



VITAMINA D E RELAÇÃO COM A ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

CLARA MARIA AZEVEDO DOS SANTOS ¹

DAIANA MACHADO MOURA ²

JORGE CRISTIANO DE CARVALHO JUNIOR ³

JULIANE DA PAIXÃO FERREIRA ⁴

NATALIE JESUS DA CRUZ ⁵

ORIENTADOR: DARCTON S. DE AGUIAR

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, desmielinizante e degenerativa do sistema nervoso central. Estudos apontam que a vitamina D está associada com as doenças autoimunes. **Objetivo:** Entender a relação da vitamina D no tratamento da esclerose múltipla, compreender de que forma o uso suplementar da vitamina D reduz a: suscetibilidade para EM evolução para as formas mais graves e até mortalidade de pacientes com EM. **Metodologia:** A busca dos artigos foi feita por meio dos sites PUBMED, Scielo, LILICS, entre outros. **Resultado:** Foram encontrados evidências científicas que mostraram benefícios por meio dos efeitos anti-inflamatórios da vitamina D e sua função imunomoduladora e antioxidante. Inclusive foi constatado redução de recidiva e melhora no bem-estar do paciente. **Considerações finais:** Hoje, ainda não existe um protocolo clínico cientificamente aprovado sobre a suplementação de vitamina D como forma única de tratamento, mas sabe-se que ela auxilia no tratamento ou prevenção de doenças autoimunes como a EM.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D; Esclerose Múltipla; Hipovitaminose.

1 Graduando em Medicina Veterinária do Centro Universitário UNIFTC, Campus de Salvador. E-mail: daiana.moura@ftc.edu.br

2 Graduando em Enfermagem do Centro Universitário UNIFTC, Campus de Salvador. E-mail: jorgec.carvalho7@gmail.com

3 Graduando em Nutrição do Centro Universitário UNIFTC, Campus de Salvador. E-mail: julianaferreirap@hotmail.com

4 Graduando em Nutrição do Centro Universitário UNIFTC, Campus de Salvador. E-mail: natalienty@hotmail.com

5 Graduando em Nutrição do Centro Universitário UNIFTC, Campus de Salvador. E-mail: claramariazevedo@gmail.com

6 Docente do Centro Universitário UNIFTC, Campus de Salvador. E-mail: darcton.aguiar@ftc.edu.br

ABSTRACT

VITAMIN D AND RELATIONSHIP WITH MULTIPLE SCLEROSIS: NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, demyelinating and degenerative disease of the central nervous system. Studies indicate that vitamin D is associated with autoimmune diseases. The objective of this review is to answer whether there is evidence that indicates benefits from the therapeutic use of vitamin D for patients with MS. The search for articles was carried out through the websites PUBMED, Scielo, LILICAS, among others. Scientific evidence was found that showed benefits through the anti-inflammatory effects of vitamin D and its immunomodulatory and antioxidant function. There was even a reduction in recurrence and an improvement in patient well-being.

KEYWORDS: Vitamin D; Multiple Sclerosis; Hypovitaminosis.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica, heterogênea, progressiva, neurodegenerativa, autoimune e desmielinizante, sendo a mais comum do sistema nervoso central (SNC) o qual é constituído pelo encéfalo e medula espinhal. (Nogueira, *et al*, 2021). Os sintomas mais comuns são distúrbios sensoriais como formigamento ou demência, dificuldades para caminhar, fraqueza, problemas de visão, perturbações cognitivas e emocional. (Carvalho, *et al*, 2023).

O comprometimento cognitivo é prevalente na esclerose múltipla (EM), afetando até 65% dos pacientes e impactando negativamente a qualidade de vida. Diversas funções cognitivas, como memória verbal e não verbal, além da velocidade de processamento de informações, são afetadas pela deficiência cognitiva na EM. Estudos em humanos têm sugerido a influência positiva da vitamina D no funcionamento cognitivo, sendo que pesquisas recentes associam baixos níveis séricos de 25 (OH)D à disfunção cognitiva em adultos. (Darwish, *et al*, 2017).

A etiologia da EM permanece desconhecida, entretanto, sabe-se que é uma doença de caráter multifatorial, sendo resultado da interação de fatores genéticos e ambientais. Portanto, a influência de fatores ambientais possui intrínseca relação com o grau de exposição solar e consequentemente níveis endógenos de vitamina D (Nogueira, *et al*, 2021).

A vitamina D, ou colecalciferol, é um hormônio esteroide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireoides, os rins e o intestino. Em alguns estudos têm demonstrado a associação de deficiência da vitamina D também em pacientes com EM e o seu papel não somente na diminuição das taxas de recidiva, como também da prevenção do seu surgimento. (Marques, *et al*, 2021).

O estudo de Smolders *et al.*, encontrou uma correlação positiva entre níveis mais elevados de vitamina D no sangue e uma taxa reduzida de recaídas em pacientes

com EM. Além disso, um ensaio clínico randomizado de Burton *et al.* (2010) observou que a suplementação de vitamina D estava associada a uma diminuição das lesões no cérebro de pacientes com EM.

A relação entre as alterações nos níveis de vitamina D e a esclerose múltipla tem sido objeto de intensa pesquisa nas últimas décadas. A vitamina D desempenha um papel crucial no sistema imunológico e na saúde geral do organismo, e sua deficiência tem sido associada ao desenvolvimento e à progressão da esclerose múltipla.

Nesta revisão, exploraremos o impacto das alterações da vitamina D em pacientes com essa doença autoimune, analisando como a suplementação e a exposição solar podem desempenhar um papel importante no manejo e na compreensão da esclerose múltipla.

Para tanto, o objetivo desse trabalho é entender a relação da vitamina D no tratamento da esclerose múltipla, compreender de que forma o uso suplementar da vitamina D reduz a: suscetibilidade para evolução da EM para as formas mais graves e até mortalidade de pacientes com EM.

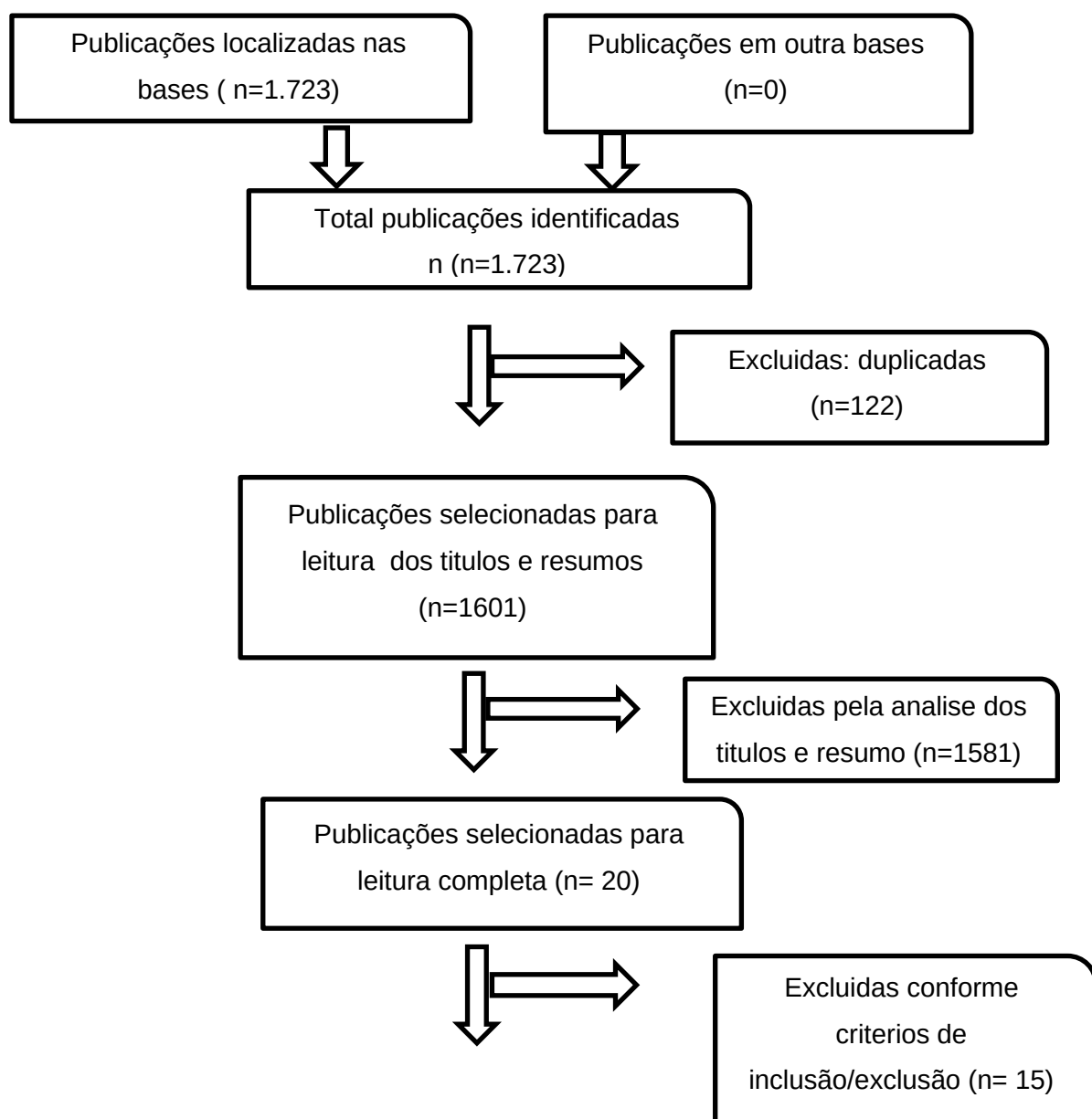
METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma narrativa da literatura que abrange estudos obtidos em bases já elaboradas, constituída através de fontes de pesquisa como: PUBMED, SCIELO, LILICS. Por conterem um grande acervo para pesquisa utilizou-se as referidas bases de dados em virtude do seu conhecimento no meio científico. Utilizamos como critério de inclusão: publicados nos últimos 10 anos, evidenciando o papel da vitamina D como suplementação ou terapia medicamentosa para o tratamento da EM. Com o intuito de reunir informações concretas, significativas para uma análise pontual da atuação da vitamina D na EM. Os critérios de exclusão: artigos de revisão e artigos sem evidência científica sobre a vitamina D e EM. Para a realização deste trabalho foram utilizados: artigos científicos, referenciais teóricos disponíveis e cessados na íntegra por meio online nos idiomas português e inglês. Os descritores utilizados foram: Vitamina D, Esclerose Múltipla e Hipoitaminose.

RESULTADOS

De acordo com a estratégia definida, a busca bibliográfica online nas bases de dados somou 1.723 artigos encontrados com critérios de inclusão: publicados nos últimos 10 anos, evidencia o papel da vitamina D como suplementação ou terapia medicamentosa para o tratamento da EM. Desses artigos foram selecionados 05 artigos científicos que estão apresentados no Quadro 1.

Fluxograma 1. Fluxograma dos resultados.



Publicações incluídas (n = 5)

Fonte: autoria própria, 2023.

Quadro 1: Relação dos artigos selecionados

Autor/Ano	Desenho do estudo	Objetivo	Métodos	Resultados
Kim, et al / 2022	Estudo unicêntrico randomizado e duplo-cego	Analisar as assinaturas de expressão gênica da suplementação de vitamina D nos principais subconjuntos de células imunológicas (células T CD4 ⁺ e células B CD19 ⁺) de células mononucleares do sangue periférico extraído de pacientes com EM. Inscritos em um estudo de seis meses de suplementação de vitamina D em altas doses.	Ensaio completo com 40 pacientes para receber doses altas (10.000 UI/dia) ou baixas (400 UI/dia). Sangue coletado no início e ao final de 6 meses do grupo de tratamento que receberá altas doses. Critérios de inclusão foram diagnóstico de EM remitente-recorrente, idade (18 a 55 anos), com nível sérico de 25-hidroxivitamina D de 20 a 50 ng/mL. Critérios de exclusão uso existente de suplementação de vitamina D em altas doses	Pacientes com esclerose múltipla apresentam alterações no estresse oxidativo e no metabolismo xenobiótico. A suplementação com a vitamina D melhorar expressão gênica.
Darwish, et al / 2017	Ensaio clínico	Reposição oral com vitamina D3 ora associado a teste de cognição dos pacientes com EM.	Ensaio clínico com oitenta e oito pacientes com EM com EM recorrente-remitente e tipo clinicamente isolado de EM, com mais de 18 anos de idade, tratados com interferon beta, foram incluídos. Os testes cognitivos foram realizados no início e aos 3 meses usando a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), Stroop, Modalidades de Dígitos Símbolos (SDMT) e Teste Breve de Memória Visuoespacial (BVMT-R). A 25 (OH)D sérica foi medida no início e no final do estudo	A reposição de vitamina D3 melhorou o desempenho cognitivo dos pacientes com EM após 3 meses. Nível sérico suficiente de 25 (OH)D previu melhor desempenho cognitivo. A reposição de vitamina D3 poderia melhorar o desempenho cognitivo em pacientes com esclerose múltipla e fazer uma diferença

				significativa na qualidade de vida do paciente.
Connell, et al, 2013	Este é um ensaio clínico unicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de centro único.	Examinar, durante um período de tratamento de 24 semanas, os efeitos nas medidas imunológicas como resultado primário, tanto em pacientes com CIS (síndrome clínica isolada) quanto em participantes saudáveis de controle, randomizados para uma das duas doses de vitamina D (5.000 ou 10.000 UI/dia) ou ao placebo.	Este é um estudo de fase II, exploratório, duplo-cego, com variação de dose, randomizado e controlado por placebo, liderado por um investigador de centro único, para avaliar as respostas imunológicas a duas doses de vitamina D em pacientes com CIS e em participantes de controle saudáveis. O recrutamento começou em novembro de 2012. No total, 45 pacientes com CIS e 39 participantes saudáveis de controle serão inscritos e randomizados para um dos três braços, óleo placebo ou óleo de vitamina D, em uma dose de 5.000 UI ou 10.000 UI, todos por via oral por um período de 24 semanas.	A suplementação de vitamina D parece ter potencial como agente terapêutico para EM, não ficou claro nesse estudo a dose ideal de vitamina D necessária para efetuar mudanças no sistema imunológico.
Holmoy, et al, 2017	Ensaio clínico randomizado	Examinar se CTX e PINP (marcadores osseos) predizem a perda óssea e se a suplementação de vitamina D3 afeta esses marcadores de formação e renovação óssea em pessoas com EM.	Avaliação do efeito de 20.000 UI de vitamina D, semanalmente em comparação com placebo nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo em 68 pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente.	Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D mais que duplicaram no grupo da vitamina D, e o hormônio da paratireóide diminuiu no grupo da vitamina D em comparação com o grupo do placebo na semana 48 e na

				semana 96. No entanto, não houve efeito na formação óssea, conforme medido pelo tipo de procolágeno. IN propeptídeo (PINP), ou na reabsorção óssea medida pelo telopeptídeo de ligação cruzada C-terminal do colágeno tipo I (CTX1). Nem o PINP nem o CTX1 previram a perda óssea desde o início até a semana 96.
Camú, et al, 2019	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a segurança e eficácia do colecalciferol em pacientes com EM remitente-recorrente (EMRR).	estudo duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, com duração de 2 anos, 181 pacientes com EMRR foram randomizados Os principais critérios de inclusão foram uma concentração sérica baixa de 25-hidroxivitamina D (25OHD) (<75 nmol/L), um tratamento com interferon beta-1a 44 µg (SC 3 vezes por semana) 4 meses ± 2 meses antes da randomização, e em pelo menos uma recaída documentada durante os 2 anos anteriores. Os pacientes receberam altas doses de colecalciferol oral 100.000 UI ou placebo em semanas alternadas durante 96 semanas.	Os pacientes que completaram tratamento de 02 anos, todos os parâmetros de eficácia favorecem a suplementação da vitamina D. Houve redução de novas lesões hipointensas ponderadas em T1, uma menor volume de lesões hipointensas ponderadas em T1 e menor progressão da EDSS (Escala Expandida de Status de Incapacidade

Fonte: autoria própria, 2023

DISCUSSÃO

Este estudo observou dentre os artigos analisados, muitos resultados positivos sobre a relação da vitamina D em pacientes com EM, como melhorar a cognição no início do curso da doença com uma intervenção simples, como a suplementação de vitamina D₃, poderia fazer uma diferença significativa na qualidade de vida do paciente. (Darwish, H. *et al* 2017).

Apresenta um importante papel imunorregulatório em várias células do sistema imunológico: células dendríticas, linfócitos B e macrófagos. Além disso, participa da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico-macrofágico (Hewison, 2011). Em vista disso, ela desempenha interação com o sistema imunológico além da sua função no metabolismo do cálcio e formação óssea (Darwish, H. *et al* 2017).

De acordo com dados de um estudo *in vitro* com células do sangue periférico de pacientes em uso de vitamina D, níveis séricos acima de 40 ng/mL são passíveis de provocar ação moduladora nas células do sistema imune. (Brum, *et al*, 2014). Entretanto estudos não sustentam que a suplementação semanal de vitamina D em altas doses seja benéfica para a saúde óssea em pessoas ambulatoriais com EM, e sugere que a suplementação semanal de vitamina D por si só não é suficiente para prevenir a perda óssea em pessoas com 0 EM que não são deficientes em vitamina D. (Holmøy *et al*. BMC Neurology (2017)

Ainda segundo BRUM *et al* 2014, pode-se recomendar o uso de suplementação de vitamina D em doses capazes de manter os níveis séricos dos pacientes entre 40 ng/mL e 100 ng/mL, pois estes são considerados não tóxicos. Investigação feita em modelos experimentais indicam que a administração de vitamina D evitou a progressão da doença. (Holmoy, *et al*, 2017)

Os níveis séricos basais de vitamina D podem ser um preditor de melhorias na patologia da doença devido à suplementação de vitamina D, perfil de citocinas e estado de incapacidade, mas possivelmente também taxa de recidiva, qualidade de vida, mobilidade. (Berezowsk, *et al*, 2019).

Porém, alguns estudos apontam que existem também fatores ambientais envolvidos no despontar da EM. Verificou-se a existência de um gradiente geográfico do número de casos que aumenta à medida que a distância ao equador aumenta, isto é, a incidência aumenta com a latitude. Uma explicação para esta situação é a incidência de radiação que é menor em países mais afastados do equador. (Kim, *et al* 2022).

Não obstante, as evidências do papel do meio ambiente no desenvolvimento da EM são apoiadas por uma forte correlação entre a incidência/prevalência da EM e o aumento da latitude e níveis mais baixos de exposição solar, sugerindo uma associação com a produção de vitamina D . Os indivíduos que emigram antes dos 15 anos de idade de uma área de elevada prevalência de EM para uma de baixa prevalência adquirem um risco menor de EM no seu novo país de residência. Os estudos de migração fornecem talvez o apoio mais forte para o papel dos fatores ambientais nesta doença. (Kim, *et al* 2022)

Após análise do estudo proposto através da suplementação da vitamina D promovida altas doses em pacientes com EM, apresentou resultados sem efeitos benéficos substanciais no sistema Imunológico. (Muris, *et al* 2016). Um estudo norte americano também indicou baixa predisposição ao desenvolvimento de esclerose múltipla em indivíduos com taxa acima de 50nmol de concentração sanguínea de vitamina D, onde o risco foi diminuído em 61% quando comparado a outros indivíduos com baixa concentração sérica da vitamina. (Alharbi, F.M. *et al* 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi constatado na literatura, A vitamina D é um suplemento vitamínico mineral, cuja função está relacionada à saúde óssea, responsável também por outras atividades,

regula o crescimento, sistema imunológico, cardiovascular, muscular, metabolismo e insulina, mantendo as concentrações adequadas de cálcio e fósforo no organismo. Quando combinada com outros micronutrientes, a vitamina D torna-se solúvel em gordura, adquirida através dos alimentos e da luz solar. Foram avaliadas as principais doenças causadas pela falta de vitamina D, observando que o consumo excessivo pode causar sérios problemas, como a obesidade, já desnutrida. Dos estudos analisados pode-se concluir que a biodisponibilidade da vitamina D está associada à regulação e manutenção para uma vida.

A avaliação final do trabalho demonstra a percepção positiva da maioria dos pacientes de EM acerca do uso da vitamina D na terapia clínica, onde a maioria tem o conhecimento do uso e relatam a melhora clínica depois da suplementação, confirmando a hipótese levantada, juntamente com os alimentos como gema de ovo, bife de fígado, sardinha, Cogumelos shiitake, Salmão, Atum, leite integral são alguns dos exemplos onde se concentra uma boa quantidade de nutriente, para tentarmos melhorar potencialmente os resultados dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALHARBI, F.M. Update in vitamin D and multiple sclerosis. **Neurosciences**; an update. Université Pierre et Marie Curie, Paris, Mar. 2017.

BERTOTTI, A. P.; LENZI, M. C. R.; PORTES, J. R. M. O portador de Esclerose Múltipla e suas formas de enfrentamento frente à doença. **Barbaroi**, n. 34, p. 101–124, 1 jun. 2011.

BHARGAVA, P. et al. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation. **JCI Insight**, v. 2, n. 19, 5 out. 2017.

DANKERS W, COLIN EM, HAMBURG JP van, LUBBERTS E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017;7(JAN)

DESEILLIGNY, C.P; SOUBERBIELLE, J.C; Vitamin D and multiple sclerosis: FEIGE, J. et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 783, 16 mar. 2020.

FERNANDES, J. **Vitamina D e Esclerose Múltipla: Uma relação de esperança?** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/79673/1/M_joana%20fernandes.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2023.

INTRODUÇÃO 1.1 DEFINIÇÃO DA ESCLEROSE MÚTIPLA. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8VVNRK/2/disserta__o_vers_o_final.pdf>.

IZAR, G. Sobre o desenho: entrevista com John Gero. **Pós. Revista do Programa de Pós-Graduação em Arquitetura e Urbanismo da FAUUSP**, v. 22, n. 38, p. 12, 18 dez. 2015.

LOPES PP. PROTEÇÃO SOLAR:O papel da vitamina D. *Br J Psychiatry* . 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, fev. 2010.

Saudi Arabia, Abr. 2015

SOARES, L.; GASPAR, E.; ANDRADE, S. ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE IDOSO COM ALZHEIMER NURSING ASSISTANCE TO THE ELDERLY PATIENT WITH ALZHEIMER. **Rev Inic Cient e Ext**, v. 1, p. 155–61, 2018.

SUMMERDAY, N.M; et al. Vitamin D and Multiple Sclerosis: Review of a Possible Association. *Journal of Pharmacy Practice*, New York, vol. 25 n. 1 out., 2011