

IMPLICAÇÕES DA INSUFICIÊNCIA/DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D NAS DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

IMPLICATIONS OF VITAMIN D INSUFFICIENCY/DEFICIENCY IN AUTOIMMUNE DISEASES: A REVIEW

Angela Maria Pereira **Alves** , Izabela Aparecida Marques **Cesilio** , Eder Paulo Belato **Alves** ,
Marli Aparecida **Defani** , Larissa Carla Lauer **Schneider*** 

Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

*lcschneider2@uem.br

RESUMO

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel com amplitude de efeitos biológicos que extrapolam a regulação do metabolismo do cálcio e da saúde óssea, que alcança preponderante papel na manutenção da homeostase sistêmica, relacionado ao crescimento, diferenciação e apoptose celular, regulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e muscular e ao metabolismo da insulina; além de participar da modulação direta ou indireta de cerca de 3% do genoma humano. Frente o exposto, e considerando as graves complicações advindas da deficiência de vitamina D para a saúde e qualidade de vida, propôs-se neste trabalho um estudo descritivo, o qual relaciona a insuficiência/deficiência desta vitamina a algumas doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico, o *diabetes mellitus*, a esclerose múltipla, a artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn). Este estudo foi desenvolvido a partir de 58 artigos, dentre os quais incluem os de revisão, artigos originais de pesquisas clínicas e experimentais, publicados entre 2008 a 2020, obtidos a partir da pesquisa no banco de dados Pubmed[®], *Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*. Com base nos estudos relacionados às doenças autoimunes, pode-se concluir que a vitamina D exibe função imunomoduladora crucial, garantindo eficiente sistema de proteção. Estudos que versam sobre a suplementação de vitamina D, tanto para a prevenção quanto para o tratamento das doenças autoimunes existentes são necessários e de grande valia para o entendimento dessas implicações.

Palavras-chave: Doenças. Saúde. Vitamina D.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble steroid hormone with a wide range of biological effects that go beyond the regulation of calcium metabolism and bone health, reaching a preponderant role in maintaining systemic homeostasis, related to cell growth, differentiation and apoptosis, regulation of immune systems, cardiovascular and muscle and insulin metabolism; participating in the direct or indirect modulation of about 3% of the human genome. Considering the serious complications arising from vitamin D deficiency for health and life quality, a descriptive study was proposed in this work, which relates the insufficiency / deficiency of this vitamin to some autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, diabetes mellitus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease (Crohn's disease). This study was developed from 58 articles, among which include review articles, original articles from clinical and experimental research, published between 2008 to 2020, obtained from the research in the database Pubmed[®], Google Scholar and Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Based on studies related to autoimmune diseases, it can be concluded that vitamin D exhibits crucial immunomodulatory function, ensuring an efficient protection system. Studies that deal with vitamin D supplementation, both for the prevention and treatment of existing autoimmune diseases are necessary and of great value for understanding these implications.

Keywords: Diseases. Health. Vitamin D.

INTRODUÇÃO

A vitamina D ou colecalciferol é lipossolúvel e tem sido considerada um hormônio esteroide com uma gama enorme de atuação no organismo humano; exibindo como função básica o aumento da absorção intestinal de cálcio pelos enterócitos, bem como estimula a homeostase do cálcio nos processos de formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireoides, os rins e os intestinos (MARQUES *et al.*, 2010).

Outro papel relevante da vitamina D inclui sua associação com o sistema imunológico, tendo em vista que esta substância tem o seu receptor expresso em ampla variedade de tecidos e órgãos humanos. Por meio desses receptores largamente distribuídos, a vitamina D regula, direta ou indiretamente, a expressão de mais de 200 genes (WANG, 2014).

A deficiência de vitamina D é amplamente relatada no mundo todo, não só em decorrência do aumento de ingestão de alimentos com baixos níveis dessa vitamina, mas também por fatores culturais relacionados ao uso de vestimentas que cobrem todo o corpo; idade; sedentarismo; pela generalização do uso de filtros solares que reduzem a síntese cutânea; ou pela restrição imposta pelas condições ambientais (variação sazonal e baixa latitude) a que estão sujeitos (SANTOS JUNIOR *et al.*, 2011).

A insuficiência/deficiência de vitamina D é considerada uma epidemia oculta, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). O marcante número de publicações, que identificam mundialmente uma inadequação na concentração sérica de vitamina D, tem despertado o interesse de pesquisadores, que frequentemente identificam a relação dessa vitamina não somente com doença ostemetabólica, mas também com o desenvolvimento de doenças endócrino-metabólicas (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009) que afetam a qualidade de vida do indivíduo e engendram altos custos para a saúde pública.

Considerando que a deficiência prolongada de vitamina D no organismo pode estar associada ao risco aumentado de neoplasia de cólon e próstata, à doença cardiovascular, à esquizofrenia e infecções, a várias doenças incluindo as autoimunes (MARQUES *et al.*, 2010; SANTOS JUNIOR *et al.*, 2011; DINIZ *et al.*, 2012; ESERIAN; KALLEIAN, 2013; WANG, 2014; VAZ-CARNEIRO, 2017; JORGE *et al.*, 2018), e entendendo que a vitamina D exerce papel preponderante para a saúde humana, o objetivo deste estudo foi o de compilar dados referentes às implicações da insuficiência/deficiência desta vitamina nas doenças autoimunes, sobretudo, no lúpus eritematoso sistêmico, no diabetes *mellitus*, na esclerose múltipla, na artrite reumatoide e na doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn).

METODOLOGIA

Considerando os objetivos planejados, efetuou-se uma vasta pesquisa de artigos científicos centralizados no tema proposto: “Implicações da insuficiência/deficiência da vitamina D nas doenças autoimunes”. Foram utilizados vários mecanismos de busca que portassem informação científica na área da saúde para realizar este estudo, tais como, Google Acadêmico e da base de dados Publicações Médicas (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Na coleta das informações, os descritores utilizados para efetuar esta pesquisa foram: vitamin D; vitamin D in preventing diseases; vitamin D and autoimmune diseases; vitamina D; doenças autoimunes. A partir desta metodologia, foi possível analisar uma população de 58 artigos que foi selecionada para o estudo e constituiu a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão usados neste estudo foram publicações de artigos científicos disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, delimitado a um período de tempo entre 2008 a 2020 e artigos selecionados nos idiomas português e inglês.

DESENVOLVIMENTO

A vitamina D é um hormônio esteroide, cuja forma ativa é 1,25-dihidroxitamina D3

[1,25(OH)2D], sendo que sua forma intermediária inerte é 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D] a qual é mais estável, e por isso é dosada para avaliar sua reserva orgânica (MONTEIRO JÚNIOR *et al.*, 2014).

A radiação solar ultravioleta B (UV-B) na pele converte a molécula precursora 7-desidrocolesterol ao colecalciferol, que é transformado em 25(OH)D no fígado, porém, sua forma fisiologicamente ativa D3 [1,25(OH)2D], (ou calcitriol) é ativada no rim (DUTTA *et al.*, 2019). A D3 [1,25(OH)2D], um agente essencial na manutenção da tolerância autoimune, e que integra uma variedade de funções celulares, dentre elas, proliferação, diferenciação e apoptose (RAMOS-MARTÍNEZ *et al.*, 2013).

Além da exposição cutânea à radiação ultravioleta UV-B (80 a 90% da necessidade do organismo), outra fonte alternativa e menos abundante está nos alimentos comuns. A gema de ovo, o leite e o fígado contêm alguma quantidade de vitamina D, enquanto alguns peixes de águas profundas como salmão, atum e sardinha contêm maior quantidade desta vitamina (SANTOS *et al.*, 2012; CHAROENNGAM; HOLICK, 2020).

A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida é transportada no plasma por uma proteína específica (VDBP – vitamin D binding protein), sendo primariamente metabolizada no fígado e subsequentemente no rim, locais onde ocorrem a primeira e a segunda hidroxilação, respectivamente. Este processo fisiológico exhibe mecanismos de compensação que previnem níveis elevados desta vitamina que possam gerar toxicidade (FERREIRA *et al.*, 2012).

Uma das principais funções desta vitamina consiste em manter concentrações adequadas de cálcio e fósforo, tanto séricos quanto extracelulares, a fim de garantir uma variedade de funções metabólicas atreladas à interação de diversos órgãos, entre eles, adrenais, intestinos, rins e paratireoides que também é responsável pela absorção intestinal de fósforo e cálcio, a partir do osso, na presença do paratormônio (PTH), e pelo aumento da absorção renal de cálcio, regulando assim o metabolismo ósseo (GALVÃO *et al.*, 2013).

Outro encargo substancial da vitamina D inclui sua interação com o sistema imunológico, tendo em vista que esta substância tem o seu receptor expresso em ampla variedade de tecidos e órgãos humanos. Por meio desses receptores, a vitamina D regula, direta ou indiretamente, a expressão de mais de 200 genes (WANG, 2014). Exerce funções biológicas através da sua ligação a receptores nucleares; os receptores de vitamina D regulam a transcrição de DNA e RNA que são expressos por vários tipos de células, incluindo o epitélio do intestino delgado e do tubo renal, osteoblasto, osteoclasto, células hematopoiéticas, linfócitos, neurônios, células epidérmicas e pancreáticas (SZODORAY *et al.*, 2008).

Os receptores de vitamina D são amplamente expressos na maioria das células imunológicas, como monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, onde exhibe sua função reguladora e de diferenciação dessas células, inclusive, interferindo na secreção de diversas citocinas *in vivo* e *in vitro* (MARQUES *et al.*, 2010).

Vitamina D e doenças autoimunes

Entre as doenças autoimunes mais comuns e associadas à insuficiência/deficiência de vitamina D estão: lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus do tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal (GRANT; TANGPRICHA, 2012).

De modo básico, a vitamina D atua na resposta imunológica inata, através da regulação e diferenciação de células do sistema imunológico, tais como os linfócitos; na estimulação das células natural killer (NK); bem como na diferenciação de monócitos em macrófagos, amplificando os seus efeitos antimicrobianos (PRIETL *et al.*, 2013). A vitamina D também atua na resposta imunológica adquirida, influenciando a função das células T, através de quatro possíveis mecanismos: 1) efeitos endócrinos diretos mediados por esta substância, via sistêmica; 2) conversão direta de D3 [25(OH)D] em D3 [1,25(OH)2D] intracitoplasmática das células T; 3) efeitos parácrinos diretos da 1,25(OH)2D pelos monócitos ou células dendríticas; 4) efeitos indiretos na apresentação de

antígenos às células T, uma vez que a D3 [1,25(OH)2D] afeta as células apresentadoras de antígenos localizadas (LANG *et al.*, 2014).

Em nível genético também é constatado que a hipovitaminose D está associada à autoimunidade, por mutações em genes envolvidos no transporte, metabolismo ou na atividade transcricional do receptor da vitamina D (VDR), aumentando a incidência e gravidade em muitas dessas doenças (CARVALHO *et al.*, 2015). Embora haja estreita e importante correlação entre a vitamina D e doenças autoimunes, raros estudos clínicos atentam para benefícios limitados ou nenhum benefício via suplementação oral desta vitamina (JAMES *et al.*, 2013).

O Quadro 1 apresenta a síntese de 14 artigos originais publicados entre 2008 e 2020 que versam sobre a relação da vitamina D com doenças autoimunes abordadas nessa revisão bibliográfica, dentre as quais elencam-se: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), diabetes Mellitus tipo I (DM1), Esclerose Múltipla (EM), Artrite Reumatoide (AR) e Doença de Crohn (DC).

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica do tecido conjuntivo, que compromete a função de diversos órgãos e sistemas do organismo gerando complicações debilitantes (DUTTA *et al.*, 2019).

Embora a causa e epidemiologia do LES ainda não estejam completamente elucidadas, infere-se que fatores como etnia, sexo e aspectos ambientais estejam envolvidos. A doença afeta mais frequentemente mulheres jovens em idade reprodutiva (SOUSA *et al.*, 2017).

Pacientes com LES exibem menores níveis de vitamina D (TEIXEIRA; COSTA, 2012) em decorrência de fotossensibilidade, comprometimento renal, uso prolongado de corticosteroides (SALMAN-MONTE *et al.*, 2016) e crescente recomendação para o uso de protetor solar (SOUSA *et al.*, 2017). Esses fatores interferem na síntese cutânea de vitamina D estimulada pelos raios ultravioletas UV-B (MARQUES *et al.*, 2010; FRAGOSO *et al.*, 2012).

Estudos clínicos e experimentais apontam para o estreito elo entre a vitamina D e a progressão do LES que parece estar envolvida a mecanismos celulares, tais como modulação dos níveis de interferon (MANDAL *et al.*, 2014), manutenção de linfócitos T periféricos CD4⁺ / CD8⁺ duplo positivo em proporção adequada (DING *et al.*, 2017), polimorfismo genético do receptor de vitamina D (VDR) (MAHTO *et al.*, 2018), controle da expressão de genes ligados à autofagia em células sanguíneas periféricas e em subtipos de células T (ZHAO *et al.*, 2017) e intervenção no comprimento dos telômeros de leucócitos e no envelhecimento celular (HOFFHECKER *et al.*, 2013).

Sousa *et al.* (2017), em estudo de revisão sistemática com o objetivo de analisar ensaios clínicos realizados na investigação do efeito da suplementação com vitamina D sobre o LES, constataram os benefícios da suplementação com vitamina D sobre o lúpus em pacientes com insuficiência/deficiência desta vitamina. Apesar dos resultados promissores da suplementação com a vitamina D, os autores alertam para a necessidade de esclarecer a ação de seus efeitos protetores contra esse distúrbio metabólico; atentando-se para questões como padronização do tipo, dosagem e tempo de suplementação.

Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é uma patologia de etiologia múltipla e suas principais manifestações clínicas são decorrentes de distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas em decorrência da hiperglicemia.

É uma patologia que pode afetar pessoas de todas as idades, sendo mais frequentemente diagnosticada em crianças e adolescentes. Contudo, as principais complicações tardias comuns em portadores de *diabetes* são a micro e macroangiopatia, aterosclerose, nefropatia, retinopatia (SHULMAN; LUO; SHAH, 2018) e neuropatia (ASLAN *et al.*, 2019).

Quadro 1 - Síntese dos principais estudos apresentados na revisão bibliográfica

Doença	Autor	N	Sexo	Idade*	Objetivo do estudo
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	Mandal <i>et al.</i> (2014)	129	125 mulheres 4 homens	28.14 ± 8.43	Avaliar os níveis de vitamina D3 em pacientes indianos com LES.
	Zhao <i>et al.</i> (2017)	50	46 mulheres 4 Homens	18 e 60	Investigar se os níveis de vitamina D afetam a expressão de genes relacionados à autofagia e as contagens de subconjuntos de células T no LES, bem como avaliar a associação entre autofagia e subconjuntos de células T.
	Hoffecker <i>et al.</i> (2013)	118	118 mulheres	Acima de 2 anos	Avaliar as relações entre o estado de vitamina D, envelhecimento celular (comprimento do telômero) e anticorpos anti-telômero entre mulheres afro-americanas com SLE.
Diabetes Mellitus tipo 1	Chakhtoura e Azar (2013)	21.813	Não decrito	Não decrito	Revisar os diferentes mecanismos do efeito protetor da vitamina D contra insulite e apresentar os dados disponíveis sobre o papel da deficiência de vitamina D no controle, progressão e complicações da DM1.
	Grammatiki, Karras e Kotsa (2019)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Resumir o conhecimento atual sobre o efeito da vitamina D sobre patogênese, prevenção e tratamento do DM1 e DM2, bem como nas complicações micro e macrovasculares da doença.
	Schuch, Garcia <i>et al.</i> (2009)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Revisar as evidências sobre a participação da vitamina D nessas doenças, assim como elucidar os prováveis mecanismos de ação.
Esclerose Múltipla (EM)	Sassi, Tamone e D'Amelio (2018)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Resumir os dados experimentais e as observações clínicas sobre as potenciais propriedades imunomoduladoras da vitamina D.
	Berezowska <i>et al.</i> (2019)	627	463 mulheres 164 homens	Não decrito	Avaliar as evidências de ensaios clínicos randomizados para a eficácia da suplementação de vitamina D em comparação com a suplementação de placebo na doença e gerenciamento de sintomas de pessoas com EM.
	Smolders <i>et al.</i> (2011)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Revisar se o substrato, mecanismos de transporte e maquinário enzimático necessário para obter quantidades suficientes de 1,25 (OH) 2D estão presentes no SNC, e discutir suas possíveis implicações na Esclerose Múltipla (EM).
Artrite Reumatoide	Rosa <i>et al.</i> (2011)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Relatar os novos desenvolvimentos com referência específica ao metabolismo e sinalização de mecanismos associados aos efeitos imunorreguladores complexos da vitamina D nas células do sistema imunológico.
	Gatenby <i>et al.</i> (2017)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Revisar o papel da vitamina D em relação a doenças reumáticas imunológicas.
Doença de Crohn (DC)	Basson (2014)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Revisar as evidências moleculares que apontam para o papel imunorregulador da vitamina D e sua suplementação no paciente com DC, com base em literatura existente.
	Suibhne <i>et al.</i> (2012)	151	91 mulheres 60 homens	≥18 anos	Determinar a prevalência e os fatores de risco para a deficiência de vitamina D.
	Rafty, O'Sullivan (2015)	Não decrito	Não decrito	Não decrito	Discutir os potenciais papéis da vitamina D e os possíveis níveis necessários.

Notas: *(média ± dp).

Fonte: os autores.

O DM1 surge em decorrência da destruição autoimune das células β do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. Neste caso, as ilhotas são infiltradas por macrófagos, linfócitos, células dendríticas e linfócitos Natural Killer (NK); além da alta expressão de vários genes do sistema imunológico (QIAN; SHI; DING, 2019).

A literatura reporta sobre os efeitos benéficos da vitamina D relacionados ao quadro diabético; onde há evidências de que esta vitamina desempenha papel imunomodulador na prevenção do DM1, via receptor de vitamina D (VDR) que é expresso em células do sistema imune e nas células das ilhotas pancreáticas (CHAKHTOURA; AZAR, 2013), além de propiciar a síntese e secreção de insulina (GRAMMATIKI, KARRAS; KOTSA, 2019) e elevar a sensibilidade celular à insulina (SCHUCH, GARCIA; MARTINI, 2009).

Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é um distúrbio desmielinizante inflamatório e neurodegenerativo crônico do sistema nervoso central (SNC), o qual é constatado por infiltração imune extensa, lesão axonal e injúria de oligodendrócitos (BARTOSIK-PSUJEK; PSUJEK, 2019). A EM é tipificada por episódios repetidos de disfunção neurológica com remissão intermitente; sendo considerada doença autoimune causada por fatores ambientais, tais como a exposição a agentes infecciosos, tabagismo e dieta com baixas concentrações de vitamina D (MANDIA *et al.*, 2014) associados à complexidade genética (RAMAGOPALAN *et al.*, 2008). Embora não completamente elucidada a etiologia da EM; há que se considerar os apontamentos de diversos estudos sugerindo fortemente que a falta de exposição ao sol e/ou de vitamina D durante a primeira fase da vida constitui um grande risco para a EM (MIRZAEI *et al.*, 2011; NIELSEN *et al.*, 2017; PIERROT-DESEILLIGNY; SOUBERBIELLE, 2017). A relação entre os efeitos positivos da vitamina e o sistema imune é marcado pelo fato de que o receptor de vitamina D (VDR) foi encontrado nas células apresentadoras de antígenos, nos macrófagos e nos linfócitos T. Além disso, essa vitamina inibe a proliferação e apoptose de linfócitos B ativados e bloqueia a diferenciação destes linfócitos em plasmócitos e em células de memória (SASSI, TAMONE; D'AMELIO, 2018). Corroborando estes achados, Berezowska *et al.* (2019) constataram em seu estudo de revisão sistemática que a maioria das pesquisas revisadas revelaram efeitos benéficos com a suplementação de vitamina D em pacientes com EM, visto que esta substância desempenha relevante papel imunomodulatório, atenuando a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias.

Outro papel crucial da vitamina D evidencia-se por sua capacidade neuroprotetora, neurotrófica e remielinizante, quando da sua ligação a receptores VDR presentes nos neurônios, astrócitos, microglia e oligodendrócitos (SMOLDERS *et al.*, 2011).

Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica do tecido conjuntivo, caracterizada pela inflamação das articulações sinoviais; na qual numerosas células e mediadores solúveis inflamatórios estimulam estas inflamações crônicas e aumentam a gravidade da doença (KHAJOEI *et al.*, 2019), causando significativa morbidade e diminuindo a expectativa de vida. Esta doença atinge 0,3 a 1,0% da população geral, sendo mais prevalente entre mulheres e em países desenvolvidos (CHAUDHARI, RIZVI; SYED, 2016).

Acredita-se que o gatilho inicial para a AR esteja atrelado à ativação de células T dependente de antígenos, que desencadeia uma resposta imunológica essencialmente do tipo Th1. Há evidências de que pacientes com AR apresentam deficiência de vitamina D e que há presença de D3 [1,25(OH)2D] e do receptor de vitamina D (RVD) na superfície de macrófagos, condrócitos e sinoviócitos nas articulações destes pacientes (MARQUES *et al.*, 2010). Polasik *et al.* (2017) constataram correlação positiva entre a vitamina D e os níveis de IL-6 em pacientes poloneses com artrite reumatoide. Baseado nos dados obtidos, os autores inferiram que elevados níveis de IL-6 pró-

inflamatória nestes pacientes podem estimular a síntese de D3 [25(OH)D] como um mecanismo de compensação para a porção inflamatória e essa suposição sustenta-se pelo fato de que a radiação UVB, sendo o fator chave para a síntese de colecalciferol (vitamina D3) na pele, pode também desencadear resposta inflamatória cutânea mediada por indução da expressão de IL-6 em um modo dependente de IL-1 α .

Os efeitos benéficos da vitamina D em indivíduos com AR consistem em: 1) inibir a diferenciação de monócitos em macrófagos, subsequentemente, reduzindo o número de células apresentadoras de antígenos disponíveis para estimular os linfócitos T, que se acredita contribuir com um papel essencial na RA (WEN; BAKER, 2011); 2) inibir a proliferação de linfócitos B antes da sua diferenciação em plasmócitos, consequentemente, reduz a produção de anticorpos (ROSA *et al.*, 2011); 3) contribuir para a tolerância imunológica por afetar tanto as respostas imunes inata e adaptativa (GATENBY, LUCAS; SWAMINATHAN, 2013).

Doença de Crohn

A Doença de Crohn é considerada como uma subcategoria das doenças inflamatórias intestinais (DII), de caráter crônico e autoimune, que pode comprometer qualquer parte do trato digestivo, sobretudo, o intestino delgado e o colo (GUIMARÃES; YOSHIDA, 2008; BASSON, 2013). No entanto, em mais de 50% dos pacientes ocorrem manifestações perianais, bem como manifestações extraintestinais que aparecem de forma isolada ou associada, afetando mais continuamente a pele, fígado, olhos, articulações e trato urinário. Esses distúrbios são notórios em indivíduos de qualquer idade, mas o diagnóstico é mais frequentemente averiguado na segunda ou terceira década da vida (LESKOVAR *et al.*, 2018).

A deficiência de vitamina D é um achado frequente em pacientes com doença intestinal inflamatória, e está atrelada ao aumento da atividade da doença em pacientes com Doença de Crohn (KO *et al.*, 2019). Segundo Scolaro *et al.*, (2018), o mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D ocorre mais frequentemente nesta doença deve-se a um conjunto de fatores, os quais elencam-se à má absorção intestinal pelo comprometimento funcional no íleo; redução da circulação entero-hepática desta vitamina e baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D.

A suplementação com vitamina D tem se mostrado eficiente nesta condição patológica, quando o seu papel é demonstrado na imunidade inata, através da ativação dos receptores do macrófago por bactérias intestinais que culminam na conversão e biodisponibilidade da vitamina D ativa; além de elevar a expressão de peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas e β -defensins que previnem infecções por atuarem como barreiras locais nas membranas mucosas e superfícies epiteliais (BASSON, 2014). Em modelos animais, foi constatado que a vitamina D atua contra o crescimento da inflamação intestinal por atenuar parcialmente os efeitos do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e da interleucina (IL)10 (SUIBHNE *et al.*, 2012).

Outro aspecto primordial da vitamina D, para a manutenção da homeostase do trato gastrointestinal, é que a mesma atua sobre a barreira epitelial que fortalece as proteínas das junções celulares aderentes e oclusivas, além de melhorar a cicatrização da mucosa intestinal pós-lesão (RAFTERY; O'SULLIVAN, 2015).

CONCLUSÃO

A literatura aponta para diversos estudos que evidenciam a importância da vitamina D para o organismo e alertam para a crescente prevalência de sua deficiência na população mundial, pela falta de consumo de nutrientes que contém a vitamina e pela pouca exposição ao sol, decorrente de fatores culturais relacionados ao uso de vestimentas que cobrem todo o corpo; idade; pessoas institucionalizadas; sedentarismo; generalização do uso de filtros solares que reduzem a síntese cutânea; ou condições ambientais de países de clima temperado. Sabendo das propriedades biológicas benéficas como a regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4, aumento do número e função das células T reguladoras, diferenciação de monócitos em células dendríticas,

diminuição da produção das citocinas interferon- γ entre outras atreladas à manutenção da saúde corporal, é de suma importância considerar os benefícios da reposição dessa vitamina (quer seja por aumento à exposição solar ou suplementação oral), como medida preventiva para várias doenças, de modo especial, as autoimunes.

REFERÊNCIAS

ASLAN, M. *et al.* Assessment of Peripheral Nerves With Shear Wave Elastography in Type 1 Diabetic Adolescents Without Diabetic Peripheral Neuropathy. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 38, n. 6, p. 1583-1596, 2019.

BARTOSIK-PSUJEK, H.; PSUJEK, M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 53, n. 2, p. 113-122, 2019.

BASSON, A. Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient: A review. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 4, p. 438-58, 2013.

BEREZOWSKA, M.; COE, S.; DAWES, H. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, p. 1301, 2019.

CARVALHO, C. *et al.* Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Portuguese patients. **Lupus**, v. 24, n. 8, p. 846-853, 2015.

CHAKHTOURA, M.; AZAR, S. T. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, 2013.

CHAROENNGAM, N.; HOLICK, M. F. Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.

CHAUDHARI, K.; RIZVI, S.; SYED, B. A. Rheumatoid arthritis: Current and future trends. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 5, p. 305-306, 2016.

DING, Y. *et al.* Effects of 1,25(OH)₂D₃ and vitamin D receptor on peripheral CD4⁺/CD8⁺ double-positive T lymphocytes in a mouse model of systemic lupus erythematosus. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 5, p. 975-985, 2017.

DINIZ, H. F. *et al.* Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 34, n. 1, p. 58-63, 2012.

DUTTA, C. *et al.* Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 38, n. 3, 2019.

ESERIAN, J. K.; KALLEIAN, E. A. Associação Entre Níveis de Vitamina D e Esquizofrenia. **Revista Neurociências**, v. 21, n. 3, p. 461-467, 2013.

FERREIRA, O. G. L. *et al.* Envelhecimento Ativo e Sua Relação Com a Independência Funcional. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 21, n. 3, p. 513-518, 2012.

- FRAGOSO, T. S. *et al.* Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 1, p. 60-65, 2012.
- GALVÃO, L. O. *et al.* Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Médica**, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.
- GATENBY, P.; LUCAS, R.; SWAMINATHAN, A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: An update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 184-191, 2013.
- GRAMMATIKI, M.; KARRAS, S.; KOTSA, K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. **Hormones**, v. 18, n. 1, p. 37-48, 2019.
- GRANT, W. B.; TANGPRICHA, V. Vitamin D: Its role in disease prevention. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 2, p. 81-83, 2012.
- GUIMARÃES, L. P. M.; YOSHIDA, E. M. P. Doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica: alexitimia e adaptação. **Psicologia: Teoria e Prática**, v. 10, n. 1, p. 52-63, 2008.
- HOFFHECKER, B. M. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus and Vitamin D Deficiency Are Associated with Shorter Telomere Length among African Americans: A Case-Control Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63725, 2013.
- HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: A global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 7, p. 720-755, 2013
- JAMES, E. *et al.* The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: A meta-analysis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 19, n. 12, p. 1571-1579, 2013.
- JORGE, A. J. L. *et al.* Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018.
- KHAJOEI, S. *et al.* Serum levels of adiponectin and vitamin D correlate with activity of Rheumatoid Arthritis. **Molecular Biology Reports**, v. 46, n. 2, p. 2505-2512, 2019.
- KO, K. H. *et al.* Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease. **Intestinal Research**, v. 17, n. 1, p. 70, 2019.
- LANG, C. L. *et al.* Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. **International Scholarly Research Notices**, v. 2014, 2014.
- LESKOVAR, D. *et al.* The role of vitamin D in inflammatory bowel disease - assessing therapeutic and preventive potential of supplementation and food fortification. **Food Technology and Biotechnology**, v. 56, n. 4, p. 455-463, 2018.
- MAHTO, H. *et al.* Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 2, p. 468-476, 2018.
- MANDAL, M. *et al.* Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: Association with disease activity index and interferon alpha. **Arthritis Research and Therapy**, v. 16, n. 1, p. R49, 2014.

- MANDIA, D. *et al.* Environmental factors and multiple sclerosis severity: A descriptive study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 6, p. 6417-6432, 2014.
- MARQUES, C. D. L. *et al.* A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.
- MIRZAEI, F. *et al.* Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. **Annals of Neurology**, v. 70, n. 1, p. 30-40, 2011.
- MONTEIRO JÚNIOR, F. C. *et al.* Deficiência de vitamina D: um novo fator de risco cardiovascular? **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 27, n. 5, p. 356-365, 2014.
- NIELSEN, N. M. *et al.* Neonatal Vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. **Neurology**, v. 88, n. 1, p. 44-51, 2017.
- PIERROT-DESEILLIGNY, C.; SOUBERBIELLE, J. C. Vitamin D and multiple sclerosis An update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 14, p. 35-45, 2017.
- POLASIK, K. *et al.* Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: A correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. **Acta Biochimica Polonica**, v. 64, n. 4, p. 667-670, 2017.
- PRIETL, B. *et al.* Vitamin D and immune function. **Nutrients**, v. 5, n. 7, p. 2502-2521, 2013.
- QIAN, L.; SHI, H.; DING, M. Comparative analysis of gene expression profiles in children with type 1 diabetes mellitus. **Molecular Medicine Reports**, v. 19, n. 5, p. 3989-4000, 2019.
- RAFTERY, T.; O'SULLIVAN, M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: A review. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 1, p. 56-66, 2015.
- RAMAGOPALAN, S. V. *et al.* The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 201, p. 183-199, 2008.
- RAMOS-MARTÍNEZ, E. *et al.* Effect of 1,25(OH)₂D₃ on BALB/c mice infected with *Leishmania mexicana*. **Experimental Parasitology**, v. 134, n. 4, p. 413-421, 2013.
- ROSA, M. DI *et al.* Vitamin D₃: A helpful immuno-modulator. **Immunology**, v. 134, n. 2, p. 123-139, 2011.
- SALMAN-MONTE, T. C. *et al.* Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region. **Rheumatology International**, v. 36, n. 7, p. 975-985, 2016.
- SANTOS, B. R. *et al.* Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2012.
- SANTOS JUNIOR, E. P. *et al.* Epidemiologia da Deficiência de Vitamina D. **Revista Científica do ITPAC**, v. 4, n. 3, 2011.

- SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1656, 2018.
- SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamin D and endocrine diseases. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 625-633, 2009.
- SCOLARO, B. L. *et al.* Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. **Journal of Coloproctology**, v. 38, n. 2, p. 99-104, 2018.
- SHULMAN, R.; LUO, J.; SHAH, B. R. Mental health visits and low socio-economic status in adolescence are associated with complications of Type 1 diabetes in early adulthood: a population-based cohort study. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 7, p. 920-928, 2018.
- SMOLDERS, J. *et al.* Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system: Access and function. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 311, n. 1-2, p. 37-43, 2011.
- SOUSA, J. R. *et al.* Efeito da suplementação com vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 5, p. 466-471, 2017.
- SUIBHNE, T. N. *et al.* Vitamin D deficiency in Crohn's disease: Prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 6, n. 2, p. 182-188, 2012.
- SZODORAY, P. *et al.* The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 68, n. 3, p. 261-269, 2008.
- TEIXEIRA, T.; COSTA, C. L. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. **Revista de Nutrição**, v. 25, n. 4, p. 531-538, 2012.
- VAZ-CARNEIRO, A. A Vitamina D na prevenção de doenças crônicas: Uma análise baseada na evidência científica. **Acta Medica Portuguesa**, v. 30, n. 5, p. 351-353, 2017.
- WANG, C. Vitamin D deficiency (VDD): The culprit of cardiometabolic diseases? **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 1, p. 4-6, 2014
- WAYHS, M. C. Vitamina D - ações além do metabolismo do cálcio. **Rev Med Minas Gerais**, v. 21, n. Supl 1, p. 38-40, 2011.
- WEN, H.; BAKER, J. F. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 2, p. 102-107, 2011.
- ZHAO, M. *et al.* Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus. **American journal of clinical and experimental immunology**, v. 6, n. 4, p. 43, 2017.