**O USO DA VITAMINA D EM DOENÇAS AUTOIMUNES: REVISÃO SOBRE O
POTENCIAL TERAPÊUTICO**

**The use of vitamin D in autoimmune diseases: a review of the therapeutic
potential**

O USO DA VITAMINA D EM DOENÇAS AUTOIMUNES

The use of vitamin D in autoimmune diseases

12

Franciele Cardozo Coan¹, Rafael Mariano de Bitencourt^{1,2}

¹ Programa de Pós-graduação em Farmacologia Clínica, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rafael Mariano de Bitencourt

Av. José Acácio Moreira, 787, Bairro Dehon, PPGCS – UNISUL, Tubarão – SC, CEP 88704-900

Telefone: (48) 3621-3363

Email: bitencourtrm@gmail.com

Resumo

O hormônio esteróide calcitriol é popularmente conhecido como vitamina D e tem importante papel no corpo humano, principalmente na absorção de cálcio e no metabolismo ósseo. Além do papel na homeostase do cálcio, acredita-se que a forma ativa da vitamina D apresente efeitos imunomoduladores. Estudos têm relacionado a insuficiência de vitamina D a várias doenças autoimunes, de modo que o uso desta vitamina é considerado como tratamento farmacológico para tais condições. Desta forma, o presente estudo buscou analisar o uso da vitamina D e suas funções, enfatizando sua ação em doenças autoimunes. O estudo teve como procedimento metodológico o delineamento de uma pesquisa bibliográfica em materiais disponibilizados principalmente na base de dados *Scielo* (*Scientific Electronic Library on Line*), *Pubmed* e outras fontes, como livros, teses, dissertações, etc. Conclui-se haver importantes lacunas no conhecimento sobre a ação da vitamina D em relação à prevenção e ao tratamento das doenças autoimunes, que demandam ensaios clínicos para uma melhor compreensão da influência dessa vitamina na fisiopatologia das doenças autoimunes. Acredita-se ser de suma importância a elaboração de ações de educação alimentar e nutricional, com a finalidade de informar e alertar a população sobre riscos e benefícios trazidos pela vitamina D, e da sua incorporação na prática do dia a dia.

Palavras-chave: Vitamina D; Doenças Autoimunes; Tratamento Farmacológico .

Abstract

The steroid hormone calcitriol is popularly known as vitamin D and has important role in the human body, mainly in the absorption of calcium and in the bone metabolism. In addition to the role in calcium homeostasis, it is believed that the active form of vitamin D has immunomodulatory effects. Studies have linked vitamin D insufficiency to various autoimmune diseases, so the use of this vitamin is considered as pharmacological treatment for such conditions. In this way, the present study sought to analyze the use of vitamin D and its functions, emphasizing its action in

autoimmune diseases. The study had as methodological procedure the delineation of a bibliographical research in materials available mainly in the database of Scielo (Scientific Electronic Library on Line), Pubmed and other sources, such as books, theses, dissertations, etc. It is concluded that there are important gaps in the knowledge about the action of vitamin D in relation to the prevention and treatment of autoimmune diseases, which require clinical trials for a better understanding of the influence of this vitamin on the pathophysiology of autoimmune diseases. It is believed to be of utmost importance the elaboration of actions of food and nutritional education, with the purpose of informing and alerting the population about the risks and benefits brought about by vitamin D, and its incorporation into daily practice.

Keywords: Vitamin D; Autoimmune Diseases; Pharmacological Therapy.

INTRODUÇÃO

Considerado hormônio essencial para o corpo humano, a vitamina D tem como principal função a manutenção da saúde óssea, embora ainda exerça diversas outras funções diferentes no organismo. Estudos epidemiológicos têm demonstrado, por exemplo, efeitos benéficos da vitamina D na prevenção de doenças autoimunes, além de reduzir os sintomas de outras doenças existentes¹. Consideram-se doenças autoimunes as doenças causadas pelo sistema imunológico, que passa a funcionar de forma irregular produzindo anticorpos para atacar células, tecidos, e órgãos do próprio organismo².

Tornam-se então importantes a realização tanto de novas pesquisas como de revisões, que possam reforçar o uso de suplementação de vitamina D como aliada na prevenção de doenças e promoção de saúde, e especificamente, relacionadas às doenças autoimunes.

A necessidade da realização de novas pesquisas e revisões vem reforçar o tema e as novas descobertas, para que se possa estabelecer o uso de suplementação de vitamina D como aliada na prevenção de doenças e promoção de

saúde. Diante desse contexto, o presente estudo teve por objetivo determinar a utilização da vitamina D em doenças autoimunes.

O desenvolvimento da construção deste artigo está subdividido em quatro tópicos: no primeiro se apresenta a introdução ao assunto estudado, evidenciando a sua metodologia, com a descrição dos passos dados e os recursos utilizados. Nos tópicos seguintes se apresenta o tema propriamente dito, bem como a sua relevância para a sociedade atual, baseada em autores escolhidos para fundamentar o trabalho e encerra com as considerações finais.

METODOLOGIA

O presente estudo envolveu o delineamento de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil³, é desenvolvido com base em material já elaborado, constituída principalmente de livros, artigos científicos, teses e dissertações. A principal vantagem deste tipo de pesquisa reside no fato de permitir ao investigador a cobertura de uma gama de fenômenos muito mais ampla do que aquela que poderia ser pesquisada diretamente.

Para a realização deste trabalho, foram utilizados como fontes: livros, periódicos e artigos científicos, como os oriundos da base de dados da *Scielo* (*Scientific Electronic Library on Line*), com resumos disponíveis e acessados na íntegra pelo meio *on-line* nos idiomas português, inglês. Os descritores utilizados foram: vitamina D, doenças autoimunes, e potencial terapêutico.

VITAMINA D: IMPORTÂNCIA, EFEITOS E FUNÇÃO

De acordo com Arnson, Amital e Shoenfeld⁴, a vitamina D é um hormônio esteroidal cujas principais funções consistem na regulação da homeostase do cálcio, na formação e na reabsorção óssea, por meio de sua interação com as paratireóides, os rins e os intestinos. Segundo esses autores, sua principal fonte é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após exposição à radiação ultravioleta B (UVB), e exerce seu efeito biológico por meio do seu receptor

(RVD), que é amplamente distribuído no organismo, inclusive em células do sistema imune.

Atualmente, é bastante reconhecida a importância desse hormônio conhecido como vitamina D, tanto no metabolismo do cálcio como na manutenção da massa óssea. De acordo com Premaor e Furlanetto⁵, a deficiência de vitamina D é uma doença que sempre deve ser levada em consideração nos diagnósticos, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipovitaminose D. Seu diagnóstico diferencial se torna importante, pois, apesar de apresentar grande morbidade, sua correção é fácil e de baixo custo.

O padrão-ouro para o diagnóstico de hipovitaminose D é a dosagem de 25-hidroxivitamina D no soro, e valores abaixo de 50 nmol/L seriam suficientes para causar aumento na concentração sérica do hormônio da paratireóide e perda óssea. Fatores de risco para esta doença incluem: pouca exposição à luz solar, envelhecimento da pele e doenças que alteram o metabolismo da vitamina D. Seu tratamento é feito através da reposição oral de vitamina D, o que o torna fácil e barato⁵.

A exposição aos raios ultravioletas solares é considerada essencial para a formação da Vitamina D, sendo a sua falta reconhecida como um dos principais fatores de risco para hipovitaminose D. Segundo Lips et al.⁶, a variação sazonal na manutenção de níveis adequados de vitamina D atestam a importância do sol, sendo o inverno considerado, por si só, um importante fator de risco para hipovitaminose D.

Conforme nos informam Silva et al.⁷:

[...] A vitamina D₃ ou colecalciferol é sintetizada na pele humana pela ação da radiação UV-B a partir do 7-deidrocolesterol, além de ser encontrada em certos alimentos, como óleo de peixe e gema de ovo. A vitamina D₂ ou ergocalciferol é formada a partir de um esteróide fúngico, o ergosterol, sendo pouco disponível naturalmente nos alimentos, mas usada como suplemento alimentar. Uma vez ingerida ou sintetizada na pele, a VD é transportada até o fígado, onde sofre a primeira hidroxilação no carbono 25, convertendo-se a 25- hidroxí-vitamina D (25(OH)VD) (p. 483).

Há um consenso de que a 25(OH)D(calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do *status* de vitamina D,

classificando os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D^{8,9,10,11}. Em contrapartida, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de suficiência em vitamina D^{9,12,13}.

Segundo Kauppinen-Makelin¹⁴, em estudos da prevalência da hipovitaminose D em pacientes internados em um hospital geral na Finlândia, foram encontrados níveis de 37 nmol ou menos em 70% das mulheres e 61% dos homens internados. Nesse estudo, a hipovitaminose D aparece também em 44% das mulheres e 37% dos homens atendidos no ambulatório de medicina interna.

De acordo com Fragozo et al.¹⁵, a vitamina D exerce seu efeito biológico por meio do seu receptor (RVD), que é amplamente distribuído no organismo, inclusive em células do sistema imune. A vasta distribuição e expressão do RVD na maioria das células imunes, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células natural *killer* e linfócitos T e B, além das ações na proliferação e na diferenciação celular, tornam a vitamina D uma candidata em potencial na regulação do sistema imunológico.

Conforme Marques et al.¹, nos últimos anos o papel fisiológico da vitamina D tem sido muito estudado mostrando a sua função no metabolismo do cálcio e da formação óssea, bem como, da sua interação com o sistema imunológico. Abrange também uma variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireóides. Para os mesmos autores, a vitamina D tornou-se muito interessante no papel que desempenha, tanto na saúde, como em várias doenças autoimunes, incluindo diabetes mellitus insulino dependente, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide.

Segundo Bouillon¹⁶, a vitamina D é conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo e homeostase do cálcio e do fósforo. Contudo, evidências recentes apontam o envolvimento da vitamina em diversos processos celulares vitais, como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (insulina), assim como no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis.

Concordando com Marques et al.¹, a vitamina D é, assim, um fator importante responsável por aumentar a prevalência de certas doenças autoimunes.

Apontariam para isto, pequenos estudos não controlados em humanos, que demonstram efeitos benéficos da suplementação da vitamina D na prevenção do desenvolvimento de doenças autoimunes, bem como na redução da gravidade da doença preexistente.

O correto diagnóstico da deficiência de vitamina D e a identificação de fatores que melhoram ou pioram tal condição podem contribuir para a elaboração de estratégias mais eficazes para o tratamento das populações de risco¹⁷.

Hipovitaminose D

Conforme Bandeira et al.¹⁸, a deficiência da vitamina D, ou hipovitaminose D, se estabelece de uma forma sutil, clinicamente apresentando hipocalcemia leve, hiperparatireoidismo reacional, gerando assim perda de osso trabecular e estreitamento de osso cortical. De acordo com esses autores, os fatores de risco para a hipovitaminose D são a pouca exposição à luz solar, o envelhecimento da pele e doenças que alterem o metabolismo da vitamina D.

Para Czepielewski e Bueno¹⁹, (2008), vários fatores podem levar à hipovitaminose D, como o envelhecimento, a redução da absorção de gorduras (a vitamina precisa do colesterol para ser sintetizada), o uso de medicamentos (glicocorticóides, em especial a prednisona, e os bloqueadores da absorção de gordura), além de exposição insuficiente ao sol.

Brustad et al.²⁰ atestam que as estações do ano e latitudes também são fatores importantes na fisiologia da vitamina D, pois influenciam diretamente na incidência de radiação solar. Assim, a hipovitaminose D seria mais prevalente durante o outono e o inverno, meses de menor incidência de raios solares.

Segundo a Sociedade Americana de Endocrinologistas, os níveis de vitamina D devem ser examinados apenas em grupos de risco (uso crônico de medicamentos [anticonvulsivantes, corticosteróides, antirretrovirais e antifúngicos], gestantes e lactentes, afro-americanos e hispânicos, obesos e idosos com história de quedas e fraturas não traumáticas, osteoporose, má absorção e doenças granulomatosas, além de dosagem para casos de raquitismo, doença renal crônica e hepatopatia.¹⁰

De acordo com a Força-Tarefa do Serviço Preventivo dos Estados Unidos (*US Preventive Services Task Force*, USPSTF), considerada um dos principais assessores de promoção da saúde, a suplementação ajudaria a prevenir quedas em idosos, e isso deveria ser feito indiscriminadamente, sem medições séricas²¹.

Segundo Cantorna e Mahon²², o papel na regulação do sistema imunitário em relação à autotolerância e a autoimunidade começa com uma compreensão do impacto da vitamina D sobre os genes humanos. Sabe-se que muitos dos sítios de ligação no genoma da Vitamina D estão concentrados em torno de genes ligados a doenças autoimunes. Além disso, a vitamina D suprime a patologia da doença autoimune por regulação da diferenciação e da atividade das células do sistema imune, as células T, favorecendo que essas células sejam menos autorreativas e inibindo a autoimunidade.

DOENÇAS AUTOIMUNES E A VITAMINA D

Considerando em um único grupo como um todo, as doenças autoimunes são reconhecidamente a terceira principal causa de morbidade e mortalidade no mundo industrializado. Estão atrás apenas das doenças cardiovasculares e do câncer²³.

De acordo com Wastowski et al.²⁴, doenças autoimunes são causadas por uma perda persistente dos mecanismos de controle responsáveis pela manutenção da tolerância aos antígenos próprios. Para esses autores, uma das características do sistema imune é a sua capacidade de discriminar os antígenos próprios dos não-próprios. Essa característica é realizada por linfócitos, capazes de reconhecer e responder contra os antígenos estranhos e não responder contra auto antígenos. Assim, a não expansividade das células do sistema imune contra os antígenos próprios tem sido designada como tolerância imunológica e a perda do controle dos mecanismos que mantêm a tolerância têm sido referidas como autoimunidade.

Segundo o mesmo Wastowski et al.²⁴, as doenças autoimunes são classificadas em sistêmicas ou órgão específicas. Dessa forma, as respostas imunes contra antígenos ou células de vários tecidos produzem doenças sistêmicas, ao

passo que a resposta autoimune, contra antígenos de distribuição restrita a tecidos ou grupos celulares, produz doenças órgão específicas.

Sugere-se, segundo Marques et al.¹:

[...] que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes melito tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e LES” (p. 69).

De maneira geral, a presença da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida²⁵. Tem sido demonstrada uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes como diabetes melito insulino dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença inflamatória intestinal (DII)^{22,26}.

Artrite reumatoide (AR)

A AR é uma doença imunomediada, com fisiopatologia bastante complexa, provavelmente ocorre a ativação de células T dependente de antígenos, desencadeando uma resposta imunológica. A deficiência de vitamina D está associada à resposta imunológica. Nos últimos anos, a participação da vitamina D na atividade e tratamento da artrite reumatóide tem sido estudada com base nos resultados e nas observações de estudos clínicos e experimentais¹.

Segundo Canção, Bae e Lee²⁷, em sua meta-análise de três estudos com coorte que incluíram 215757 participantes revelou uma associação significativa entre o consumo de vitamina D e a incidência de AR. Verificou-se que os indivíduos no grupo de elevado consumo de vitamina D tinham um risco inferior em 24,2% de desenvolver AR, comparativamente ao grupo de baixo consumo de vitamina D. No mesmo estudo, também foi avaliada a associação entre os níveis de vitamina D e a atividade da AR, verificando-se em sete dos oito estudos incluídos uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a atividade da AR.

Conforme Laurindo et al.²⁸, o tratamento deve ser constantemente reavaliado, as decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente. Pacientes em uso prolongado de glicocorticoides devem receber suplementação de cálcio (1.500mg/cálcio elementar/dia) e vitamina D (800UI/dia) ou sua forma ativada alfacalcidol ou calcitriol.

Dehghan et al.²⁹ estudaram a importância da vitamina D na prevenção dos flares da AR em doentes com doença controlada. Verificaram que a taxa de flares foi menor no grupo suplementado com vitamina D, mas sem significância estatística, sugerindo a importância do efeito imunomodulador da vitamina D, particularmente quando AR ativa. No entanto, atendendo à ligeira redução, ao baixo custo e ausência de prejuízo, os autores recomendam a suplementação oral como terapêutica adjuvante.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Segundo Teixeira e Costa³⁰, o LES é uma doença inflamatória crônica, autoimune, multisistêmica, caracterizada por períodos de exacerbação. Estudos comprovam que as concentrações de vitamina D estão associadas diretamente com a atividade da doença. Entretanto, a vitamina D pode ser um fator ambiental importante para o sistema imune, tendo a necessidade da investigação do benefício da correção dessa deficiência.

De acordo com Petri^{31,32}, o LES constitui uma das doenças autoimunes reumatológicas mais frequentes na população. Tem como uma das principais características a presença de múltiplos autoanticorpos, e são alvos possíveis dessa doença os mais diversos órgãos e sistemas. Apresenta altos índices de morbidade, e até mesmo o desfecho fatal de alguns pacientes é uma possível consequência.

[...] Vários autores têm demonstrado maior prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com LES em comparação a indivíduos saudáveis ou com outras doenças reumatológicas. Pacientes com LES apresentam múltiplos 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 hidroxiquina parece alterar o metabolismo da vitamina D, embora as evidências ainda

não sejam claras. Além disso, comprometimento renal grave que pode ocorrer nesses pacientes, com a presença de nefrite lúpica, pode alterar a etapa de hidroxilação da 25(OH)D [...] (pág. 535)³⁰.

Em estudo de corte transversal, prospectivo, realizado no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, foram incluídos 78 pacientes portadores de LES e 64 voluntários (grupo de comparação) pareados por gênero e idade. Constatou-se insuficiência/deficiência de 25(OH)D em 45 (57,7%) pacientes com LES e em 25 (39%) indivíduos do grupo de comparação. Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram 29,3 ng/mL (6,1-55,2 ng/mL) nos pacientes com LES e 33,12 ng/mL (15,9-63,8 ng/mL) no grupo de comparação; essa diferença é considerada estatisticamente significativa ($P = 0,041$)¹⁵.

Esclerose múltipla (EM)

Segundo Marques et al.¹, EM é uma doença autoimune do sistema nervoso central, onde ocorre o reconhecimento inadequado em fibras nervosas mielinizadas por células imunológicas adaptativas, sendo assim gera uma resposta imunológica inflamatória por linfócitos e macrófagos resultando em áreas localizadas de inflamação.

Brum et al.³³ afirmam ser a EM uma doença inflamatória, autoimune, desmielinizante e degenerativa do sistema nervoso central. Acrescenta que estudos epidemiológicos têm identificado associações de hipovitaminose D com doenças autoimunes.

Estudos epidemiológicos mostram que a EM está presente em todo o mundo, porém é na América do Norte e na Europa que estão os maiores números de casos, diferentemente do que acontece com a América do Sul onde a prevalência da doença é baixa^{34,35,36}.

Conforme Bertolini e Martins³⁷, diversos estudos realizados de forma experimental demonstram efeitos benéficos na reposição da vitamina D com ação no sistema imunológico responsável pelo processo inflamatório. Em humanos, com os poucos estudos realizados, pode ser verificado efeitos positivos na suplementação,

quando relacionado à prevenção de doenças autoimunes e redução de sintomas quando preexistentes.

Revisão sobre a influência da suplementação com vitamina D e da exposição solar moderada no controle das doenças imunológicas, concluiu que baixos níveis séricos de vitamina D têm sido associados a um maior risco de progressão de EM e a um maior número de surtos³⁸. Em 2006, Munger et al.³⁹, verificaram uma redução do risco de desenvolvimento de EM pela suplementação de vitamina D nos seres humanos.

Não há dietoterapia específica para a doença, apenas são adotadas condutas nutricionais adaptadas a necessidades individuais, priorizando a qualidade alimentar, a fim de manter ou recuperar o estado nutricional dos pacientes e assim evitar o surgimento de outras doenças associadas. A importância da alimentação está mais voltada ao emprego de vitaminas, a exemplo das vitaminas A, C, E e D, por desempenharem papel importante no sistema imunológico^{34,38}.

Diabetes mellitus insulínodépendente (DMID)

A diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) caracteriza-se por uma destruição autoimune das células β pancreáticas produtoras de insulina e vários fatores ambientais parecem contribuir para seu desenvolvimento. O fato de se terem verificado baixos níveis séricos de 25(OH)D no momento do diagnóstico de diabetes tipo 1, é sugestivo da existência de uma relação entre vitamina D e DMT1^{2,40}.

De acordo com Schuch, Garcia e Martini⁴¹, estudos sobre os efeitos da vitamina D no diabetes mellitus evidenciam que a deficiência de 25(OH)D altera a síntese e a secreção de insulina, tanto em modelos animais como em humanos. Além disso, a deficiência dessa vitamina parece acarretar intolerância à glicose e a secreção de insulina se torna prejudicada, contribuindo para o maior risco de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Machado⁴² afirma que a DMID tem cada vez mais se tornado um problema mundial, tendo seu diagnóstico e tratamento negligenciados na prática clínica. Segundo o autor, a estimativa mundial de sua prevalência foi de 171 milhões em 2000 e de 366 milhões em 2030. A alteração metabólica, que ocorre de uma

redução da secreção de insulina pancreática associada ou não à resistência insulínica, tem complicações que levam ao aumento da mortalidade.

Os metabólitos da vitamina D podem aumentar a sensibilidade insulínica por diversas maneiras, como aumento da expressão de receptores de insulina, ativação da transcrição de fatores na homeostase glicêmica, ou de forma indireta via regulação do cálcio, sendo essencial para os processos intracelulares mediados pela insulina⁴².

Doença inflamatória intestinal (DII)

De acordo com Marques et al.¹, as doenças inflamatórias intestinais como: colite ulcerativa e doença de Crohn são doenças cuja fisiopatologia envolve também a participação de células Th1, com produção de IL-2, TNF- α e IFN- γ . Conforme os autores, estudo experimental utilizando ratos com IL-10 inativada (*knockout*), mostrou que a deficiência de vitamina D pode acelerar a doença, com aparecimento mais precoce de diarreia e caquexia, além de causar a morte.

Pacientes com doença DII, como a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn (DC), estão sujeitos à alteração nos níveis da vitamina D⁴³. Conforme Oliveira, Emerick e Soares⁴⁴, a DII é crônica e cíclica com fases de exacerbação e remissão, os sintomas podem surgir de forma insidiosa ou abrupta.

Nas DII, ocorre uma grande correlação da gravidade com a extensão das lesões. Os principais sintomas incluem aumento dos movimentos intestinais, perda de sangue, dor abdominal, náusea, vômitos e anorexia. O curso clínico e os sintomas podem variar; em alguns pacientes, ocorrem períodos de remissão e de exacerbação, mas, em outros, a doença segue fulminante⁴⁵.

Estudo de Souza et al.⁴⁶, verificou o nível de 25OHD em jovens com DII submetidos à avaliação clínica, dosagens bioquímicas rotineiras e medida da DMO de coluna lombar e fêmur, comparando-os com controles saudáveis. Como resultado, 39 pacientes com doença de Crohn (DC) ($p = 0,003$) e 37 com retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) ($p < 0,001$) apresentaram níveis mais baixos de 25OHD comparados aos controles, 48,5% dos pacientes com RCUI tinham deficiência de 25OHD. A DMO em coluna lombar foi mais baixa nos doentes (DC $p =$

0,001; RCUI $p = 0,008$). A 25OHD correlacionou-se significativamente com a DMO do fêmur total ($r = 0,391$; $p = 0,027$) e colo do fêmur ($r = 0,384$; $p = 0,03$) na DC. Como resultados da pesquisa foram encontrados níveis baixos de 25OHD e DMO em jovens com DII, sugerindo papel importante desta deficiência na patogênese da doença óssea desses pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

25

Após revisão de literatura atual é indiscutível a importância do hormônio conhecido como vitamina D, tanto no metabolismo do cálcio quanto na manutenção da massa óssea. Ademais, a reposição de vitamina D tem sido avaliada e testada revelando muitos benefícios, tanto para corrigir situações clínicas como para prevenir e promover saúde. No entanto, a hipovitaminose D ainda é subdiagnosticada por não ser uma prática incluída em todas as avaliações clínicas.

Evidências e informações nos estudos sugerem que a deficiência de vitamina D também pode ter um papel importante na regulação do sistema imunológico e, provavelmente, na prevenção das doenças imunomediadas. São necessários outros estudos para determinar os riscos e benefícios da reposição de vitamina D, quando e em quais pacientes mensurar a mesma, os valores de referência para considerar a deficiência/insuficiência, as ações clínicas a serem tomadas e o real impacto dessa associação na prática clínica.

Acredita-se, assim, que outros ensaios clínicos sejam necessários para uma melhor compreensão da influência da vitamina D na fisiopatologia das doenças autoimunes. É importante não só definir a dose ótima de suplementação, bem como a duração e o tempo necessário de monitorização sérica, além de esclarecer as diferenças entre as várias formas de vitamina D (vitamina D2, vitamina D3 ou análogos da vitamina D) no que diz respeito à eficácia e efeitos colaterais.

Conclui-se, enfim, que além de serem necessários mais estudos sobre a hipovitaminose D, é de suma importância a elaboração de ações de educação alimentar e nutricional, com a finalidade de informar e alertar a população sobre riscos e benefícios trazidos pela vitamina D, como incorporá-la na dieta, importância do banho de sol e uso correto de protetor solar. Por fim, se faz necessária também a

procura do profissional nutricionista para uma alimentação rica em vitamina D e suplementação, quando necessária.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Rafael Mariano de Bitencourt contribuiu com as análises e revisão do artigo. Franciele Cardozo Coan participou de todas as etapas da produção do artigo.

26

REFERÊNCIAS

1. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol. São Paulo, 2010 [acesso em 2018 mar 10]; 50(1):67-80. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000100007&lng=en&nrm=iso
2. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein Ket. Vitamina D e função imunológica. Nutrients [Internet]. 2013 [acesso em 2018 jun 03]; 5(7):2502–2521. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857223>
3. Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.
4. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamina D e autoimunidade: novas considerações etiológicas e terapêuticas. Ann Rheum Dis [Internet]. 2007 [acesso em 2018 jun 24]; 66(9):1137-42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557889>
5. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. São Paulo, 2006 [acesso em 2018 maio 27]; 50(1):25-37. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000100005&lng=en&nrm=iso

6. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, Van Ginkel FC, Netelenbos JC. Variação sazonal nas concentrações séricas de hormônio paratireóide em idosos. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1983 [acesso em 2018 maio 27]; 57(1):204-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6853678>
7. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. São Paulo, 2008[acesso em 2018 mar 10]; 52(3):482-488. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000300008&lng=en&nrm=iso
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [acesso em 2018 maio 13]; 357(3):266-281. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462>
9. Norman AW, Bouillon R. A política nutricional da vitamina D precisa de uma visão para o futuro. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 2010 [acesso em 2018 maio 13]; 235(9):034-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667908>
10. Holick MF, et al. Avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D: uma diretriz de prática clínica da Sociedade Endócrina. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 [acesso em 2018 maio 13]; 96(7):1911-30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368>
11. Heaney RP. O que é insuficiência de vitamina D? E isso importa? *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2013 [acesso em 2018 maio 13]; 92(2):177-83. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585187>

12. Heaney RP, Holick MF. Por que as recomendações do IOM para a vitamina D são deficientes? J Mineiro de Ossos Res [Internet]. 2011 [acesso em 2018 maio 13]; 26(3):455-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21337617>
13. Chapuy MC, et al. Prevalência de insuficiência de vitamina D em uma população adulta normal. Osteoporos Int [Internet]. 1997 [acesso em 2018 maio 13]; 7(5):439-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425501>
14. Kauppinen-Makelin R, Tahtela R, Loyttyniemi E, Karkkainen J, Valimaki MJ. Uma alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes de procedência interna e externa da Finlândia. J Intern Med [Internet]. 2001 [acesso em 2018 maio 27]; 249:559-63. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/11422663>
15. Fragoso TS, et al. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico Rev Bras Reumatol [Internet]. 2012 [acesso em 2018 mar 02]; 52(1):60-65. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000100007
16. Bouillon R. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev, USA. 2008;29(6):726–776.
17. Maeda SS, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab, 2014; 58(5):411-433.
18. 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.
19. Czepielewski MA, Bueno AL. importância do consumo dietético de cálcio e vitamina D no crescimento. J Pediatr (Rio J.) [Internet]. Porto Alegre, 2008 [acesso em 2018 maio 27]; 84(5):386-394. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000600003&lng=en&nrm=iso

20. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund. Status de vitamina D em mulheres de meia-idade a 65-71 graus N em relação à ingestão dietética e exposição à radiação ultravioleta. Pub Health Nutr [Internet]. 2003 [acesso em 2018 maio 27]; 7(2):327-35. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003141>

21. Lichtenstein A. Vitamin D: enough already? Rev Assoc Med Bras [Internet]. São Paulo, 2015 [acesso em 2018 abr 12]; 61(4):291-292. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000400291&lng=en&nrm=iso

22. Cantorna MT, Mahon BD. Evidência crescente para a vitamina D como um fator ambiental que afeta a prevalência da doença autoimune. Exp Biol Med (Maywood) [Internet]. 2004 [acesso em 2018 jun 03]; 229(11):1136-42. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564440>

23. Harel M, Shoenfeld Y. Prevendo e prevenindo autoimunidade, mito ou realidade? Ann NY Acad Sci [Internet]. 2006 [acesso em 2018 maio 20]; 1069:322-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855160>

24. Wastowski I, Donadi E. Patogenia das Doenças Auto-Imunes [Internet]. 2009 [acesso em 2018 mar 10]; 3:43-56. Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/Isabela_Wastowsk2/publication/236221011_Patogenia_das_Doencas_Auto-Imunes/links/02e7e517186ca80139000000/Patogenia-das-Doencas-Auto-Imunes.pdf

25. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nat Clin Pract Rheumatol [Internet]. 2008 [acesso em 2018 jun 08]; 4(8):404-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594491>

26. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Deficiência de vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico: prevalência, preditores e consequências clínicas. *Reumatologia (Oxford)* [Internet]. 2008 [acesso em 2018 jun 03]; 47(6):920-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411213>
27. Canção GG, Bae SC, Lee YH. Clin Rheumatol [Internet]. 2012 [acesso em 2018 jun 03]; 31(12):1733-9. Associação entre a ingestão de vitamina D e o risco de artrite reumatóide: uma meta-análise. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941259>
28. Laurindo IMM, et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. São Paulo, 2004 [acesso em 2018 mar 05]; 44(6):435-442. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042004000600007&lng=en&nrm=iso
29. Dehghan A. Papel da vitamina D no surto de artrite reumatóide. *Z Rheumatol* [Internet]. 2014 [acesso em 2018 maio 27]; 73(5):461-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352479>
30. Teixeira TM, Costa CL. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Nutr* [Internet]. Campinas, 2012 [acesso em 2018 mar 13]; 25(4):531-538. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732012000400010&lng=en&nrm=iso
31. Petri M. Epidemiologia do lúpus eritematoso sistêmico. *Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002 [acesso em 2018 jun 10]; 16(5):847-58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473278>
32. Petri M. Systemic Lupus Erythematosus. In: Imboden J, Hellman D, Stone S. *Current Diagnosis & Treatment (Rheumatology)*. 2 ed. Lange Medical Books, 2004.

33. Brum DG, Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Dias-Tosta E. Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2014 [acesso em 2018 jun 02]; 72(2):III-VII. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/anp/v72n2/pt_1678-4227-anp-72-02-00152.pdf
34. Grisante AI, Stanich P. Esclerose múltipla: aspectos nutricionais e o papel dos nutrientes específicos. Conscientiae Saúde [Internet]. 2006 [acesso em 2018 maio 13]; 5:67-74. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/929/92900509.pdf>
35. Fernandes AMF, Duprat AC, Eckley CA, Silva L, Ferreira RB, Tilbery CP. Oropharyngeal dysphagia in patients with multiple sclerosis: do the disease classification scales reflect dysphagia severity? Braz j otorhinolaryngol [Internet]. São Paulo, 2013 [acesso em 2018 jun 04]; 79(4):460-465. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942013000400011&lng=en&nrm=iso
36. Finkelsztejn A, Lopes JS, Noal J, Finkelsztejn JM. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. São Paulo, 2014 [acesso em 2018 jun 04]; 72(2):104-106. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000200104&lng=en&nrm=iso
37. Bertolini DL, Martins CT. Efeitos imunomoduladores da vitamina D. J Bras Nefrol J Clin Nutr [Internet]. vol 87, 2000 [acesso em 2018 fev 23]. Disponível em: www.jbn.org.br/export-pdf/572/22-03-04.pdf
38. Gomes FM, et al. Vitamina D: uma promessa na esclerose múltipla. Sinapse. 2013; 13(2):9-13.
39. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e risco de esclerose múltipla. JAMA [Internet]. 2006 [acesso em

2018 maio 27]; 269:2832-2838. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179460>

40. Hewison M. Vitamina D e o sistema imunológico: novas perspectivas sobre um tema antigo. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010 [acesso em 2018 jun 10]; 39 (2): 365-79. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511058>

41. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [acesso em 2018 maio 27]; 53(5). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n5/15.pdf>

42. Machado MRC, Gomes Junior SC, Marinheiro LPF. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? *Reprod clim* [Internet]. São Paulo, 2014 [acesso em 2018 fev 28]; 29(2):54-59. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10016/2/1-s2.0-S1413208714000405-main.pdf>

43. Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Doença óssea metabólica na doença inflamatória intestinal. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2004 [acesso em 2018 jun 15]; 38(3):218-24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128066>

44. Oliveira FM, Emerick APC, Soares EG. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. Rio de Janeiro, 2010 [acesso em 2018 jun 04]; 15(supl 1):1031-1037. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700009&lng=en&nrm=iso

45. Ortigosa L. Conceito atual e aspectos clínicos da doença de Crohn e da colite ulcerativa. *Colombia Médica* [Internet]. 2005 [acesso em 2018 maio 20]; 36(2, Supl. 1):16-24. Disponível em: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc05024>

46. Souza HN, Lora FL, Kulak CAM, Mañas NCP, Amarante HMB, Borba VZC. Níveis baixos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua correlação com a densidade mineral óssea. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. São Paulo, 2008 [acesso em 2018 jun 03]; 52(4):684-691. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000400015&lng=en&nrm=iso