

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA SAÚDE¹

Caroline Amaral Lima Ketzer², Julio Cesar Candido Schmidt³, William Roberto Schluchting⁴.

¹ Estudo Desenvolvido no Departamento de Graduação em Biomedicina da Faculdade Maurício de Nassau de Campina Grande

² Aluna do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Maurício de Nassau, Campina Grande-PB, carolineketzer@hotmail.com.

³ Aluno do Curso de Graduação em Biomedicina da Unicruz - Universidade de Cruz Alta, juliocandidoschmidt@hotmail.com.

⁴ Orientador, Biomédico, mestre em imunologia básica e aplicada.

INTRODUÇÃO: Várias doenças estão sendo associadas a baixa dosagem da vitamina D. Entre os principais motivos para a investigação destas está a tendência crescente da realização de trabalhos e atividades para crianças e adultos em locais fechados, assim como uso indiscriminado do protetor solar. Diversas pesquisas afirmam sobre a influência que a vitamina D exerce sobre doenças cardiovasculares, infecciosas, autoimunes, hipertensão, neoplasias e diabetes. O objetivo deste trabalho é abordar aspectos da vitamina D. Sua influência no tratamento e na causa de doenças quando se encontra em falta no organismo. Também são relevados os métodos de detecção em laboratórios clínicos e o seu metabolismo no corpo.

METODOLOGIA: Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica feita através dos bancos de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS-BIREME (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), HINDAWI (Hindawi Publishing Corporation), com artigos científicos publicados nos anos de 1994 a 2015, que abordam a associação da vitamina D com doenças variadas.

RESULTADO E DISCUSSÕES: O papel da vitamina D na regulação do metabolismo do fósforo e cálcio, já é algo bem estabelecido. Ao longo das últimas duas décadas, sabemos que a vitamina D não é só importante para o metabolismo do cálcio e manutenção da saúde óssea, mas também desempenha um papel importante na redução do risco de muitas doenças: cardiovasculares, doenças infecciosas, auto imunes hipertensão, neoplasias, diabetes. (OLIVEIRA et al., 2014; TEIXEIRA, 2012; MARQUES et al., 2010; SCHUCH ,2009). Sabe-se que em todos os tecidos e células do nosso corpo diferentes efeitos da vitamina D são mediados por vários receptores em várias localizações. A vitamina D é capaz de modificar o funcionamento de mais de 200 genes em cada uma das células do sistema imunológico, além dos receptores presentes no intestino e nos ossos, receptores de vitamina D foram identificados no cérebro, próstata, mama, cólon, músculo liso vascular e em miócitos cardíacos. (FELDMAN, 2000).

A vitamina D atua como potente hormônio regulando a proliferação, maturação e apoptose das células. Assim sendo, influencia no desenvolvimento de doenças autoimunes, cardiovasculares e principalmente neoplásicas. O metabolismo de vitamina D inicia na pele, depois no fígado e no rim.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

O papel da exposição solar é fundamental, uma vez que a produção de vitamina D₃ induzida por raios UVB ajudam 80-90% na formação de vitamina D, enquanto a ingestão nutricional (peixes, ovos, leite fortificado) representa apenas 10-20% do fornecimento de vitamina D. O metabolismo da vitamina D no sangue funciona da seguinte forma: no sangue a vitamina D é transportada por uma proteína ligadora de vitamina D e também, em menor quantidade pela albumina, sofre hidroxilação pela enzima citocromo p450-like no fígado e é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], essa forma é circulante em grandes quantidades, embora se apresente inativa. Na próxima fase ocorre mais uma ligação com a proteína ligadora que leva a vitamina D até o rim e é novamente hidrolisada no tubo contorcido proximal dando origem a 1,25 desidroxivitamina D [1,25(OH)2D₃], agora biologicamente ativa (MARQUES et al.,2010).

Em Teixeira et al, (2012) entendemos que a dosagem em laboratório é feita com a forma 25 (OH)D por 3 motivos: 25(OH)D tem meia-vida de 3 semanas e 1,25(OH)2D₃, tem meia-vida curta de aproximadamente 4 horas. As concentrações de 25(OH)D são mil vezes maiores no sangue do que 1,25 (OH)2D₃. Pessoas com deficiência de vitamina D podem apresentar um aumento nos níveis de Paratormônio (PTH) isso faz com que os rins tentem manter a homeostase no corpo, através da produção de mais 1,25(OH)2D₃. Portanto se dosado a forma 1,25(OH)2D₃, mesmo com a forma ativa 25(OH)D em baixa, teremos níveis normais de 1,25(OH)2D₃, gerando um resultado falso positivo.

Os níveis de vitamina D desejados ou suficientes estão entre 30 a 40 ng/ml (75 a 100 nmol/l); São insuficientes se estão entre 21 a 29 ng/ml (51 a 74 nmol/l) e baixos quando inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l). Os níveis ideais são ainda desconhecidos, sugerindo valores superiores a 40 ng/ml (100 nmol/l). A intoxicação por vitamina D habitualmente não ocorre, até concentrações de 150 ng/ml (375 nmol/l) e a irradiação solar UVbeta excessiva, não causa intoxicação vitamínica porque a vitamina D₃ excedente e a pré-vitamina D₃ são fotolizadas em fotoprodutos biologicamente inativos (RIBEIRO et al.,2013).

Em Kulie (2009) estudos observacionais mostram que a vitamina D exerce um papel favorável na prevenção do câncer garantindo mais chances de sobrevivência, atuando na regulação do crescimento e diferenciação celular. A análise foi feita com 63 estudos, relacionando os níveis de vitamina D com a incidência de câncer. Dos 30 pacientes com câncer de colón, 20 possuíam maiores níveis de vitamina D, os mesmos tiveram baixa incidência do câncer, ou mortalidade diminuída. Também 9 de 13 pacientes com câncer de mama, e 13 de 26 com câncer de próstata, apresentaram boas respostas aos autos níveis de vitamina D.

O acúmulo de gordura corporal também é um fator predisponente para deficiência de vitamina D. Indivíduos obesos e portadores de diabetes mellitus do tipo 2 podem apresentar um depósito de vitamina D nos adipócitos, portanto, mais vitamina presa aos adipócitos e menos vitamina D ativa na corrente sanguínea diminui a disponibilidade para a sensação de saciedade ao hipotálamo, conseqüentemente o aumento da fome e pouco gasto de energia. Esse processo aumenta o PTH, seguido de diminuição da sensibilidade à insulina e aumento exacerbado do cálcio intracelular (SCHUCH, 2009).

A hipertensão ocorre pela ativação inadequada do sistema renina angiotensina. Em Oliveira et al. (2014) entendemos que níveis sérico de 1,25(OH)2D₃ atuam via sistema renina angiotensina e

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

também na função vascular, suprimindo a renina e impedindo a proliferação da célula vascular muscular lisa. Em um estudo realizado por Krause et al. (1998) pacientes hipertensos eram submetidos à radiação ultravioleta três vezes por semana, durante três meses. Foi demonstrado aumento de 180% nos níveis séricos de 25(OH)D e redução de 6 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica. O trabalho apresentado em Zhou et al, (2008) traz evidências in vitro que demonstraram, por meio da suplementação de 1,25 (OH)D₃ em ratos, que é possível obter o controle do sistema renina-angiotensina. Doses orais do vitâmero D₃ não corrigem os níveis de vitamina D em pacientes com doenças crônicas de fígado, como a cirrose, mas doses orais de 25(OH)D têm resultado na reversão de osteomalácia nesses pacientes.

Nas doenças autoimunes (DAI) acontece uma perda de controle e falta de tolerância aos antígenos próprios. O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença auto imune crônica, que acomete múltiplos órgãos e sistemas, existem importantes fatores genéticos, ambientais e hormonais para que essa doença se manifeste. Em (TEIXEIRA et al.,2012) seus vários estudos relatados correlacionam a deficiência de vitamina D com o Lúpus, conclui que a suplementação da vitamina D foi o método necessário para a maioria dos pacientes portadores de LES. Embora ainda aguardam um estudo multicêntrico randomizado controlado de suplementação em altas doses de vitamina D, para a redução definitiva do IFN-alfa em paciente com LES.

Muitos trabalhos enfatizam sobre a curiosa deficiência de vitamina D nos pacientes com LES. Uma atribuição característica aos pacientes é a fotossensibilidade, o que leva ao contínuo uso de protetor solar, resultando em uma baixa exposição do indivíduo ao sol, fato este que acarreta em baixos índices de vitamina D. Em um estudo brasileiro com 36 pacientes com LES e 26 controles saudáveis, a dosagem de 25(OH)D se apresentou baixa no grupo 1 em comparação ao do grupo 2 com indivíduos saudáveis. Os pacientes com LES foram os que apresentaram uma alta deficiência de 25(OH)D, e isso mostrou uma forte relação com a doença (BORBA et al.,2009).

O trabalho apresentado em Teixeira et al, (2012) alerta sobre o comprometimento renal que os pacientes com LES são acometidos, a nefrite lúpica pode alterar a etapa de hidroxilação da 25(OH)D. Conforme a pesquisa de Kim et al, (2011), isso se dá pela influência do uso regular de corticoides que parecem alterar o metabolismo da vitamina.

A esclerose múltipla é uma doença auto imune que afeta o sistema nervoso central. Isso ocorre pela falta de reconhecimento de autoepitopos na mielina de nossos neurônios, esse reconhecimento se faz por células da imunidade adaptativa. O reconhecimento acaba sendo feito de forma errônea, causando uma inflamação e a famosa desmielinização. (NAGPAL et al.,2005) O trabalho apresentado em Marques et al, (2010) cita que um estudo com modelos experimentais com Esclerose múltipla a vitamina D, preveniu e letificou a progressão da doença.

As doenças inflamatórias cutâneas também sofre influência da vitamina D. Na psoríase ocorre um bloqueio da catelicidina (LL-37) isso impede que as células dendríticas sejam ativadas e conseqüentemente não ocorre a inflamação cutânea. Curioso é que a vitamina D₃ foi utilizada por longo tempo como tratamento de psoríase. Estes compostos se ligam ao receptor de vitamina D, ativando-o, elevando, desta forma, os níveis de catelicidina nos queratinócitos e isso piorava a inflamação. Porém, o que ocorre é o contrário: melhora da inflamação cutânea e reversão da pele lesionada. (MARQUES et al., 2010)

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

A deficiência de vitamina D tem sido reconhecida como um fator de risco ambiental para a doença de Crohn e Baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D tem sido repetidamente relatadas em doenças inflamatórias do intestino. Com efeito, a vitamina D e o seu receptor (VDR) são conhecidos por interagir com diferentes componentes da homeostase imune no controle da proliferação celular, a sinalização do receptor de antígeno, e a função de barreira intestinal. Além disso, a 1,25-di-hidroxivitamina D está implicada na expressão mediada por NOD2 de defensina- α 2, esta última conhecida por desempenhar um papel crucial na patogênese da doença de Crohn (gene IBD1). Diversas variantes genéticas do receptor da vitamina D têm sido identificados como genes de susceptibilidade candidatos doença de Crohn. (ARDESIA, 2015).

Estudos sobre pacientes egípcios com o vírus da hepatite C mostraram uma redução significativa de Vitamina D no metabólito ativo em pacientes infectados HCVg4 (genótipo do vírus da hepatite C 4) em comparação com controles saudáveis. Esta região tem a maior prevalência de HCV em todo o mundo, com mais de 90% das infecções. Curiosamente, os níveis baixos de vitamina D têm sido relacionados à má função hepática e o estágio de cirrose (REDA et al., 2015)

Evidências sugerem que as vias metabólicas da vitamina D pode desempenhar um papel chave no desenvolvimento de doenças ginecológicas / obstétricas. Vias de sinalização VDR-mediados e níveis de vitamina D parecem aumentar o risco de várias doenças ginecológicas, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose e até mesmo câncer de mama. Também a unidade materno-fetal está sob a influência da vitamina D, sendo que baixos níveis podem estar relacionados a infertilidade, pré-eclampsia, e diabetes melitus gestacional (GDM) (COLONESE et al., 2015).

A deficiência de vitamina D pode influenciar a progressão da doença hepática em doentes infectados pelo HIV / HCV. Questões metodológicas na avaliação de suplementação de vitamina D como uma opção terapêutica relativamente barata são discutidas e indicam que a suplementação de vitamina D pode ser considerado uma opção terapêutica relativamente barata de reduzir o risco de fraturas relacionadas com o HCV, devido à sua benéfica ação em reduzir a progressão da fibrose hepática em HIV / HCV (DI CARLO et al., 2015).

CONCLUSÃO: Vários trabalhos demonstram a associação de baixos níveis de vitamina D com uma série de doenças. Analisando os mecanismos de absorção da vitamina D por exposição solar, verificar-se a importância destes na gênese de doenças relacionadas à sua deficiência. As evidências sugerem que a deficiência de vitamina D é relevante na regulação e prevenção das doenças descritas neste trabalho. Por isso, é necessário mais pesquisas sobre a vitamina D, assim como sua influência na saúde humana.

Palavras-chave: vitamina D, hidroxivitamina D, 25(OH)D.

REFERÊNCIAS

ARDESIA, MARCO; GUIDO FERLAZZO; WALTER FRIES. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 470805, 16 pages, 2015. doi:10.1155/2015/470805

BORBA VZ, VIEIRA JG, KASAMATSU T, RADOMINSKI SC, SATO EI, LAZARETTI-CASTRO M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*, 2009; 20(3):427-33.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

COLONESE, FRANCESCA, ANTONIO SIMONE LAGANÀ, ELISABETTA COLONESE, et al. The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 986281, 2015; doi:10.1155/2015/986281.

DI CARLO, PAOLA; LUCIA SIRACUSA; GIOVANNI MAZZOLA; et al. Vitamin D and Osteoporosis in HIV/HCV Coinfected Patients: A Literature Review. *International Journal of Endocrinology*, Article ID 969040, in press.

FELDMAN, D., ZHAO, X.Y., KRISHNAN, A.V., 2000. Editorial/mini-review: vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology* 141, 5–9.

OLIVEIRA, VANESSA. Influência da vitamina D na saúde humana. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Online]. 2014, vol.48, n.3, pp. 339-347. ISSN 0325-2957.

KIM HA; SUNG JM; JEON JY; YOON JM; SUH CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 2011; 31(9): 1189-94.

KRAUSE R, BÜHRING M, HOPFENMÜLLER W, HOLICK MF, SHARMA AM. 54. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*, 1998; 352(9129):709-10.

KULIE T, GROFF A, REDMER J, HOUNSHELL J, SCHRAGER S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*, 2009; 22 (6): 698-706.

MARQUES, CLÁUDIA DINIZ LOPES; DANTAS, ANDRÉA TAVARES; FRAGOSO, THIAGO SOTERO and DUARTE, ÂNGELA LUZIA BRANCO PINTO. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev. Bras. Reumatol.* 2010, vol.50, n.1, pp. 67-80. ISSN 0482-5004.

NAGPAL S, NA S, RATHNACHALAM R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*, 2005; 26(5):662-87.

REDA, RANDA; AMAL A. ABBAS; MAI MOHAMMED, et al. The Interplay between Zinc, Vitamin D and, IL-17 in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. *Journal of Immunology Research*, 2015; Article ID 846348, in press.

RIBEIRO, CARMELITA; TAVARES, BEATRIZ E LUIS, ANTÓNIO SEGORBE. Vitamina D e asma brônquica. *Rev Port Imunoalergologia* [online]. 2013, vol.21, n.2, pp. 81-89. ISSN 0871-9721.

SCHUCH, NATIELEN JACQUES; GARCIA, VIVIAN CRISTINA AND MARTINI, LIGIA ARAÚJO. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2009, vol.53, n.5, pp. 625-633. ISSN 0004-2730.

TEIXEIRA, THAISA DE MATTOS E COSTA, CÉLIA LOPES DA. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Nutr.* [Online]. 2012, vol.25, n.4, pp. 531-538. ISSN 1415-5273.

ZHOU C; LU F; CAO K; XU D; GOLTZMAN D; MIAO D. Calcium-independent and 1, 25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*, 2008; 74(2):170-9.