

Vitamina D – ações além do metabolismo do cálcio

Mônica Chang Wayhs

Doutora em Medicina / Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. Prof. Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Pediatra Nutróloga do Serviço de Metabologia e Nutrologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

A vitamina D sempre foi relacionada ao metabolismo do cálcio e à saúde óssea. Nos últimos anos, com a demonstração da existência de receptores da vitamina D em várias células, novas ações da vitamina D foram descobertas, ampliando sua atuação da prevenção ao tratamento de várias doenças crônicas.

A formação da vitamina D inicia na pele, com a conversão do 7-de-hidrocolesterol em vitamina D₃ (colecalfiferol) pela radiação ultravioleta. Na sequência, sofre nova hidroxilação, sendo transformada em 25-OH-D (calcidiol) no fígado e, por último, em 1,25OHD₃ (calcitriol) no rim. A enzima responsável por essa última conversão (25-OH-D-1- α -hidroxilase) tem sua transcrição ativada pelo paratormônio (PTH), que é secretado pela paratireoide em resposta à diminuição dos níveis séricos de cálcio e também de níveis séricos muito baixos de fosfato. O calcitriol estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfatos e, em conjunto com o PTH, estimula a produção e secreção de uma citocina conhecida como RANKL (ativador do receptor do fator nuclear κ -B), que exerce papel fundamental na osteoclastogênese e ativação dos osteoclastos gigantes que induzem a reabsorção óssea. O PTH e o calcitriol também são responsáveis pela indução da reabsorção de cálcio nos túbulos distais do rim. Além de influir no metabolismo de cálcio, o calcitriol é um regulador transcricional de vários genes, sendo sua ação dependente da ligação com o receptor nuclear da vitamina D. A descoberta desses receptores da vitamina D (RVD) em várias células não relacionadas à homeostase de cálcio e fósforo desencadeou a descoberta de várias outras ações desta vitamina.

Destacam-se as seguintes ações da vitamina D não relacionadas ao metabolismo ósseo:

- *Doenças cardiovasculares*: vários estudos demonstram os efeitos da vitamina D na saúde cardiovascular, como no controle da hipertensão, função endotelial, diminuição da calcificação vascular e alteração do metabolismo dos lipídios. Entretanto, ainda são insuficientes para considerar-se ser consenso o benefício da suplementação desta vitamina na prevenção de doenças cardiovasculares.
- *Pele*: além de ser responsável pela produção da vitamina D no corpo, a pele apresenta vários receptores responsivos à vitamina D, induzindo genes necessários para diferenciação, supressão e proliferação celular na pele, além da regulação do ciclo do folículo piloso. A vitamina D parece apresentar efeito benéfico no tratamento da psoríase e da acne.
- *Doenças autoimunes*: o receptor de vitamina D foi descoberto em células do sistema imune, como células apresentadoras de antígenos, macrófagos e células T, evidenciando o provável papel da vitamina D no sistema imune. A vitamina D inibe a proliferação e apoptose das células B ativadas, além de

inibir a diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas e de memória. Nos linfócitos T a vitamina D modula sua proliferação e função. A identificação dessas funções relacionadas ao sistema imune vislumbra a possibilidade de auxiliar no tratamento de doenças autoimunes, tendo em vista que processos inflamatórios mediados por células T possam ser suprimidos pela vitamina D.

- *Diabetes*: estudos experimentais têm demonstrado redução dos sintomas de diabetes tipo 1 em camundongos diabéticos não obesos, com a suplementação de vitamina D. A deficiência de vitamina D pode aumentar a gravidade da doença e a sua suplementação melhora a secreção de insulina, a sensibilidade periférica à insulina e os níveis da hemoglobina glicada. Apesar dos estudos sugerirem benefício no tratamento e prevenção do diabetes, com a suplementação da vitamina D, ainda não há consenso na literatura.
- Estudos demonstram que a vitamina D atravessa a barreira hematoencefálica e vários receptores de vitamina D podem ser encontrados no cérebro, tanto em células neuronais quanto não neuronais, influenciando durante o período de desenvolvimento, a apoptose e o ciclo celular do desenvolvimento cerebral. A vitamina D está envolvida no processo de diferenciação celular no cérebro, sendo que a sua deficiência durante o período de desenvolvimento está associada a cérebro menos diferenciado. Do ponto de vista comportamental, a deficiência da vitamina D no período neonatal também está associada à esquizofrenia e ao autismo, devendo-se dedicar especial atenção às gestantes.
- *Doença inflamatória intestinal*: estudos experimentais têm demonstrado benefício da vitamina D na redução dos sintomas da DII.
- *Câncer*: foi demonstrada relação inversa entre a exposição à irradiação ultravioleta, ingestão e/ou níveis séricos de calcidiol. Alguns estudos sugerem o aumento de 50% no risco do desenvolvimento de câncer de colon, próstata e de mama, em pessoas com deficiência de vitamina D. Apesar de ter sido demonstrada a participação da vitamina D em vários mecanismos celulares, como a modulação da morte

celular, a apoptose, a diferenciação e a inibição da angiogênese, ainda não há mecanismo que explique sua atividade anticâncer. O papel da vitamina D na prevenção ou no tratamento do câncer deve continuar sendo estudado.

- *Doenças infecciosas*: apesar de não ter sido demonstrada relação da vitamina D com a redução das infecções de vias aéreas superiores, alguns estudos demonstram seu benefício no tratamento da tuberculose. Relacionam-se os benefícios da suplementação da vitamina D no tratamento da tuberculose ao aumento da atividade antimicrobiana dos macrófagos e da expressão do peptídeo catalécidina.
- *Doenças pulmonares*: em asmáticos, estudos sugerem que níveis altos da vitamina D sejam associados a melhor função pulmonar, menos hiperreatividade brônquica e melhor resposta à corticoterapia. Níveis reduzidos de receptores da vitamina D foram observados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, sugerindo sua associação com enfisema e diminuição da função pulmonar.
- *Musculatura esquelética*: a vitamina D está relacionada a homeostase do cálcio, proliferação e diferenciação celular, tamanho da fibra muscular, prevenção da degeneração gordurosa, proteção contra a resistência à insulina e mobilização do ácido aracdônico. A deficiência da vitamina D foi associada à reduzida força muscular, capacidade de exercício e função muscular, principalmente com nível sérico inferior a 16 ng/mL.
- *Gestação e placenta*: a deficiência da vitamina D foi associada a pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, vaginose bacteriana e aumento do risco de parto cesáreo. A vitamina D pode influenciar a expressão dos genes em várias vias, sendo que algumas destas podem ter papel crucial no desenvolvimento cerebral. Para o feto, estudos experimentais têm demonstrado que a deficiência da vitamina D está relacionada à malformação do sistema nervoso central, como o alargamento dos ventrículos laterais, redução do fator de crescimento do nervo e redução da expressão de vários genes envolvido na neurotransmissão e estrutura neuronal.

A observação das funções da vitamina D em vários órgãos e, inclusive, sua importância para o desenvolvimento do feto tornam de fundamental importância a investigação do seu estado nutricional em qualquer idade. Apesar de ainda não se conhecer todas as ações da vitamina D e o efeito da sua suplementação no tratamento e prevenção das doenças crônicas, deve-se garantir a ingestão da necessidade diária de vitamina D (400 UI para menores de 1 ano e 600 UI para crianças com idade superior a 1 ano), bem como o tratamento dos casos de insuficiência e deficiência.

REFERÊNCIAS

1. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Dec;9(12):941-55.
2. Vanga SR, Bommana S, Kroll M, Lakkireddy D. Impedance Changes on Defibrillation Coils after Atrial Fibrillation Ablation: Lead Damage or Electromechanical Interference? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 Oct 28.
3. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Jun 1.
4. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheid M, *et al*. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res*. 2011;12:31.
5. Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011 Jun 6.
6. Ubbenhorst A, Striebich S, Lang F, Lang UE. Exploring the relationship between vitamin D and basic personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Jun;215(4):733-7.
7. Sundar IK, Hwang JW, Wu S, Sun J, Rahman I. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Mar 4;406(1):127-33.
8. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Jul;125(3-5):159-68.
9. Bartoszewska M, Kamboj M, Patel DR. Vitamin D, muscle function, and exercise performance. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Jun;57(3):849-61.
10. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010 Dec;31(12):1027-34.
11. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010 Jan;74(1):71-5.
12. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev*. 2010 Aug;68(8):465-77..