vitamina D em sua forma ativa (calcitriol) na dose de 0,25 ug/dia, à medida que o outro grupo recebeu placebo. (15) Todos os pacientes faziam uso de imunomoduladores. Não se observou, após um ano de seguimento, diferenças no EDSS de ambos os grupos. No entanto, o estudo tinha

como um dos critérios de exclusão, indivíduos com índices menores que 40 ng/mL de vitamina D3. (19)

Uma meta-análise dos trabalhos mencionados anteriormente, não mostrou distinção entre os grupos no que se relaciona à quantidade de surtos. As novas lesões juntamente com as lesões captantes de gadolínio, foram relacionadas às concentrações de colecalciferol obtidas em outros dois estudos, e obtiveram resultados discrepantes. Porém, os estudos utilizaram doses diferentes de suplementação, assim como formas moleculares distintas. (15, 19)

Efeitos colaterais:

O quadro clínico de intoxicação por vitamina D pode apresentar sinais e sintomas diversos: náusea e vômito, anorexia, dor abdominal, obstipação; polidipsia, poliúria, desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinose, diabetes insipidus nefrogênico, nefrite intersticial crônica, insuficiência renal aguda e crônica; hipotonia, parestesias, confusão mental, crise convulsiva, apatia, coma; arritmia, bradicardia, hipertensão, cardiomiopatia; fraqueza muscular, calcificação, osteoporose; calcificação conjuntival. Hipercalcemia é o mais importante efeito colateral e quando observado laboratorialmente sugere intoxicação. Durante o uso de vitamina D, além do cálcio sérico, o cálcio urinário pode ser dosado periodicamente. A concentração sérica de paratormônio (PTH) também deve ser verificada e não deve ultrapassar os valores inferiores de referência da normalidade, o que indicaria supressão, uma condição não recomendável. (6)

Perfil de segurança:

É de suma importância salientar que as quatro formas moleculares da vitamina D (ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol e calcitriol) são substrato da CYP3A4. Lembrando que essa enzima é responsável por metabolizar inúmeros medicamentos. Logo, a chance de uma iatrogenia medicamentosa é alta, principalmente quando a suplementação é realizada com o calcitriol, que além de ser um substrato, é um indutor dessa enzima. As configurações não hidroxiladas da vitamina D e o calcidiol inibem a glicoproteína P, elevando a possibilidade de interação entre as moléculas citadas e os medicamentos que são substratos desse transportador de efluxo. Um estudo realizado em ratos, verificou que após a suplementação oral de calcitriol, a farmacocinética da buspirona foi modificada através da modulação da CYP3A4 intestinal. (12)

Um estudo realizado no Canadá, separou um grupo de 25 pacientes portadores de Esclerose múltipla, que usou doses progressivas até atingir 40.000 UI/dia de vitamina D3, ao mesmo tempo que outro grupo usou 4.000 UI/dia. Todos os pacientes realizavam uso simultâneo de imunomoduladores e de 1200mg de cálcio diários, e foi realizado dosagens seriadas do cálcio sérico. Nos pacientes que utilizaram a dose máxima de vitamina D3, o fizeram durante 6 meses, seguido de um desmame usando 10.000 UI/dia durante 3 meses e interrupção gradual nos próximos 3 meses. Durante o uso da dose máxima de 40.000 UI/dia, a concentração do colecalciferol sérico ultrapassou 100 ng/mL. Ao passo que durante o período de uso de 10.000 UI/dia, não foi constatado nenhuma ocorrência de hipercalcemia e as concentrações de vitamina D foram menores que 100 ng/mL, sugerindo que esta seja uma dose segura (nível de evidência classe II). Analisaram ainda que mesmo em níveis séricos mais altos de vitamina D, as concentrações de paratormônio, cálcio sérico e urinário, não houveram alterações significativas. (4)

O limite superior de ingestão diária de vitamina D necessária para causar toxicidade é desconhecido; no entanto, até 10.000UI por dia foi considerado seguro em uma população saudável. (3) A dose tóxica de vitamina D estimada deve ser maior que 100.000UI por dia, durante um período de pelo menos 1 mês. (7)

## **DISCUSSÃO**

O uso suplementar de vitamina D está aumentando cada vez mais, de acordo com uma maior aceitação de que esta pode ser uma medida útil para a prevenção da doença, assim como uma forma de atenuação da patologia já instalada. Vários estudos usaram doses que chegaram às 40.000 UI diárias sem haver presença de toxicidade, contudo estas doses foram usadas por curtos períodos de tempo não havendo ainda um número significativo de estudos realizados por longos períodos de tempo com resultados consistentes. (3, 13)

Hart ph, 2012, fez uma revisão que reuniu 60 artigos. Nele foi analisado o impacto da suplementação com colecalciferol e a exposição à luz solar no controle de doenças imunológicas. O autor concluiu que baixas concentrações de vitamina D sérica estão associadas a maiores quantidades de surtos e uma maior chance de progressão da EM. (9)

Smolders J et al, 2008, realizou um estudo retrospectivo que reuniu 267 portadores de EM diagnosticado há no mínimo 6 meses. 47% desta amostra eram doentes do tipo surto-remissão. Nesse total de indivíduos, 47% eram do tipo surto-remissão e 64% tinham concentrações séricas de vitamina D abaixo do valor da referência utilizado (< 70 mg/dL). Nos portadores de EM tipo surto-remissão, observaram que níveis elevados de colecalciferol

estavam relacionados a menores chances de ter um surto nos últimos 2 anos. Observando todo o grupo, foi associado que a elevação de 1 nmol/L de vitamina D sérica estaria influenciando uma redução de 0,014 no escore EDSS (20)

Ao analisar estudos randomizados que avaliaram o uso da vitamina D no tratamento da EM, não foram comprovadas alterações relevantes nos parâmetros de evolução da patologia. Diferenças essas que apontam a carência de estudos que abordam uma grande quantidade de pacientes e que sejam controlados, randomizados e duplo-cegos. (2, 19)

## **CONCLUSÃO**

Níveis adequados de vitamina D, podem desempenhar um papel muito importante em relação ao desenvolvimento e funcionamento imunológico e neurológico adequado. Portanto, uma suplementação adequada da vitamina D em certas fases da vida, principalmente no período pré-natal, juventude e durante a senilidade, têm capacidade de reduzir riscos no desenvolvimento da esclerose múltipla. Diversos estudos demonstram uma notável relação entre a hipovitaminose D e a etiopatogênese da esclerose múltipla, porém o uso desta vitamina no tratamento complementar ainda traz resultados discordantes.

Trabalhos futuros devem analisar as diferenças entre cada tipo de EM imunológicas e de neuroimagem com poder estatístico para reconhecer com exatidão a eficácia do tratamento. É necessário ainda, construir uma concordância sobre as necessidades diárias de vitamina D para cada população alvo. Do mesmo modo que deve-se uniformizar o tipo molecular da vitamina D a ser administrada, tal como os parâmetros clínico/laboratoriais a serem comparados. O que seria a chave para identificar a deficiência desta vitamina, tão como níveis ótimos da mesma, que seja capaz de atuar como um fator protetor para doenças da autoimunidade.

## **REFERÊNCIAS**

- 1). AHARONI R, et al. Uso da vitamina D como tratamento complementar de pacientes com esclerose múltipla. *Tilbery V.47(2)*,pp.76-81 (Jan-Mar 2016)
- 2). ALMEIDA, P; OLESCHK, W. ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA. *Arq. Neuropsiquiatr* 1996; 54(3): 439-450
- 3). BARRAL, D et al. Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, vol. 7, núm. 3, setembro-dezembro, 2007, pp. 309-315 Universidade Federal da Paraíba Paraíba, Brasil

- 4). BRUM, Doralina 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. Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.72 no.2 São Paulo Feb. 2014
- 5). DI ROSA, M; MALAGUARNERA, M; NICOLETTI, F. "Vitamin D3: a helpful immuno-modulator.". Immunology. 2011 Oct;134(2):123-39
- 6) DUTRA, C. FATOR IMUNOMODULADOR DA VITAMINA D, COM ÊNFASE NA PREVENÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA. Centro universitário de Brasília, Brasília 2018
- 7). ESPOLADOR, Gabriela et al. USO DA VITAMINA D COMO TRATAMENTO COMPLEMENTAR DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA. Revista UNINGÁ. Vol. 4, p. 76-81, Jan-Mar 2016
- 8) GONCALVES, L, C. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab vol.55 no.8 São Paulo Nov. 2011
- 9). Hart PH. Vitamin D Supplementation, Moderate Sun Exposure, and Control of Immune Diseases. Discov Med. 2012; 13:397-404
- 10). James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. Mult Scler 2013;19:1571-1579.
- 11). MACHADO, Suzana et al. Recomendações esclerose múltipla. Academia brasileira de neurologia. São Paulo,p. 13-32; 63-92, 1 Edição, 2012
- 12). MAENG, Han-joo et al. Differential regulation of intestinal and hepatic CYP3A by 1a,25-dihydroxyvitaminD3: Effects on in vivo oral absorption and disposition of buspirone in rats. Wiley online library, 10 december 2018
- 13). MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 50, n. 1, p. 67-80, Feb. 2010
- 14). Mirian KRYSTEL, M; PIRES, L. Processo epigenéticos envolvidos na fisiopatologia da esclerose múltipla com ênfase na função dos miRNAs. Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 37, n. 2, p. 125-136, jul./dez. 2016
- 15). Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. Ann Neurol 2012;72:234-240.

16). NEVES, Inês. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D.MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS. INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ. p. 19-24, outubro de 2019

17). PINTO, F. Vitamina D e Esclerose Múltipla: Uma relação de esperança?. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, julho 2014

18). SIGNORINI, L. Biossíntese, biotransformação e ações da Vitamina D3 por meio de seu metabólito principal: o calcitriol. revista analytica. Curitiba-PR

19). Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int* 2012;2012:452-541

20). Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14:1220-1224

21). Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon  $\beta$ -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:565-571.