

VITAMINA D – APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

Helena Canhão*

A vitamina D pode ser obtida a partir de duas formas – ingerida oralmente, na dieta ou como suplemento dietético (ergocalciferol ou vitamina D₂), ou ser sintetizada na pele exposta a radiação ultravioleta (colecalciferol ou vitamina D₃)¹ sendo este último, o mecanismo predominante. A vitamina D, para se tornar metabolicamente activa, deve ser hidroxilada. A primeira hidroxilação ocorre no fígado, da qual resulta a 25-hidroxivitamina D, que é a forma circulante predominante, mas que necessita de sofrer uma segunda hidroxilação no rim para ser metabolicamente activa, a 1,25- dihidroxi-vitamina D.

A vitamina D activa é uma hormona lipossolúvel cuja função mais conhecida é a regulação dos níveis séricos do cálcio, intervindo no metabolismo fosfo-cálcico. As três hormonas principais que regulam a homeostasia do cálcio são a paratormona, a vitamina D e a calcitonina. Os níveis séricos são regulados através da acção destas 3 hormonas em 4 órgãos principais: o osso, as paratiroides, o intestino e o rim. A vitamina D contribui para aumentar os níveis séricos de cálcio, ao aumentar a absorção de cálcio no intestino, através da ligação a receptores específicos. Os osteoblastos também possuem receptores para a vitamina D; os seus metabolitos activos podem modular a osteoclastogénese influenciando a síntese e secreção local de osteoprotegerina e de RANK ligando.² Actualmente, as principais aplicações terapêuticas da vitamina D são a prevenção e o tratamento da osteoporose. Num estudo publicado em 1992, Chapuy *et al*¹² demonstraram que a terapêutica com cálcio e vitamina D, em mulheres idosas, reduzia o risco de fracturas da anca e de outras fracturas não vertebrais.

A vitamina D tem sido utilizada sobretudo na terapêutica da osteoporose senil e na prevenção e terapêutica da osteoporose secundária à terapêutica com corticosteróides. Os estudos recentes com fár-

macos que demonstraram eficácia na terapêutica da osteoporose, nomeadamente pós-menopausa, têm sido efectuados em doentes medicados com suplementos de cálcio e vitamina D.⁴⁻¹¹

Os polimorfismos dos receptores da vitamina D têm sido objecto de investigação como um dos possíveis factores genéticos que regulam a massa óssea. No entanto, os resultados obtidos são contraditórios, provavelmente pelo carácter poligénico da osteoporose que tem impedido o isolamento de um factor genético isolado determinante.¹²

Mas, no passado, a osteomalácia, nomeadamente o raquitismo infantil, era a principal patologia óssea relacionada com a vitamina D. Num artigo¹ muito interessante publicado neste número da Acta Reumatológica Portuguesa, J Martins e Silva, apresenta-nos a história do raquitismo, a identificação da sua etiologia, a descoberta dos efeitos biológicos da radiação ultravioleta e dos suplementos lipídicos da dieta e a identificação das principais formas da vitamina D.

O raquitismo foi durante séculos uma patologia prevalente e incapacitante, cujas etiologia e terapêutica foram desconhecidas até quase metade do século XX. O facto da doença ser influenciada por factores dietéticos e pela exposição solar, aumentou os resultados contraditórios e prolongou as dúvidas sobre o tratamento. Foi só após caracterização das formas químicas da vitamina D e identificação dos efeitos da radiação ultravioleta, que foi estabelecida a relação entre raquitismo e deficiência de vitamina D. Só então este começou a ser tratado de forma sistemática, com mudança de hábitos alimentares e estilos de vida, promoção do exercício físico, maior exposição solar, aumento da ingestão láctea e suplementos dietéticos com vitamina D.

Evidências recentes demonstraram que a vitamina D desempenha funções biológicas muito importantes para além do seu papel no metabolismo do osso e na homeostasia do cálcio e que outras células, para além do intestino e do osso, possuem receptores para a vitamina D, nomeadamente células envolvidas em processos inflamatórios como macrófagos, linfócitos T e B e células dendríticas.

*Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria e Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

No futuro perspectiva-se a descoberta de novas funções determinantes da vitamina D, nomeadamente através dos seus efeitos anti-inflamatórios e anti-ateroscleróticos, que podem estar envolvidos na fisiopatologia, prevenção e terapêutica de doenças como o lúpus eritematoso sistémico, diabetes *mellitus* tipo I, esclerose múltipla, tiroidite autoimune e doença inflamatória intestinal, entre outras. A carência de vitamina D e os baixos níveis séricos têm sido associados, nalguns estudos, à ocorrência destas patologias em modelos experimentais.¹³⁻¹⁵ Em humanos, alguns resultados também apoiam a influência da vitamina D e inclusivamente a sua utilização terapêutica para a prevenção e/ou tratamento destas doenças.¹⁶

A vitamina D interage com o sistema imune, nomeadamente inibindo a proliferação de linfócitos T, sobretudo dos Th1, a produção de interleucina (IL)-2 e interferão (IFN)-gama.¹⁷ A vitamina D inibe também a produção e a secreção de anticorpos pelas células B.¹⁸ Aparentemente, não interfere na proliferação de células dendríticas, mas atrasa a diferenciação dos monócitos nestas células. Modula ainda as respostas macrofágicas, impedindo a libertação de quimocinas e de citocinas pró-inflamatórias e a produção de enzimas lisosómicas que aumentam o *stress* oxidativo. Em conjunto, estes efeitos conferem uma acção anti-inflamatória à forma activa da vitamina D.¹⁹

Os receptores da vitamina D também exercem efeitos imunomodulatórios ao distribuírem-se em várias células do sistema imune, como monócitos, células dendríticas e linfócitos T activados. Mas tal como para a regulação da massa óssea, o efeito dos polimorfismos do gene do receptor da vitamina D na etiologia, fisiopatologia e prognóstico de doenças autoimunes não está estabelecido.^{20,21}

Outro efeito, que será provavelmente clarificado no futuro, é o papel da vitamina D nas calcificações extravasculares e o seu efeito anti-aterogénico. Targher *et al.*²² demonstraram que em doentes com diabetes tipo II, a espessura da camada média da artéria carótida se correlacionava inversamente com os níveis séricos de vitamina D. Os doentes com osteoporose sofrem frequentemente de calcificações vasculares e estas são preditivas, quer do risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular, quer do risco de fracturas osteoporóticas.²³ As causas subjacentes às alterações ósseas e vasculares podem ser múltiplas e são objecto de intensa investigação, mas pensa-se que a vitamina D pode ter um papel importante nestes mecanismos.

O envelhecimento cursa com manifestações características como osteopenia, calcificações em tecidos moles e vasculares, aterosclerose e hipogonadismo. O papel patogénico de baixos níveis séricos de vitamina D em idosos está bem documentado.²⁴ No entanto, estudos recentes em modelos de rato mutantes que apresentam hipervitaminose D²⁵ mostraram envelhecimento precoce com as características descritas acima e diminuição da sobrevivência, o que indica que, em modelos experimentais, a actividade excessiva da vitamina D e o balanço alterado de cálcio podem acelerar o processo de envelhecimento. Em humanos, este efeito não é conhecido.

Outro aspecto controverso é a relação entre níveis séricos de vitamina D e a ocorrência de patologias. Se para a normal fisiologia do osso se considera que há níveis mínimos normais, para outras patologias não são conhecidos os limiares de normalidade. Por outro lado, os níveis séricos da vitamina D variam com vários factores como a latitude e a raça do indivíduo e dentro dos valores considerados normais há indivíduos com massas ósseas muito variáveis.

Podemos afirmar com alguma segurança que as acções e os efeitos da vitamina D não se resumem ao osso e à homeostasia do cálcio e que nos próximos anos novos efeitos poderão vir a ser clarificados. Entretanto, poderemos saber mais sobre a história da vitamina D e do raquitismo lendo o artigo já citado,¹ publicado neste número da revista.

Correspondência para:

Helena Canhão
Serviço de Reumatologia
Hospital de Santa Maria
Av. Egas Moniz
1600 Lisboa
E-mail: helenacanhao@netcabo.pt

Referências:

1. Martins Silva J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta Reuma Port* 2007; 205-229
2. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1618-1626.
3. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;

- 348: 1535-1541.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
 6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
 7. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-1249.
 8. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
 9. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792-798.
 10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
 11. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468.
 12. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006; 145: 255-264.
 13. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37: 552-558.
 14. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64.
 15. Lemire JM, Ince A, Takashima M1, et al. 25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12: 143-148.
 16. Littorin B, Blom P, Scholin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49: 2847-2852.
 17. Mattner F, Smirollo S, Galbiati F, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000; 30: 498-508.
 18. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001; 99: 82-93.
 19. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-1142.
 20. Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 964-971.
 21. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, Wang X, Wu Y, Ghosh S. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 711-724.
 22. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 593-597.
 23. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppert M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis - from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251-259.
 24. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007 May 23; [Epub ahead of print]
 25. Razzaque MS, Lanske B. Hypervitaminosis D and premature aging: lessons learned from Fgf23 and Klotho mutant mice. *Trends Mol Med* 2006; 12: 298-305.