



Vitamina D & Doenças Autoimunes

Diversos estudos têm sido publicados relacionando deficiência de vitamina D às doenças autoimunes devido aos seus efeitos imunomoduladores^{1,2}.



A ingestão de altas doses de vitamina D proporciona efeito substancial no sistema imunológico em indivíduos saudáveis³.

Confira as doenças autoimunes correlacionadas à deficiência de vitamina D e o que a sua suplementação proporciona na função imunitária de pacientes com estas patologias⁵⁻¹⁴.

A vitamina D e seus pró-hormônios têm sido alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos, demonstrando sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides. Estudos atuais têm relacionado à deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, incluindo diabetes melito insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII) e artrite reumatoide (AR). Diante dessas associações, sugere-se que a vitamina D seja um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência de doenças autoimunes¹.



Efeitos imunomoduladores da vitamina D

Embora historicamente a vitamina tenha sido associada à regulação do metabolismo ósseo, é agora evidente que a vitamina D esteja envolvida em muitos processos biológicos que regulam as respostas imunitárias. Houve um crescente interesse em possíveis efeitos imunomoduladores da vitamina D desde os receptores de vitamina D ser descobertos pela primeira vez em monócitos e, posteriormente, em células dendríticas e células T ativas. Os estudos *in vitro* mostraram que a vitamina D inibe a atividade pró-inflamatória das células Th1 CD4+ e a sua produção de citocinas, tais como IL-2, interferon (IFN)- γ , e fator de necrose tumoral - α . Em adição aos seus efeitos anti-inflamatórios, a vitamina D também promove resposta Th2, aumentando a produção de IL-4, IL-5 e IL-10, desviando, assim, o comportamento de células T a partir de um estado inflamatório Th1 para um estado mais regulado Th2 e anti-inflamatório. Alguns estudos relataram que a vitamina D poderia aumentar atividade T regulatória e suprimir a resposta Th17. Curiosamente, a vitamina D não é apenas necessária para o desenvolvimento de células natural killer T (NKT), mas também aumentar a produção de IL-4 e IFN- γ de células NKT. Logicamente, estes extensivos efeitos da vitamina D em múltiplas linhagens de células imunológicas sugerem fortemente que a vitamina D possa desempenhar papel importante em distúrbios imunomediados em autoimunidade².

Ações da vitamina D no sistema imunológico¹:

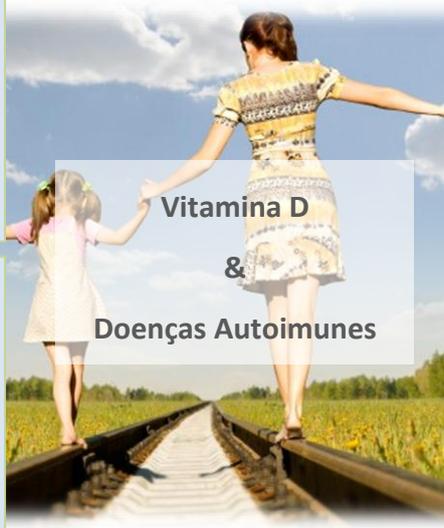
População celular alvo	Efeito mediado pela vitamina D
Célula apresentadora de antígeno (monócitos, macrófagos, células dendríticas)	<ul style="list-style-type: none"> Efeito inibitório das moléculas de expressão MHC classe II; Efeito inibitório da expressão das moléculas coestimulantes (CD40, CD80 e CD86) e outras proteínas de maturação (CD1a e CD83); Aumento da capacidade quimiotática e fagocítica de monócitos e de citotoxicidade contra células tumorais e bactérias; Inibição da maturação de células dendríticas; Indução de células dendríticas tolerogênicas capazes de induzir células Treg; Inibição da liberação de IL-12; Inibição de citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF por monócitos e macrófagos.
Linfócitos T	<ul style="list-style-type: none"> Inibição da proliferação de linfócitos T, secreção de citocinas e progressão do ciclo celular de G1a para G1b; Aumento da produção de IL-4, IL-5 e IL-10; Inibição de IL-12, INF-γ e IL-2; Inibição da ativação de linfócitos T antígenos-específicos; Inibição da expressão da FasL por linfócitos T ativos.
Células B	<ul style="list-style-type: none"> Expressão do receptor da vitamina D e supressão da secreção de IgE.
Linfócitos NK	<ul style="list-style-type: none"> Inibição INF-γ.

MHC: complexo maior de histocompatibilidade, FasL:ligante da Faz, NK: natural killer.

Artrite reumatoide (AR): O fundamento que relaciona a deficiência de vitamina D e AR se baseia em dois argumentos: existem evidências de que ocorre deficiência de vitamina D em pacientes com AR e a presença de 1,25(OH)2D3 e do receptor de vitamina D em macrófagos, condrócitos e sinoviócitos nas articulações destes pacientes¹.

Esclerose múltipla (EM): Alguns estudos têm demonstrado a associação de deficiência de vitamina D também em pacientes com EM e o seu papel não somente na diminuição das taxas de recidiva, como também na prevenção do seu surgimento. Em indivíduos, o risco de EM diminui significativamente (em até 40%) naqueles com alta ingestão de vitamina D¹.

Doença inflamatória intestinal (DII): Níveis séricos diminuídos de 25(OH)D têm sido descritos nas DII. Estudo encontrou deficiência de vitamina D em 27% dos pacientes com doença de crohn e 15% dos com colite ulcerativa. A causa da deficiência de vitamina D em DII parece ser devido à combinação de baixa ingestão e má absorção de vitamina D, e menor exposição solar¹.



Diabetes mellitus tipo 1 (DM1): estudo demonstrou que a deficiência de vitamina D acelera o início do DM1, ao mesmo tempo em que, a suplementação precoce vitamina D, reduz a insulite autoimune e previne o desenvolvimento de diabetes. Estudos epidemiológicos têm mostrado que a suplementação de vitamina D na infância pode reduzir o risco de desenvolvimento da DM1¹.

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, relacionando sua deficiência às doenças autoimunes^{1,2}.

Estudo duplo-cego e placebo controlado avaliou a influência de altas doses da suplementação de vitamina D3 na função imune de adultos saudáveis³.

Neste estudo, 60 voluntários saudáveis foram submetidos ao seguinte protocolo:

Grupo 1:
Administrar 140.000UI/mês, durante 3 meses.

Grupo 2:
Placebo, igual dose de óleo de amêndoa.

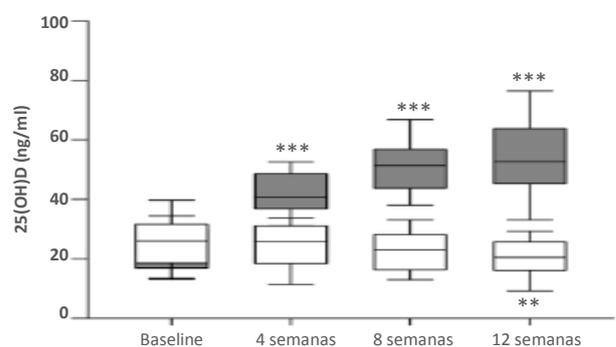
Avaliou-se o número e função das células T regulatórias CD4^{pos}, CD25^{high}, FoxP3^{pos} e CD127^{dim}. Também foram avaliados a segurança clínica da suplementação e o efeito sobre a frequência de outras células do sistema imunológico, tais como monócitos, células dendríticas, células natural killer (NK), células natural killer T (NKT), células B e subgrupos de células T. Ainda foi testado *in vitro* o efeito da vitamina D3 em células T regulatórias (Treg) em culturas de células humanas.

Resultados:

- O nível sérico de vitamina D aumento significativamente no grupo que recebeu altas doses de vitamina D ao final de 3 meses sem causar efeitos adversos;
- A porcentagem média de Treg CD4^{pos} aumentou significativamente no grupo que recebeu vitamina D. Comparações entre os grupos revelaram porcentagem significativamente maiores de Treg CD4^{pos} após 8 e 12 semanas no grupo vitamina D comparado ao grupo placebo;
- A alta suplementação de vitamina D não aumentou significativamente a atividade supressora e apoptose das Tregs periféricas;
- A frequência de subtipos de células T, tais como a memória CD4^{pos} ou células naive, memória CD8^{pos}, células duplo positiva CD4CD8 e células CD8^{pos}CD25^{pos} não se alteraram significativamente em nenhum dos dois grupos;
- Também, a suplementação de vitamina D não influenciou a frequência de granulócitos, neutrófilos, monócitos, células B, células NK, células NKT e células dendríticas mieloides e amiloides;
- Na exposição *in vitro*, a vitamina D proporcionou tendência ao aumento da porcentagem de Treg CD4^{pos}, com proliferação estável.

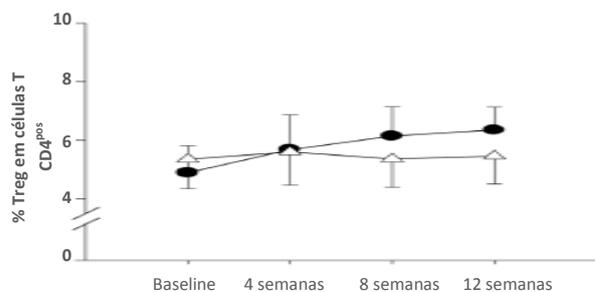
Estudo que avaliou o efeito da suplementação de alta dose de vitamina D3 (140.000/mês durante 3 meses) na frequência de Treg em indivíduos saudáveis demonstrou que a elevada ingestão desta vitamina proporciona aumento significativa da %Treg, assim como demonstrado no estudo anterior⁴.

Concentração sérica de vitamina D3 durante o período de estudo³.

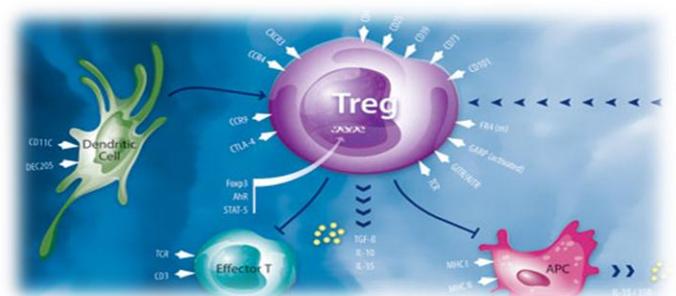


**p<0,005; p<0,001.

Porcentagem média de Treg periférica no interior das células T CD4^{pos} durante 12 semanas de suplementação de vitamina D (círculos) e placebo (triângulo)³.



O resultado do estudo indicou um efeito substancial da suplementação de vitamina D no sistema imunológico em seres humanos saudáveis³.



Estudos evidenciam que a deficiência de vitamina D influencia nas doenças autoimunes⁵⁻¹⁴.

Patologias	Estudos	Resultados
Artrite reumatoide ^{5,6,7}	Estudo avaliou a relação entre o nível de vitamina D e o escore de atividade da artrite reumatoide (AR) em 75 pacientes.	Os níveis séricos médios de vitamina D no grupo de alta atividade da AR foi significativamente inferior ao grupo de moderada a baixa atividade.
	Estudo prospectivo de coorte avaliou a associação entre a ingestão de vitamina D com a incidência de AR em 29.368 mulheres sem histórico de AR.	A maior ingestão de vitamina D foi associação com menor risco de AR em mulheres mais velhas.
	Estudo avaliou os níveis de vitamina D3 em pacientes com AR e correlacionou-os com o escore de atividade da doença nos meses de inverno e verão.	Significativamente mais baixos níveis de vitamina D3 foram observados em pacientes com AR nos meses de inverno e verão. Além disso, os valores de vitamina D mostraram correlação significativamente negativa com o estado clínico dos pacientes com AR.
Doença inflamatória intestinal ^{8,9,10}	Estudo avaliou a relação do nível sérico de vitamina D e a doença de Crohn em 182 pacientes.	Nível sérico de vitamina D foi inversamente associado à atividade da doença. Pacientes que tomaram a suplementação de vitamina D tiveram índice de atividade da doença de Crohn menor. Pacientes com esta patologia que fumavam tinham níveis mais baixos de vitamina D do que dos pacientes que fumavam.
	Estudo retrospectivo avalia a associação entre o nível de vitamina D e a atividade da doença de Crohn e colite ulcerativa em 3217 pacientes.	Baixo nível plasmático de vitamina D foi associado com risco aumentado de cirurgia e hospitalização em ambas as doenças, Crohn e colite ulcerativa, e a normalização do status de vitamina D foi associado a uma redução do risco de cirurgia a doença de Crohn.
	Estudo avaliou se a deficiência de vitamina D está associada com o aumento da atividade da doença e baixa qualidade de vida da doença inflamatória do intestino.	A deficiência de vitamina D foi associada com a menor qualidade de vida e aumento da atividade da doença de Crohn, mas não da colite ulcerativa.
Esclerose Múltipla ^{11,12}	Estudo avalia se a concentração sérica de vitamina D prevê a atividade da doença e prognóstico em pacientes com o primeiro evento sugestivo de esclerose múltipla.	Níveis mais elevados de vitamina D previu redução da atividade da esclerose múltipla e uma taxa mais lenta de progressão desta patologia.
	Estudo investiga a possível associação entre o nível sérico de vitamina D3 a severidade da doença em pacientes com esclerose múltipla.	A concentração sérica de vitamina D foi significativamente menor em pacientes com esclerose múltipla, especialmente no subgrupo com a severidade grave. Assim, houve correlação inversa estatisticamente significativa entre a concentração de vitamina D e a severidade desta patologia.
Diabetes mellitus tipo 1 ^{13,14}	Estudo avaliou 38 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 de início recente que receberam vitamina D diariamente 2000 UI durante 18 meses.	A vitamina D3 demonstrou ser alternativa segura e eficaz quando usada como terapia adjuvante à insulina na proteção imunológica e no lento declínio da função das células β residual em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 de início recente.
	Estudo avaliou a hipótese se a suplementação de vitamina D (4000UI + 1200mg de cálcio/dia) pode melhorar o controle glicêmico em 80 pacientes com diabetes tipo 1 que têm deficiência de vitamina D.	Houve efeito positivo da suplementação de vitamina D no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

Estudos demonstram que a deficiência de vitamina D e a sua suplementação proporcionam efeito sobre a função imunitária em diversas patologias autoimunes⁵⁻¹⁴.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE VITAMINAS D3

Vitaminas D3

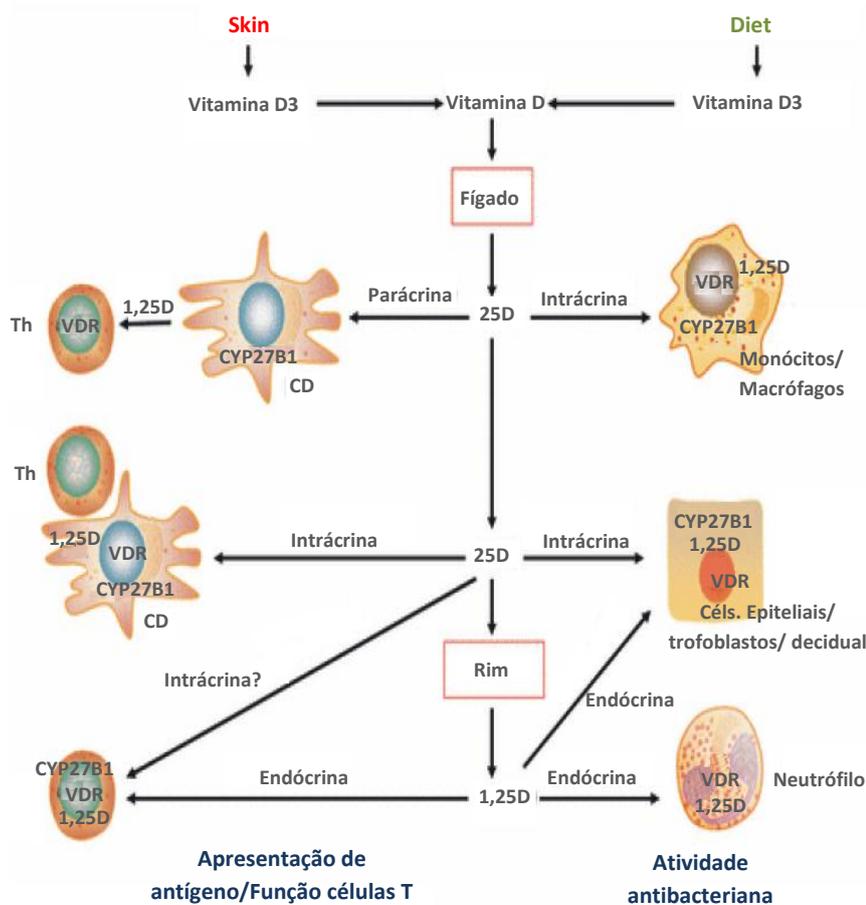
2000UI

Administrar uma a cinco cápsulas ao dia ou conforme orientação médica.



Segurança da suplementação de vitamina D: recomendações de autoridade de saúde para melhorar os níveis séricos de vitamina D diferem em muitos países. Atualmente, não há consenso internacional no nível ideal de suplementação desta vitamina. Enquanto o limite diário máximo tolerável para sociedade de endocrinologia seja 10.000UI, institutos mais conservadores consideram suplementação de até 4.000UI para ser segura¹⁵.

Efeitos adversos: embora os níveis séricos de vitamina D >150ng/ml possam causar intoxicação aguda de vitamina D com hipercalcemia, hipercalemia e calcificação nos órgãos, doses prolongadas diárias de até 10.000UI são consideradas seguras e a maioria dos casos de intoxicação por vitamina D têm sido atribuídas a consumos diários prolongados e não intencionais >40.000UI¹⁵.



Mecanismo de resposta imune inata e adaptativa da vitamina D¹⁵:

O colecalciferol (vitamina D3) é metabolizado no fígado para formar 25-hidroxivitaminaD (25D), a principal forma circulante de vitamina D. As células-alvo, tais como monócitos/macrófagos e células dendríticas (CD), que expressam enzima de ativação da vitamina D (CYP27B1) e receptores de vitamina D (VDR), podem, então, utilizar 25D para as respostas intracrina via conversão localizada a calcitriol (1,25D). Em monócitos/macrófagos este promove resposta antibacteriana para infecção. Em CDs, síntese intracrina de 1,25D inibe a maturação de DC, modulando assim a função de células T helper (Th). Respostas Th para 25D também podem ser mediada de forma parácrina, com 1,25 gerada por CD. Os efeitos imunes intracrina da 25D também ocorrem em CYP27B1/células epiteliais que expressam VDR. No entanto, outras células, como neutrófilos não parecem expressar CYP27B1 e são, portanto, suscetíveis de serem afetadas por níveis circulantes de 1,25D sintetizada através dos rins. Th que expressam VDR também são alvos potenciais para 1,25D sistêmica. De modo semelhante, as células epiteliais, trofoblastos e células decidual são todos capazes de responder de uma forma intracrina a 25D, mas também pode responder as 1,25D sistêmica.

Literatura Consultada

Pesquisado em Novembro de 2014.

1. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte, ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):67-80.
2. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013 Oct;45(2):217-26.
3. Prietl B, Treiber G, Mader JK, Hoeller E, Wolf M, Pilz S, Graninger WB, Obermayer-Pietsch BM, Pieber TR. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. Eur J Nutr. 2014 Apr;53(3):751-9.
4. Bock G, Prietl B, Mader JK, Höller E, Wolf M, Pilz S, Graninger WB, Obermayer-Pietsch BM, Pieber TR. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. Diabetes Metab Res Rev. 2011 Nov;27(8):942-5.
5. Fakharian M, Haghighi A, Arabi M, Loghman M. Investigating the levels of serum vitamin d in patients with rheumatoid arthritis referred to rasoul-akram hospital during 2011-2012. Iran J Med Sci. 2014 Sep;39(5):476-9.
6. Merlini LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):72-7.
7. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, Sulli A, Paolino S, Serio B. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov-Dec;24(6):702-4.
8. Jørgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, Christensen LA, Heickendorff L, Dahlerup JF. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. J Crohns Colitis. 2013 Nov 1;7(10):e407-13.
9. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, Chen P, Szolovits P, Xia Z, De Jager PL, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Kohane I, Plenge RM, Murphy SN, Liao KP. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2013 Aug;19(9):1921-7.
10. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. JPN J Parenter Enteral Nutr. 2011 May;35(3):308-16.
11. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radú EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurol. 2014 Mar;71(3):306-14.
12. Saeed Shahbeigi, Hossein Pakdaman, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Elham Nikraves, Nazanin Mirabi, and Ghazal Jalilzadeh. Vitamin D3 Concentration Correlates with the Severity of Multiple Sclerosis. Int J Prev Med. May 2013; 4(5): 585–591.
13. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012 Jul 1;166(7):601-7.
14. Khalid S, Aljabri, Somoa A, Bokhari, and Murtadha J. Khan. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. Ann Saudi Med. 2010 Nov-Dec; 30(6): 454–458.
15. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. . Vitamin D and the Immune Function. Nutrients 2013, 5, 2502-2521.