Perspectivas terapêuticas das DII

Qual o papel da Vitamina D?

Orlando Ambrogini Junior

A vitamina D, no organismo, provém da dieta e particularmente, da sua síntese na pele a partir da conversão do 7-dehidrocolesterol (pró-vitamina D) pela ação dos raios UVB solares. Circula ligada a uma proteína (DBP) e na sua ativação participam enzimas citocromo P450 mitocondriais. No fígado sofre a primeira hidroxilação, transformando-se em 25-OH-vitamina D, que é a forma circulante mais abundante. No rim sofre uma segunda hidroxilação, passando à forma 1,25-(OH)₂-vitamina D, a forma ativa da vitamina D¹.

A atividade da 1- α -hidroxilase renal é regulada pelo paratormônio, cálcio, fósforo e calcitriol (vitamina D₃) por mecanismo de feedback negativo.

A forma ativa da vitamina D promove a absorção de cálcio e fósforo no intestino e a reabsorção do fósforo no túbulo proximal renal. Através do aumento da concentração de cálcio extracelular controla, indiretamente, a secreção de paratormônio. Existem receptores para a vitamina D em linfócitos (T e B), monócitos, adipócitos, hipófise, ovários, testículos, mamas, próstata, timo e músculo cardíaco.

Em termos de alimentação, a vitamina D pode ser encontrada nos óleos de fígado e peixe e em peixes de água salgada, como as sardinhas, o salmão, o arenque e a sarda. Os ovos, a carne de vitela, vaca, frango e peru, o leite, cogumelos e a manteiga também possuem pequenas quantidades da vitamina².

A vitamina D inibe a proliferação celular, induz a diferenciação das células e a sua apoptose, assim como diminui a angiogênese, contribuindo desta forma para a inibição da carcinogênese. Possui também efeitos imunomoduladores diretos sobre as células do sistema imunológico, contribuindo para a regulação da resposta imune inata e adaptativa.

As células apresentadoras de antígenos e os linfócitos T e B respondem à forma ativa da vitamina D, assim como são capazes de a sintetizar.

A vitamina D inibe a diferenciação dos monócitos em células dendríticas imaturas, e a sua maturação terminal, induzindo células com propriedades tolerogênicas. Também inibe a secreção, pelas células dendríticas, de citocinas importantes para o recrutamento e ativação dos linfócitos Th1 (implicadas na doença de Crohn) como a IL-12 e dessa maneira a propagação da resposta imunológica celular. A vitamina D, além de inibir a IL-12 estimula a produção de IL-10 que inibe a resposta Th1. A vitamina D induz a formação de células T reguladoras CD4+ e CD25+, aumenta a capacidade supressora promovendo a tolerância aos auto antígenos e ao transplante³.

Age também inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, γ -interferão e α -TNF) induzidos por antígenos e promove a diferenciação de linfócitos Th2 (intervenientes na colite ulcerativa) e a secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL 10).

Um dos papéis mais importantes da vitamina D é a sua capacidade de induzir a manutenção da barreira epitelial na mucosa intestinal, fator determinante para a diminuição da oferta antigênica, responsável pela ativação contínua da resposta inflamatória. Observa-se ainda a produção de enzimas que combatem a proliferação bacteriana na mucosa intestinal e atua aumentando a tolerância a antígenos, todos de graus importantes na fisiopatologia da doença inflamatória intestinal (Figura 1)³.

Figura 1: ação da vitamina D na fisiopatogênica da doença inflamatória intestinal

Os níveis de concentração sérica de vitamina D, além de poderem relacionar-se com o aparecimento das doenças auto-imunes, também se relacionam com as exacerbações, sendo significativamente mais baixas as concentrações de vitamina D durante a exacerbação do que nos períodos entre as crises.

A vitamina D pode aparecer em concentrações baixas por vários fatores:

- Redução dos metabolitos circulantes por exposição insuficiente à luz UVB;
- Síndromes de má absorção, ou baixa ingestão de produtos lácteos, como a doença de Crohn;
- Metabolismo anormal, nomeadamente em hepatopatias crônicas, insuficiência renal crônica, acidose sistêmica ou uso de anticonvulsivantes;

- Genéticos, sejam dependentes da vitamina D tipo I, pela mutação do gene da enzima 1- α -hidroxilase (autossômica recessiva) ou seja dependente da vitamina D tipo II ou resistente à vitamina D por mutação do gene do receptor da vitamina D (autossômica recessiva) ou defeitos da proteína transportadora da vitamina D (DBP) ou do seu receptor, a megalina (1- α -hidroxilase, VDR, DBP e megalina)

Estima-se que o nível de vitamina D em pacientes adultos e crianças, portadores de doença inflamatória intestinal, seja abaixo de 20 ng/ml em até 40% das vezes e que esse fato tenha grande impacto, tanto na gênese da patologia, como na atividade inflamatória mais exacerbada⁴.

Apesar da maioria dos estudos correlacionarem a baixa taxa de vitamina D com DII, ainda não podemos estimar se medidas para seu aumento possam interferir na evolução da doença, principalmente porque não sabemos se essa deficiência é a causa ou a consequência do processo inflamatório. A suplementação dessa vitamina, teoricamente, poderia diminuir a inflamação por ação em vários aspectos da doença, mas nenhum estudo até hoje conseguiu comprovar definitivamente essa relação. Pela sua ação em diminuir a produção de TNF alfa, sugestões de ação incrementadora dos medicamentos biológicos foi sugerida. Estudo mostrou que pacientes que tinham níveis de vitamina D normais tiveram menos perda de ação do anti TNF ao longo do tempo, comparados aos com baixa concentração da vitamina⁵.

Outra pesquisa que abriu um novo horizonte em relação às ações da vitamina D, foi a participação dessa vitamina nos genes 2Beta-defensina e NOD2, que tem sido associados à prevenção ou combate à doença de Crohn. Autores encontraram uma forte relação da indução dos genes que codificam os padrões de reconhecimento do receptor NOD2/CARD15 e consequentemente sua falta poderia não só a falha do reconhecimento bacteriano, mas como, estar diretamente relacionado à gênese de todo o processo inflamatório inicial. A mutação NOD2, apesar de ser apenas uma das relacionadas à fisiopatologia da doença inflamatória, em situações de baixo nível sérico de vitamina D, poderiam ser fatores colaboradores para o aparecimento da doença. Após esse trabalho ter sido publicado, os

autores chegaram a sugerir que irmãos de pacientes com doença de Crohn que ainda não desenvolveram a doença podem ser aconselhados a ter certeza que não estão deficientes em vitamina D e que essa atitude pudesse de alguma forma ter uma ação preventiva⁶.

Trabalho da Universidade de Dublin controlado e randomizado, recrutando 27 pacientes em período de remissão da doença de Crohn procurou estudar qualidade de vida e força muscular. Os pacientes foram randomizados para receber 2.000 UI de vitamina D por dia ou placebo. Na linha de base, os níveis de vitamina D daqueles no grupo dessa vitamina foram de 26 ng/ml, enquanto os níveis no grupo placebo foram de 20 ng/ml. A força de aperto da mão e pontuações de fadiga foram semelhantes na linha de base nos grupos de tratamento e placebo. Após 3 meses de reposição, o grupo de tratamento aumentou seu nível sérico para 35 ng/ml, mantendo em 15 ng/ml no grupo placebo. Os pacientes com doença de Crohn tomando suplementos de vitamina D, cujos níveis de vitamina D foram 30 ng/ml ou maiores, apresentaram pontuações médias do Inflammatory Bowel Disease Questionnaire de 187, em comparação com a pontuação de 163 dos que tomaram placebo. Esse aumento de 24 pontos na pontuação de qualidade de vida superou o aumento de 20 pontos, que é considerado clinicamente significativo para pacientes e médicos. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida. A força de aperto do grupo da vitamina D aumentou significativamente em ambas as mãos, dominante e não dominante. Além disso, o grupo de tratamento experimentou significativamente menos fadigas física e mental após o tratamento⁷.

Resumindo as publicações como um todo, o que temos até agora é a sugestão de que a vitamina D tem papel crítico em manter a homeostase da barreira intestinal, preservando a integridade das junções celulares e regula de forma segura a resposta imuno inflamatória, levando a uma menor suscetibilidade de dano, diminuindo os riscos da DII. Essas ações, somadas aos seus benefícios genéticos podem também modificar a sua história fisiopatológica⁸.

Por outro lado, deve-se também considerar que outros estudos mostraram que a deficiência de vitamina D não se correlaciona à atividade das doenças inflamatórias, muitas vezes só se relacionando à complicações, como maior número de cirurgias realizadas, se

observarmos esses pacientes por curto período de tempo⁹.

Como orientação à conduta a ser tomada neste tópico pode-se dizer que nosso conhecimento atual indica que¹⁰:

- Os níveis da vitamina D devem ser monitorados, principalmente em localidades com menor exposição solar, em pacientes de pele escura, doenças mais graves e em desnutridos ou com sobrepeso;
- A suplementação deve ser indicada quando os níveis estão baixos, principalmente nos casos relatados acima, podendo chegar a 400.000 a 450.000 unidades em 8 a 9 semanas;
- Deve-se indicar manutenção, após os níveis estarem regularizados, de 2.000 unidades ao dia com o objetivo de atingirmos uma concentração acima de 30 ng/ml.

Referências bibliográficas

1. Yin K and Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. J Inflamm Research. 4(7), 2014:69-87
2. Reisch K M et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. World J Gastroenterol 2014 May 7; 20(17): 4934-4947
3. Ham M et al. Vitamin D Levels in Adults with Crohn's Disease Are Responsive to Disease Activity and Treatment. Inflamm Bowel Dis. 2014 ; 20(5): 856–860.
4. Veit LE et al. the vitamin D status in inflammatory bowel disease. Plos One. 9,2014;7:1-7
5. Nicholson I et al. Vitamin D as a therapy for colitis: A systematic review. Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 405–411
6. Wang TT et al. Direct and indirect induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD 15 – defensive β_2 innate immune pathway defective in Crohn disease. J Biol Chem. 22,2010; 285(4):2227-2231
7. Raftery T. Vitamin D supplementation improves muscle strength, fatigue, and quality of life in patients with Crohn's disease in remission: results of a randomized double-blind placebo-controlled study" DDW 2013; Abstract Sa1198.
8. Raftery T et al. Vitamin D: New Roles and Therapeutic Potential in Inflammatory Bowel Disease. Current Drug Metabolism. 2012, 13, 1294-1302
9. Pappa H. vitamin D deficiency and supplementation in patients with IBD. Gastroenterol & Hepatol. 10 (2), 2014:127-129
10. Hassan V et al. Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases Activity. Med J Malaysia . 68(1) February 2013