

A VITAMINA D NO TRATAMENTO E NO PROGNÓSTICO DE DOENÇAS AUTOIMUNES

VITAMIN D IN THE TREATMENT AND PROGNOSIS OF AUTOIMMUNE DISEASES

AXEL JUNIO PROCOPIO KLADIWA¹, BRUNO ADAS GONÇALVER PEREIRA¹, FREDERICO BERNARDO SAPORI MOREIRA¹, LUIZ ROBERTO OLIVEIRA JUNQUEIRA NETO¹, MARCELO HENRIQUE SILVA BARROSO¹, NADIR ALVES DE OLIVEIRA NETA¹, RAISSA LOPES DE OLIVEIRA², RAPHAELA FREIRE DE SÁ¹, TIAGO KER E LIMA¹, VICTOR AMARAL FERREIRA DE AQUINO¹, KARINNE NANCY SENA ROCHA¹, TALYSSA JUNQUEIRA ARANTES², BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{3*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade Alfredo Nasser; 3. Médico, coordenador e médico do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, coordenador e médico da UTI do Hospital de Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007
bernardocsg1@gmail.com

Recebido em 06/07/2020. Aceito para publicação em 24/08/2020

RESUMO

Nos seres humanos, a vitamina D é produzida na pele durante a exposição à luz solar e 20% é obtida através da dieta. A vitamina D é essencial para a homeostase do cálcio, para o metabolismo do fosfato e para a saúde óssea. O receptor de vitamina D e as enzimas ativadoras da vitamina D são expressas em diversos tecidos, e o metabólito ativo da vitamina D, 1,25-di-hidroxitamina D [1,25 (OH) 2D3], é considerado um potente modulador imune com influência nas respostas imunes inatas e adaptativas. A irradiação ultravioleta e o mecanismo de conversão em vitamina D desempenha papel nas respostas imunológicas locais e sistêmicas para reduzir a gravidade de algumas doenças inflamatórias e imunológicas, como esclerose múltipla (EM), asma, diabetes mellitus tipo I, tireoidite de Hashimoto, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), artrite reumatoide e síndrome antifosfolípide (APS), modulando as funções celulares imunes adaptativas. A expressão do receptor de vitamina D nas células imunológicas destacou um papel interessante na imunidade, visto que a vitamina D possui um efeito imunológico local via receptores intracelulares de vitamina D, conhecidos por estarem presentes em monócitos, em macrófagos, em células T, em células B, em células assassinas e em células dendríticas. Os efeitos imunomoduladores da vitamina D e seus análogos têm sido bem caracterizados em células dendríticas, que são conhecidas por estimularem linfócitos através da apresentação de antígenos. As doenças autoimunes são caracterizadas pela destruição de autotecido através de respostas imunes adaptativas que evitam a regulação imune. A vitamina D foi definida como um sistema imunológico natural modulador que atua na regulação da diferenciação e da atividade de células TCD4+, resultando em uma resposta Th1 e Th2 mais equilibrada, além de limitar o desenvolvimento de células T autorreativas, impedindo a inflamação e a autoimunidade. O paralelo aumento crescente da incidência mundial de deficiência de vitamina D em todas as faixas etárias, incluindo crianças e adolescentes, levanta algumas questões sobre o envolvimento putativo da deficiência de vitamina D na fisiopatologia de doenças autoimunes, tornando estratégias nutricionais para aumentar a ingestão de

vitamina D essenciais para combater a tendência epidemiológica, especialmente em regiões onde a exposição ao sol é limitada pela latitude ou pelo estilo de vida dos indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D, doença autoimune, autoimunidade, tratamento, prognóstico.

ABSTRACT

The production of vitamin D in humans is in the skin during exposure to sunlight, although the diet provide through 20%. Vitamin D is essential for calcium homeostasis, phosphate metabolism and bone health. The vitamin D receptor and vitamin D activating enzymes are expressed in various tissues, and the active vitamin D metabolite, 1,25-dihydroxyvitamin D [1.25 (OH) 2D3], is considered a potent immune modulator, influencing innate and adaptive immune responses. Ultraviolet irradiation and the mechanism of conversion to vitamin D plays a role in local and systemic immune responses to reduce the severity of some inflammatory and immunological diseases, such as psoriasis, multiple sclerosis, asthma, type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis and antiphospholipid syndrome, modulating adaptive immune cell functions. The expression of the vitamin D receptor in immune cells highlighted an interesting role in immunity, since vitamin D has a local immunological effect via intracellular vitamin D receptors, known to be present in monocytes, macrophages, T cells, B cells, cells killers and dendritic cells. Have been well characterized the immunomodulatory effects of vitamin D and its analogs in dendritic cells, which are known to stimulate lymphocytes through the presentation of antigens. The destruction of auto-tissue through adaptive immune responses could be by vitamin D, avoid autoimmune diseases. The natural immune system modulates the regulation of CD4 + T cell differentiation and activity, resulting in a more balanced Th1 and Th2 response. In addition, to limiting the development of self-reactive T cells, preventing inflammation and autoimmunity. The parallel growing increase in the worldwide incidence of vitamin D. The deficiency in all age groups, as children and adolescents,

raises some questions about the putative involvement of vitamin D deficiency in the pathophysiology of autoimmune diseases, making nutritional strategies to increase vitamin intake D essential to combat the epidemiological trend, especially in regions where exposure to the sun is limited by individuals' latitude or lifestyle.

KEYWORDS: Vitamin D, autoimmune diseases, autoimmunity, therapy, prognosis.

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D3, coлекаliferol, é oferecida pela dieta ou sintetizada na epiderme a 7-desidrocolesterol por exposição à irradiação ultravioleta (UV)¹. Para ser biologicamente ativa, a vitamina D deve ser convertida em sua forma ativa. A vitamina D é transportada no sangue, pela proteína de ligação (DBP), e ao chegar no fígado a vitamina D é hidroxilada em C-25 por hidroxilases da vitamina D 25 do citocromo P450, resultando na formação de 25-hidroxivitamina D3 [25 (OH) D3]². O CYP2R1 é a enzima necessária para a hidroxilação de 25 vitamina D. A 25 (OH) D3 é hidroxilada no anel A no carbono 1, resultando na forma biológica ativa da vitamina D, a 1,25-di-hidroxivitamina D3 [1,25 (OH) 2D3]. O citocromo P450 monooxigenase 25 (OH) D1 α hidroxilase (CYP27B1;1 α (OH) ase) está presente no rim e em outros locais extrarrenais como placenta, macrófagos, pulmões e cérebro^{1,2}.

A vitamina D é essencial para a homeostase do cálcio, para o metabolismo do fosfato e para a saúde óssea³. O receptor de vitamina D (VDR) e as enzimas ativadoras de vitamina D são expressas em diversos tecidos, sugerindo que as funções da vitamina D vão além dos efeitos esqueléticos. O metabólito ativo da vitamina D, 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D3], é considerado um potente modulador imune com influência nas respostas imunes inatas e adaptativas³. Os diferentes estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D está associada a ocorrência e a progressão de doenças autoimunes, visto que a conexão entre a vitamina D e a doença autoimune foram derivadas de estudos que encontraram uma ligação entre a prevalência de certas doenças autoimunes e a exposição ao sol. Existem associações entre o aumento da incidência e a prevalência e a maior latitude para as doenças autoimunes, incluindo a diabetes mellitus tipo 1, a EM e a AR³. A irradiação ultravioleta e o mecanismo de conversão em vitamina D desempenha papel nas respostas imunológicas locais e sistêmicas para reduzir a gravidade de algumas doenças inflamatórias e imunológicas, como a psoríase, a EM e a asma. Além disso, a vitamina D pode suprimir o crescimento intracelular de *M. tuberculosis in vitro*⁴. Além do que, a expressão estimulada pela vitamina D de peptídeos antimicrobianos como a catelicidina, envolvida na primeira linha de defesa da tuberculose (TB), pode ser responsável por seu efeito protetor na TB⁴.

A expressão do receptor de vitamina D nas células

imunológicas destacou um papel interessante na imunidade. A vitamina D exibe um efeito imunológico local via receptores intracelulares de vitamina D, conhecidos por estarem presentes em monócitos, em macrófagos, em células T, em células B, em células assassinas (NK) e em células dendríticas (DCs)⁵. Após a ligação a seu receptor VDR, membro da superfamília de receptores nucleares, a vitamina D forma um heterodímero com o receptor X retinóide (RXR)^{4,5}. Esse complexo envolve o elemento de resposta da vitamina D (VDRE) e recruta ativadores e enzimas com atividade de acetilação de histonas⁵. Portanto, as mudanças estruturais na cromatina induzidas por esses resultados complexos agem na regulação do gene alvo.

O sistema imunológico inato é regulado diferencialmente pela vitamina D, onde modula a síntese de peptídeos antimicrobianos (AMPs), incluindo catelicidina e defensinas, que são promotores dos genes humanos da catelicidina e defensina β 2 que contêm VDRE⁶. As células NKT são derivadas das células do sistema do imunológico inato que produzem grandes quantidades de citocinas incluindo IL-4 e interferon gama (IFN- γ). A vitamina D e sua interação com o VDR regula o desenvolvimento normal e a função das células NKT, visto que as células NKT isoladas de camundongos knockout para VDR exibiram uma secreção diminuída de IL-4 e de IFN- γ ^{5,6}.

Estudos demonstraram o efeito da suplementação da vitamina D em células imunes inatas, observaram-se uma produção aumentada de IL-1 β e de IL-8 por ambos neutrófilos e macrófagos, enquanto a capacidade fagocítica foi suprimida nessas células⁷. Outros estudos revelaram que a vitamina D suprime a ativação de macrófagos resultando em um macrófago anti-inflamatório^{6,7}. Notavelmente, a ativação de monócitos utilizando ligante CD40 e IFN- γ induziu a expressão de VDR e CYP27B1-hidroxilase, resultando em um antimicrobiano aprimorado. Os efeitos imunomoduladores da vitamina D e seus análogos têm sido bem caracterizadas em células dendríticas, que são conhecidas por estimularem linfócitos através da apresentação de antígenos⁸.

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram uma diminuição no nível de expressão de moléculas co-estimulatórias (CD80, CD40, CD86), complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II e outros marcadores de superfície induzidos pela maturação, resultando na diminuição da maturação das DCs^{7,8}. Em resposta à inflamação, a vitamina D prejudica fortemente a migração e a maturação de DCs, que culminam na apresentação reduzida de antígenos e na capacidade e na ativação de células T. Além disso, a troca de citocinas com produção reduzida de interleucina-2 (IL-2) e o aumento da expressão de IL10, leva à supressão do fenótipo T helper 1 (Th1)⁹. Portanto, mantendo os CDs de maneira imatura, a vitamina D e seus análogos contribuem para uma indução de um estado tolerogênico, visto que os estudos iniciais mostraram que o VDR é altamente expresso após a ativação nos linfócitos B e T^{8,9}.

Ao vincular o VDR nas células T, a vitamina D modula a diferenciação e a ativação de linfócitos CD4+. Os Tregs, são um subconjunto de linfócitos CD4+ que suprimem a resposta do sistema imunológico e mediam a tolerância imunológica¹⁰. Nos seres humanos, a vitamina D medeia a regulação de células T supressivas em gestações complicadas. Além disso, a sinalização da vitamina D aumenta o número de Tregs tanto em pacientes com doenças inflamatórias quanto em pacientes saudáveis. A vitamina D suprime a proliferação de linfócitos T reduzindo a transcrição do gene IL-2 e inibindo a produção de Th-citocinas pró-inflamatórias, incluindo IFN- γ , IL-2, e IL-17¹¹.

De acordo com estudos anteriores, a imunofenotipagem de linfócitos T ingênuos e de memória, em crianças, revelou uma associação entre a vitamina D e o risco de infecções. Os maiores níveis de vitamina D foram associados à proteção devido ao aumento número de linfócitos T de memória¹². Da mesma forma, um recente estudo demonstrou que os níveis reduzidos de vitamina D foram associados à ativação alterada de linfócitos T em neonatos^{11,12}.

A tireoidite autoimune (AIT) não é apenas uma das mais prevalentes doenças autoimunes humanas, mas também a causa mais frequente de hipotireoidismo primário. A doença é caracterizada pela infiltração linfocítica da glândula tireóide com subsequente destruição gradual e substituição fibrosa do tecido tireoidiano. Um estudo epidemiológico demonstrou a prevalência da positividade do anticorpo peroxidase da tireóide (anti-TPO-Ab) em indivíduos que tinham um título anti-TPO-Ab positivo e que demonstravam as características ultrassonográficas da AIT¹³. A infiltração inicial da glândula tireóide contém células apresentadoras de antígenos (APCs), em particular células dendríticas. As APCs apresentam auto-antígenos específicos da tireóide para linfócitos TCD4 positivos, que podem induzir AIT em caso de tolerância imunológica perturbada. A patogênese inclui diferentes subpopulações de linfócitos T, os linfócitos TCD4 positivos (TH1, TH2, TH17, Treg) e os linfócitos TCD8 positivos¹⁴. Os autoanticorpos são produzidos por plasmas derivados de células B. O diagnóstico da AIT é baseado na presença de anticorpos contra antígenos específicos da tireóide, principalmente anti-TPO-Ab^{13,14}.

A diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica específica de um órgão que acarreta a destruição imunomediada de células beta secretoras de insulina nas ilhotas pancreáticas, resultando em dependência de insulina exógena¹⁵. Insulite é a lesão inflamatória considerada como marcador histológico da DM1, que consiste na infiltração de ilhotas pancreáticas por macrófagos, por células T auxiliares (CD4+ ou células Th) e por células T citotóxicas (CD8+), resultando finalmente na destruição das células beta. Notavelmente, as células TCD4+ mediam o desencadeamento do processo autoimune e promovem o recrutamento e a ativação de células TCD8+ nas ilhotas pancreáticas. Por sua vez, as células

autorreativas TCD8+ reconhecem autoantígenos de ilhotas restritas à classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na superfície celular e exercem seus efeitos citotóxicos através de vários mediadores, incluindo citocinas Th1, como TNF- α e IFN- γ ¹⁵.

O início clínico da DM1 geralmente ocorre vários anos após o início da destruição das células beta e se evidencia predominantemente na infância e na idade adulta jovem, embora possa ser observado em qualquer idade. A DM1 é considerada uma doença multifatorial complexa, na qual os fatores ambientais e os fatores genéticos interagem para promoverem o desencadeamento de uma resposta autoimune contra as células beta^{15,16}. Embora os eventos específicos que iniciam o DM1 ainda não sejam completamente compreendidos, vários fatores ambientais foram descritos como fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Entre os fatores genéticos, os haplótipos de classe II do antígeno leucocitário humano (HLA) DR3-DQ2 e DR4-DQ8 conferem o maior risco de DM¹⁶. Entretanto, fatores ambientais parecem ser necessários para desencadear autoimunidade das ilhotas e para promoção do início da DM1, principalmente em indivíduos com suscetibilidade genética para a doença. Os principais gatilhos incluem alguns vírus, especialmente os enterovírus, microbiota intestinal, fatores alimentares e toxinas, por exemplo, nitritos, nitratos e nitrosaminas¹⁷. O paralelo aumento crescente da incidência mundial de deficiência de vitamina D em todas as faixas etárias, incluindo crianças e adolescentes, pressupõe o envolvimento putativo da deficiência de vitamina D na fisiopatologia DM1^{15,16,17}.

O presente artigo tem como objetivo descrever os mecanismos fisiológicos da vitamina D no organismo humano e correlacionar a vitamina D no tratamento e no prognóstico de doenças autoimunes, como diabetes Mellitus Tipo 1, Esclerose Múltipla (EM), Artrite Reumatoide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), tireoidite de Hashimoto, APS, dentre outras doenças que têm como a fisiopatologia a autoimunidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo apresenta-se como uma revisão de literatura, em que foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando os seguintes descritores pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): 'Vitamin D', 'Autoimmune Diseases', 'Autoimmunity', 'Therapy', 'Prognosis'. Considerando os critérios de inclusão dos artigos, foram analisados 64 artigos no total, sendo estes limitados à língua inglesa e ano de publicação entre 2010 e 2020. Estes artigos foram selecionados por abordarem sobre os efeitos da vitamina D na atividade celular imunológica e os mecanismos fisiológicos envolvidos na patologia das doenças autoimunes correlacionando a atividade da vitamina D no organismo. As seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de

publicação, número de pacientes, tempo de seguimento, estudo de casos, metodologia aplicada e resultados.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

A vitamina D3 é convertida em sua forma biologicamente ativa através de duas hidroxilações moleculares, em C25 e C1, que resultam na síntese de 25-hidroxivitamina D2, a 25-hidroxivitamina D3 [25 (OH) D3] é referida como calcidiol, 1,25-di-hidroxivitamina D2 e a 1,25-di-hidroxivitamina D3 [1,25 (OH) 2D3] é referida como calcitriol. Nos seres humanos, 25 (OH) D3 é o principal agente circulante de vitamina D e as concentrações séricas totais de 25 (OH) D representam o biomarcador mais confiável sobre a dosagem de vitamina D, devido à meia-vida sérica mais longa de 25 (OH) D3, aproximadamente 15 dias, em comparação à vitamina D3, aproximadamente 24 h, e calcitriol aproximadamente 15 h¹⁸.

A vitamina D é um termo que geralmente se refere a um grupo de secosteróides lipossolúveis (esteróides de anel aberto). O ergocalciferol (vitamina D2) é produzido por irradiação ultravioleta do ergosterol da planta, enquanto o colecalciferol (vitamina D3) é sintetizado na pele humana após irradiação com luz ultravioleta-B (UVB) pelo seu precursor 7-desidrocolesterol (7-DHC)¹⁹. Em termos de estrutura química, a vitamina D2 se difere da vitamina D3 por ter um grupo metil em C24 e uma ligação dupla entre C22 e C23 na cadeia lateral do isoprenóide. A vitamina D2 e a vitamina D3 têm uma meia-vida sérica curta, aproximadamente 24 h, e são lipofílicas, compostos que se acumulam parcialmente no tecido adiposo¹⁹. Após ingestão oral de vitamina D2 e de vitamina D, estudos demonstraram que a vitamina D exerce vários efeitos pleiotrópicos, além da regulação da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo^{18,19}.

Nos seres humanos, a vitamina D é predominantemente produzida na pele durante a exposição à luz solar. No entanto, uma pequena proporção de vitamina D, aproximadamente 20%, é obtida através da dieta. As principais formas de vitamina D obtidas nos alimentos são a vitamina D2, contidas em leveduras e fungos, e a vitamina D3, contidas em algumas fontes animais, incluindo peixe e óleo de fígado de bacalhau²⁰. A exposição à luz solar fornece apenas vitamina D na forma de vitamina D3, que é produzida na pele a partir do 7-DHC após exposição à luz solar²⁰. A vitamina D3 é então transportada para o fígado pela proteína de ligação, uma alfa-globulina, sintetizada e secretada pelo fígado, que atua como transportador de metabólitos da vitamina D na circulação. No fígado, a enzima D-25-hidroxilase catalisa a conversão da vitamina D3 em 25-hidroxivitamina D3^{19,20}. Então, 25 (OH) D3 é transportada para os rins, onde a enzima 1 α -hidroxilase converte-o em 1,25-di-hidroxivitamina D3, que é o metabólito biologicamente ativo da vitamina D. Para controlar os níveis circulantes de calcitriol, a enzima mitocondrial 24-hidroxilase catalisa a hidroxilação de

25 (OH) D3 ou 1,25 (OH) 2D3 no carbono 24 (C24), acarretando a síntese dos metabólitos menos ativos 24,25 (OH) 2D3 e 1,24,25 (OH) 3D3, respectivamente. Finalmente, o calcitriol inicia sua cascata de sinalização ao se ligar ao receptor nuclear de vitamina D, que forma um heterodímero com receptor X retinóide (RXR) e se liga a sequências específicas de DNA, também conhecidos como VDREs, elementos de resposta à vitamina D, regulando a transcrição de vários genes^{18,19,20}. Notavelmente, o VDR foi detectado em quase todas as células humanas, incluindo células imunológicas, e vitaminas.

As doenças autoimunes são caracterizadas pela destruição de autotecido através de respostas imunes adaptativas que evitam a regulação imune. A vitamina D foi definida como um sistema imunológico natural modulador, que atua na regulação da diferenciação e na atividade de células TCD4+, resultando em uma resposta Th1 e Th2 mais equilibrada, além de limitar o desenvolvimento de células T autorreativas, impedindo a inflamação e a autoimunidade²¹. A vitamina D modula as funções celulares imunes adaptativas, explicando a significativa associação entre deficiência de vitamina D e de doenças autoimunes, tais como em doenças como AR, LES, APS, tireoidite de Hashimoto (TH), EM e diabetes mellitus tipo I (DM1)²¹.

A AR é um distúrbio autoimune que possui fisiopatologia complexa. Acredita-se que seja iniciada por uma resposta do tipo Th1 resultando em destruição conjunta por células imunes. A presença de 1 α hidroxilase e VDR em macrófagos, condrócitos e células sinoviais nas articulações sugerem que a vitamina D pode ter um papel no prognóstico e na patogênese da AR²². Consequentemente, foi demonstrado que a vitamina D diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α em macrófagos no tecido sinovial. Portanto, foi sugerido que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco para o desenvolvimento de AR. As evidências continuam se acumulando apoiando um papel de polimorfismos do VDR na patogênese da AR^{21,22}.

Entre os pacientes com doenças autoimunes, uma maior prevalência de deficiência de vitamina D foram observadas em indivíduos com LES. Os pacientes com LES apresentam fatores múltiplos para a deficiência de vitamina D²³. O aumento da fotossensibilidade, responsável pela menor exposição ao sol, acarreta uma diminuição da produção de vitamina D através da pele. Em pacientes com lúpus com sintomas de nefrite, o rim afetado pode falhar na realização eficaz da etapa de hidroxilação de 25 (OH) D. A capacidade de modular o sistema imunológico sugere que a hipovitaminose de vitamina D pode acarretar a perda de tolerância e de produção de autoanticorpos pelas células B²³. Além disso, os níveis insuficientes de vitamina D podem agravar a produção de autoanticorpos e a atividade da doença em pacientes com LES^{21,23}.

A APS é uma doença autoimune sistêmica cuja doença é caracterizada por trombose e por complicações obstétricas, 30% a 40% dos pacientes

com LES desenvolvem anticorpos antifosfolípidos²⁴. Esses anticorpos podem ativar uma reação cruzada entre a inflamação e a trombose acarretando eventos clínicos adversos. Uma diafonia ativa entre a inflamação e a coagulação envolvendo o sistema do complemento e o fator tecidual (TF), mostraram-se diretamente envolvidos nas complicações da gravidez associadas à APS em camundongos e mulheres, a vitamina D mostrou não apenas atuar na imunomodulação, mas também ter propriedades antitrombóticas²⁴. Um recente estudo *in vitro* no músculo liso vascular demonstrou que a vitamina D modula o fator tecidual e a expressão do receptor 2 ativado por protease (PAR-2), a sinalização TF/PAR-2 esteve envolvida na patogênese dos resultados adversos da gravidez em um modelo murino da APS²⁵. A ativação do complemento desempenha um papel importante, papel crucial nos resultados adversos da gravidez na APS em camundongos e em mulheres. A vitamina D também pode contribuir para os efeitos protetores da pravastatina na APS obstétrica (OAPS)^{24,25}. A deficiência de vitamina D é comum entre pacientes com APS e também está associada à disfunção placentária e efeitos adversos resultantes da gravidez. Portanto, a deficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento placentário anormal e para os resultados adversos da gravidez observados no OAPS. A APS foi definida pela presença de critérios clínicos e laboratoriais descritos na “Declaração de consenso internacional sobre uma atualização dos critérios de classificação para a APS”²⁵. Os critérios laboratoriais para a APS incluem a presença anticoagulante lúpico (AL) e/ou anticardiolipina (aCL) e/ou anticorpo $\beta 2$ glicoproteína I IgG ou IgM no plasma ou soro em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de diferença. De acordo com estudos anteriores, baixos níveis de complemento C3 foram observados em 28% de todos os pacientes com OAPS²⁶. Curiosamente, 39,5% dos pacientes possuíam deficiência de vitamina D e 57,1% apresentaram baixos níveis de C3 e deficiência de vitamina D também, sugerindo uma associação entre os níveis mais baixos de vitamina D e os níveis mais baixos de C3, indicativos de consumo e de ativação do complemento por autoanticorpos^{23,24,25}.

Os níveis séricos de vitamina D têm sido associados ao aparecimento e a progressão de várias doenças autoimunes, incluindo TH. Nesse contexto, os níveis séricos mais altos de 25OHD foram associados com o risco reduzido de tireoidite de Hashimoto. Estudos observaram que a suplementação de vitamina D acarreta uma diminuição significativa no risco de desenvolver TH²⁶. Curiosamente, uma meta-análise demonstrou uma correlação significativa entre certos polimorfismos do gene VDR e TH. A suplementação de vitamina D promove melhora da inflamação da glândula tireóide suprimindo os autoanticorpos e a produção de citocinas pró-inflamatórias em camundongos²⁶. Os diversos estudos relataram uma associação significativa entre a deficiência de vitamina

D e o risco de TH. O diagnóstico da doença de Hashimoto é baseado em exames de sangue mostrando T3 sérico mais baixo (triiodotironina) e T4 (tiroxina) (<10% dos valores de referência) com níveis normais de hormônio estimulador da tireoide e presença de anticorpo antitireoidiano [anti-TPO (peroxidase antitireoidiana) e anti-Tg anticorpos anti-tireoglobulina]²⁷. Em um estudo, a TH foi associada aos anticorpos anti-TPO e anti-Tg, demonstrando que esses compostos foram detectados em quase 50% dos pacientes com hipovitaminose de vitamina D, 44,7% no grupo com deficiência de vitamina D e 47,6% em mulheres com níveis baixos de vitamina D. Vários estudos mostraram uma correlação entre a deficiência de vitamina D e a autoimunidade da tireóide^{26,27}. Ainda não está claro se a hipovitaminose de vitamina D é o resultado da TH ou parte de sua causa. Estudos de Chiovato et al. demonstraram a expressão do autoantígeno microssomal da tireóide em ratos, relatando que as células da tireóide dependem do hormônio estimulador da tireóide na cultura celular²⁸. A imunofluorescência indireta não revelou expressão da superfície celular de antígeno tireoidiano após eliminação do hormônio estimulador da tireóide²⁸.

A EM é uma doença autoimune desmielinizante, cuja a condição é direcionada ao sistema nervoso central (SNC)²⁹. Há um grande conjunto de evidências que sugerem uma associação entre a falta de vitamina D no início da vida e o desenvolvimento de EM. Além disso, um risco quase duas vezes maior de desenvolver EM foi relatado em filhos de mães que estavam com deficiência de vitamina D (<30 nmol/L) durante o início da gravidez²⁹. A vitamina D induzida por UVB demonstrou proteção em pacientes com EM através da regulação positiva de Tregs e tolerogenia DCs. Da mesma forma, esses efeitos também foram observados no modelo experimental de rato com encefalite autoimune experimental (EAE) em que a vitamina D induzia tolerância via Tregs e células dendríticas levando à redução da gravidade da doença³⁰. O efeito anti-inflamatório da vitamina D em relação à resposta imune Th2 também pode contribuir para a proteção do SNC^{29,30}.

A asma é a doença crônica mais comum em crianças, vários estudos demonstraram que a condição pré-natal de vitamina D desempenha um papel na suscetibilidade da criança a desenvolver asma mais tarde na vida. Dados recentes sugeriram um papel crucial da vitamina D na reprogramação de células TCD8+ para induzir uma assinatura secretora de IL13, sugerindo a vitamina D como um promissor regulador na asma³¹. Os VDRs presentes no sistema imunológico e vias aéreas, sustentam esta hipótese. Curiosamente, os polimorfismos nos genes do metabolismo VDR e vitamina D estão associados à susceptibilidade infantil à asma³¹.

Durante a vida intrauterina, a placenta permite que os nutrientes atravessem a barreira placentária para alcançar o feto em desenvolvimento, a partir deste momento até o parto a 25(OH)D3 atravessa facilmente

a placenta atingindo concentrações no sangue do cordão fetal que equivalem a 87% dos níveis sanguíneos maternos, tornando o feto dependente totalmente do suprimento materno de 25 (OH) D₃³². A hipovitaminose de vitamina D durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento fetal e a saúde futura do indivíduo. Durante o desenvolvimento fetal, a falta de vitamina D durante uma janela crítica de desenvolvimento pode levar a alterações permanentes no indivíduo. Além disso, estudos demonstraram que a vitamina D materna modifica a expressão de genes que codificam os transportadores placentários de cálcio, influenciando no acúmulo mineral no neonato^{31,32}. A suplementação materna de vitamina D durante a gravidez reduz significativamente o risco de raquitismo infantil e hipocalcemia³².

A vitamina D foi relatada em estudos como reguladora da atividade neurotrófica, incluindo fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e fator de crescimento nervoso (NGF), crítico para a sobrevivência e migração de neurônios em desenvolvimento no cérebro. Baixas concentrações de 25 (OH) D₃ durante estágios críticos de desenvolvimento têm o potencial de afetar a reprogramação da estrutura e da função do tecido cerebral³³. A capacidade da vitamina D de regular os fatores neurotróficos e de modular a inflamação levou à sugestão de que a vitamina D é realmente neuroprotetora. Esses efeitos neuroprotetores foram recentemente descritos em um estudo que demonstra o efeito inibitório da vitamina D na toxicidade de espécies reativas de oxigênio (ERO), aumentando a síntese de moléculas antioxidantes na glia e nos neurônios. Em consonância com os efeitos neuroprotetores da vitamina D, a hipovitaminose de vitamina D durante a vida fetal esteve associada a maior suscetibilidade à EM e a maior gravidade dos sintomas da EM mais tarde na vida³³. Estudos *in vitro* em cultura de células demonstraram que a vitamina D protege os neurônios de lesões induzidas pela modulação. No nível tecidual, a hipovitaminose de vitamina D materna em ratos altera a morfologia cerebral fetal levando a distúrbios psicológicos na prole em desenvolvimento³⁴. As mudanças na morfologia cerebral observadas nos filhos nascidos de mães com deficiência de vitamina D, como afinamento do neocórtex e o crescimento excessivo de ventrículos são semelhantes aos observados no cérebro de crianças esquizofrênicas sugerindo que a hipovitaminose de vitamina D materna pode ser um fator de risco para esquizofrenia³⁵. Evidências epidemiológicas que apoiam a associação entre exposição à vitamina D no início da vida e a esquizofrenia também foram descritas^{34,35}.

Estudos recentes sugerem que a insuficiência materna de vitamina D durante a gravidez precoce também está associada a sintomas semelhantes ao déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)³⁶. Embora os resultados de estudos epidemiológicos apoiem o conceito de que o nível pré-natal de vitamina D afeta o

sistema neuropsicológico no desenvolvimento infantil, são necessárias mais pesquisas para confirmarem essas observações. Levando em consideração os importantes efeitos protetores da vitamina D no desenvolvimento fetal e na saúde futura da prole, a triagem dos níveis de vitamina D durante o período de pré-concepção e no primeiro trimestre de gravidez é recomendado em mulheres com alto risco de hipovitaminose de vitamina D, como mulheres com índice de massa corporal elevado, pele escura ou portadoras de doenças autoimunes, a fim de implementar tratamento para prevenir resultados adversos na gravidez e anormalidades no desenvolvimento infantil^{33,34,35,36}.

O receptor nuclear de vitamina D funcional foi identificado em quase todas as células imunológicas, incluindo a presença de antígenos e de linfócitos T, fornecendo assim uma evidência indireta da ação da vitamina D no sistema imunológico³⁷. Além disso, células imunes, especialmente APCs, macrófagos ativados e células dendríticas, expressam a enzima 1 α -hidroxilase e, portanto, são capazes de sintetizar e secretar calcitriol sob estímulos imunes específicos, como interferon-gama. A vitamina D exerce sua ação no sistema imunológico inato e adaptativo através do VDR. Em geral, os efeitos imunomoduladores da vitamina D dependem principalmente da capacidade de sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, para regular a expressão de vários genes envolvidos na proliferação celular, na diferenciação e na função³⁷.

O calcitriol regula negativamente as respostas imunes adaptativas, promove a indução de tolerância imunológica e exerce efeitos anti-inflamatórios através de mecanismos diferentes³⁸. O calcitriol inibe a diferenciação, a maturação e a função das células dendríticas, tornando-as mais tolerogênicas e incapazes de atuar como APCs maduras. Recentemente demonstrou-se que o calcitriol pode modular a função CD, regulando positivamente a expressão de CD31, membro da superfamília da imunoglobulina, levando a uma diminuição da capacidade *in vitro* de células TCD4+, impedindo um contato estável célula a célula^{37,38}. O calcitriol também estimula a diferenciação e a ativação de macrófagos e promove sua atividade antimicrobiana, melhorando a quimiotaxia e a fagocitose, e estimulando a produção local de defensinas, como a catelicidina e β 2-defensina³⁸. No entanto, o calcitriol reduz a apresentação de antígenos de macrófagos e da capacidade estimulatória das células T, reduzindo a expressão superficial das moléculas do MHC de classe II. Além disso, o calcitriol promove a mudança da polarização de macrófagos, pró-inflamatórios M1 ou macrófagos "ativados classicamente", em direção a um anti-inflamatório, M2 ou macrófagos "ativados alternativamente", e inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e macrófagos³⁹. Essas mudanças acabam resultando na incapacidade das APCs de reconhecerem antígenos presentes, acarretando a anergia das células T, à proliferação de células B prejudicadas, a diferenciação nas células

plasmáticas e a produção de imunoglobulinas^{38,39}. Contudo, um efeito inibitório direto do calcitriol também foi relatado em estudos, sobre a diferenciação de células B e a produção de imunoglobulinas³⁹.

O calcitriol regula positivamente as Tregs e afeta a polarização das células Th aumentando as células Th2 e inibindo o desenvolvimento de células Th1 e Th17, estimulando assim uma mudança de células T de "efetor" para um fenótipo "regulatório"⁴⁰. Além disso, o calcitriol atua nas células TCD8+, impedindo sua hiperativação e secreção de IFN- γ e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^{39,40}. O calcitriol regula a produção de citocinas pelas células imunológicas, aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10, e diminuição das citocinas pró-inflamatórias, por exemplo IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, TNF- α e IFN- γ ⁴⁰.

Vários estudos pré-clínicos demonstraram um envolvimento da deficiência de vitamina D na autoimunidade das ilhotas e a progressão da doença no diabetes autoimune. A maioria desses estudos foram realizados em camundongos diabéticos não obesos (NOD), que há muito tempo são utilizados como modelo animal de DM1 humano⁴¹. Foi demonstrado que a deficiência de vitamina D no início da vida acarreta uma maior incidência e um início precoce de diabetes em camundongos NOD. Os camundongos NOD também mostram defeitos na regulação positiva de 1 α -hidroxilase de macrófagos mediada por estímulos imunes, como lipopolissacarídeo (LPS) e IFN- γ ⁴². O calcitriol e seus análogos demonstraram prevenir diabetes e insulite em camundongos NOD, particularmente quando administrados em idade precoce, quando a insulite e o ataque imunomediado de células beta ainda não ocorreram, embora ainda sejam capazes de interromper a progressão do diabetes quando administrados em idade avançada e na presença de uma fase mais avançada da doença^{41,42}.

Um estudo realizado em camundongos NOD demonstrou que a administração a curto prazo de um análogo de calcitriol inibe a produção de interleucina (IL) -12 e IFN- γ , impede a infiltração de células Th1 nas ilhotas pancreáticas, aumenta a frequência das células T reguladoras CD4+ e CD2+ na linfa pancreática, reduz a progressão da insulite e evita o desenvolvimento de diabetes em pacientes não hipercalcêmicos⁴³. Uma mudança notável no perfil de secreção de citocinas predominantemente Th1 (IFN- γ) para Th2 (IL-4) em camundongos NOD tratados com calcitriol também foram demonstrados. Novos estudos realizados em camundongos NOD descobriram que o calcitriol restaura a sensibilidade dos linfócitos T à indução de sinais de apoptose, promovendo assim a eliminação de células efetoras autoimunes^{41,42,43}. Além disso, os CDs expostos ao calcitriol ou ao seu análogo TX527 demonstraram alterar o padrão de resposta de clones GAD65 de células T autorreativas, inibindo a proliferação celular e promovendo a apoptose. Os resultados semelhantes também foram descritos com o uso de vitamina D3, que pode ser convertida

localmente na forma ativa pelas próprias células imunes e, portanto, está associada a um menor risco de toxicidade e de efeitos colaterais do calcitriol⁴³.

A inflamação desempenha um papel importante na patogênese da DM1, contribuindo para a disfunção das células beta e apoptose através de citocinas e quimiocinas produzidas por células beta e células imunes. A este respeito, demonstrou-se que o calcitriol e seus análogos impedem a inibição da IL-1 β de função de célula beta, bem como a expressão da célula beta estimulada por IFN- γ de moléculas de MHC classe I e classe II em ilhotas pancreáticas de rato isoladas⁴⁴. Além disso, foi demonstrado que o calcitriol aumenta os níveis da proteína antiapoptótica A20 e reduz a produção de IL-6, a síntese de óxido nítrico e a expressão do MHC de classe I em ilhotas pancreáticas humanas isoladas expostas a citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , TNF- α e IFN- γ . Evidências sugerem um papel da vitamina D na função das células beta e na secreção de insulina, estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D inibe a secreção de insulina em pâncreas perfundido de ratos⁴⁵. Além disso, as células beta-pancreáticas humanas expressam 1 α -hidroxilase e VDR, e um VDRE foi detectado no gene da insulina humana^{44,45}. Estudos de Zeitz *et al.* demonstraram que camundongos sem VDR funcional exibem um comprometimento na capacidade secretora de insulina em comparação com controles do tipo selvagem⁴⁶. Outros estudos demonstraram que o calcitriol promove a biossíntese de insulina e acelera a conversão de pró-insulina em insulina nas ilhotas pancreáticas de ratos. Além disso, a suplementação com vitamina D demonstrou reverter os defeitos na secreção de insulina observadas em camundongos e coelhos com deficiência de vitamina D⁴⁷. Esses achados pré-clínicos sugerem que a vitamina D e seus análogos podem preservar a função das células beta do ataque imunomediado por diferentes mecanismos, tais como promover a mudança de um perfil de expressão de citocina Th1 para Th2, melhorar a depuração de células T autorreativas e diminuir a infiltração de células Th1 nas ilhotas pancreáticas, reduzindo o dano das células beta induzidos por citocinas. Além disso, promove a expressão das células beta do MHC de classe I e de classe II e promove também a diferenciação e a capacidade supressora de Tregs⁴⁸. Além da exposição à luz solar, hábitos alimentares e suplementação de vitamina D, os diferentes polimorfismos de genes envolvidos no metabolismo da vitamina D, especialmente aqueles que codificam vitamina D hidroxilases, VDBP e VDR, podem influenciar no risco de autoimunidade das ilhotas em indivíduos com DM1^{47,48}.

Os efeitos protetores da vitamina D contra a disfunção de células beta, autoimunidade de ilhotas e respostas inflamatórias nos dados epidemiológicos sugerem uma associação potencial entre hipovitaminose de vitamina D e DM1⁴⁹. Um aumento na prevalência mundial e na incidência de deficiência de vitamina D e DM1 foram observadas nos últimos

anos. O Grupo de Projeto DIAMOND encontrou uma maior incidência de DM1 (dados coletados de 1990 a 1994) em certas regiões com latitude mais alta (com baixa irradiação UVB), como a Finlândia, a Suécia e a Noruega⁵⁰. Alguns estudos documentaram um padrão sazonal de início de DM1, consistindo em picos de incidência cíclica durante o inverno, início da primavera e final outono, associados a pausas de verão. O mesmo estudo demonstrou um aumento gradual nas taxas de incidência de DM1 na Finlândia (de 18/100.000 habitantes em 1965 para 64/100.000 em 2005), paralelo à redução progressiva de consumo da vitamina D diária da Finlândia de acordo com as recomendações de ingestão durante o mesmo período⁵⁰.

Indivíduos com DM1 de início recente e estabelecido apresentaram níveis significativamente mais baixos de 25 (OH) D comparado a controles saudáveis em vários estudos observacionais^{49,50}. Estudos de Norris *et al.* demonstraram que os níveis séricos mais altos de 25 (OH) D estão associados a níveis mais baixos de risco de autoimunidade de ilhotas em crianças com risco genético aumentado para DM1⁵¹. Além disso, Raab *et al.* documentaram que as crianças pré-diabéticas com vários autoanticorpos contra as ilhotas reduziram os níveis de 25 (OH) D comparados a indivíduos com autoanticorpos negativos, embora não tenham demonstrado uma progressão mais rápida do DM1 em um período médio de observação de 5,8 anos⁵¹. Curiosamente, Federico *et al.* relatou que crianças e adolescentes com DM1 positivos para enterovírus recém-diagnosticados apresentavam deficiência profunda de vitamina D em comparação com os seus homólogos negativos para o vírus, sugerindo que a situação inadequada de vitamina D pode estar associada a um maior risco de infecção por enterovírus^{50,51}.

Um estudo demonstrou que o risco de diabetes com necessidade de insulina foi 3,5 vezes maior em indivíduos com níveis de 25 (OH) D no soro <17,2 ng/mL em comparação com aqueles com níveis séricos de 25 (OH) D dentro de ≥ 40 ng/mL. Além disso, os níveis séricos médios de 25 (OH) D foram significativamente menores em indivíduos que desenvolveram diabetes em comparação com controles saudáveis (24,8 ng/mL vs. 29 ng/mL, respectivamente; $p < 0,0001$)⁵². No entanto, a principal limitação deste estudo consiste na falta de avaliação de autoanticorpos de ilhotas, impedindo assim a distinção entre DM1 e diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Alguns estudos mostraram que a ingestão materna de alimentos enriquecidos com vitamina D, como o óleo de fígado de bacalhau, durante a gravidez estão associados a um risco reduzido de autoimunidade de ilhotas e de DM1 na prole⁵³. Um estudo de caso-controle, aninhado em um coorte de 29.072 mulheres na Noruega, demonstrou que as mães de crianças que desenvolveram DM1 antes dos 15 anos de idade apresentavam níveis séricos de 25(OH)D significativamente mais baixos (medidos a partir de amostras de soro coletadas principalmente durante o

último trimestre da gravidez) em comparação com as mães de crianças que não desenvolveram a doença⁵³. Além disso, o odds ratio de DM1 foi mais do que duas vezes maior nas crianças nascidas de mulheres com níveis séricos de 25 (OH) D no primeiro quartil ($\leq 21,6$ ng/mL) em comparação com crianças nascidas de mulheres com níveis séricos de 25 (OH) D dentro do quarto quartil ($> 35,6$ ng/mL). No estudo ABIS (All Babies in Southeast Sweden), a suplementação de vitamina D durante a gravidez foi associada a um risco reduzido de autoimunidade de ilhotas na prole aos um ano de idade, mas não aos 2,5 anos de idade^{52,53}. O uso de suplementos de vitamina D durante a gravidez não estiveram relacionados ao menor risco de desenvolver DM1 em crianças menores de 14 a 16 anos na mesma coorte. Uma meta-análise de estudos observacionais não mostraram associações significativas entre a ingestão materna de óleo de fígado de bacalhau ou vitamina D e risco de desenvolvimento de DM1 na prole⁵⁴. Outros estudos demonstraram recentemente que a suplementação de vitamina D durante a gravidez não esteve associada ao risco de autoimunidade das ilhotas a prole entre os TEDDY (Os Determinantes Ambientais do Diabetes no Estudo Jovem), coorte prospectiva de crianças com risco genético aumentado para DM1^{53,54}. Por outro lado, vários estudos indicam que a ingestão de vitamina D durante a primeira infância pode ter um impacto na redução do risco de DM1 mais tarde na vida. Um grande estudo finlandês de coorte de nascimentos demonstrou pela primeira vez que a suplementação dietética de vitamina D durante o primeiro ano de vida esteve associada a uma redução da frequência de DM1⁵⁵. Além disso, a suplementação regular de vitamina D na dose de 2000 UI/dia foi associada a uma redução significativa de 78% no risco de desenvolver DM1 em comparação com a ingestão de vitamina D uma dose mais baixa (<2000 UI / dia)⁵⁵.

Alguns estudos de caso realizados em pacientes com DM1 documentaram potenciais efeitos protetores sobre a função das células beta decorrentes do uso de colesterciferol, além de anti-inflamatórios ou agentes anti-hiperglicêmicos, como ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFA) ou dipeptidil inibidores da peptidase-4 (DPP-4)⁵⁶. Os PUFAs ômega-3, especialmente ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), exercem propriedades anti-inflamatórias atuando como precursores de mediadores lipídicos específicos envolvidos na resolução da inflamação, também conhecidas como resolvinas (ou SPMs, pró-resolução especializada em mediadores lipídicos)^{55,56}. Pelo contrário, os PUFAs ômega-6, especialmente ácido araquidônico (AA), promovem inflamação através do metabólito derivado do eicosanóides. De fato, a relação AA:EPA representa um marcador substituto da relação ômega-6:ômega-3 e foi proposto como uma marca registrada da inflamação. Estudos demonstraram que a intervenção dietética com EPA e DHA em camundongos NOD levou a uma incidência reduzida de insulite grave e diabetes, modulando a diferenciação de células TCD4+ e de

Tregs, diminuindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias, enquanto uma dieta enriquecida com AA resultou em efeitos pró-inflamatórios opostos⁵⁷. Estudos demonstraram que o colesterciferol, além dos PUFA's ômega-3 em altas doses (55–70 mg de EPA e DHA /kg de peso corporal por dia) preservou a função residual das células beta e sustentou a remissão em crianças com DM1 de início recente⁵⁸. Os inibidores de DPP-4 impedem a degradação do peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP-1) pelas enzimas DPP-4 e aumenta os níveis endógenos de GLP-1, que por sua vez promovem a secreção de insulina. Estudos pré-clínicos conduzidos em camundongos NOD demonstraram que os inibidores de DPP-4 podem prevenir e até reverter a diabetes autoimune, estimulando a proliferação de células beta e modulando as respostas inflamatórias e autoimunes^{57,58}. Alguns estudos de caso demonstraram a eficácia de colesterciferol em combinação com a sitagliptina inibidora de DPP-4 na manutenção da remissão clínica no DM1 de início recente, bem como na independência de insulina na LADA. A lógica para tal terapia combinada no diabetes autoimune pode consistir essencialmente no sinergismo entre os efeitos mediados pela inibição da DPP-4 nas células endócrinas pancreáticas, redução da secreção de glucagon de células alfa, aumento da secreção de insulina das células beta e potencial estimulação da proliferação de células beta, e os efeitos imunomoduladores exercidos pela vitamina D e DPP-4⁵⁹.

Alguns estudos investigaram a eficácia do alfacalcidol análogo da vitamina D, além de a insulino-terapia para tratamento da DM1. O alfacalcidol (1 α -hidroxicolesterciferol) é um análogo da vitamina D, que atua como um pró-fármaco da forma ativa do calcitriol, para ser convertido em calcitriol. O alfacalcidol é ativado pela enzima vitamina D-25-hidroxilase no fígado, sem a necessidade de um segundo passo de hidroxilação no rim⁶⁰. É utilizado no tratamento da hipocalcemia, doença renal em estágio terminal, hipoparatiroidismo e osteoporose. Contudo, o alfacalcidol também demonstrou exercer efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Um julgamento conduzido em crianças com DM1 recém-diagnosticadas sugeriram que o alfacalcidol, na dose de 0,25 μ g duas vezes diariamente, pode preservar a função das células beta, como evidenciado por níveis mais altos de peptídeo C em jejum e menor doses diárias de insulina observadas no grupo de intervenção^{59,60}.

Um crescente corpo de evidências também indica que a deficiência de vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese da DM1, sugerindo a hipovitaminose de vitamina D como um importante fator ambiental para o desenvolvimento da doença⁶¹. De fato, vários estudos documentaram que a ingestão de vitamina D, especialmente durante o início infância, pode reduzir o risco de desenvolver DM1 mais tarde na vida. Portanto, a deficiência de vitamina D deve ser diagnosticada e tratada adequadamente durante os

primeiros anos de vida, principalmente em crianças com risco genético para DM1, conforme definido pela história familiar de DM1 e autoanticorpo de ilhota e/ou positividade de HLA DR3/DR4^{60,61}. Além disso, foi amplamente demonstrado que a deficiência de vitamina D é mais prevalente em pacientes com DM1 recém-diagnosticado e de longa data em comparação com controles saudáveis⁶¹.

Como a prevalência de deficiência de vitamina D está aumentando nos indivíduos, estratégias nutricionais para aumentar a ingestão de vitamina D e para combater essa tendência epidemiológica são considerados necessários, especialmente em regiões onde a exposição ao sol é limitada pela latitude ou pelo estilo de vida. O Comitê Consultivo Científico do Reino Unido para Nutrição (SACN) recomenda uma ingestão alimentar de vitamina D de 10 μ g/dia (400 UI/dia) para a população em geral com quatro anos ou mais⁶². As Diretrizes da Sociedade Endócrina sobre a prevenção da deficiência de vitamina D recomendam um mínimo de ingestão dietética de vitamina D de 400 UI/dia para bebês (até 1 ano de idade) e 600 UI/dia para crianças, adolescentes e adultos. No entanto, manter as doses diárias recomendadas apenas de fontes naturais de alimentos é desafiador devido à escassez de alimentos que contêm grandes quantidades de vitamina D, por exemplo, peixe, óleo de fígado de bacalhau e gemas de ovos⁶³. Por outro lado, a baixa adesão à suplementação pode afetar a eficácia a longo prazo dos suplementos de vitamina D na prevenção e no tratamento da deficiência de vitamina D. Nesse contexto, a fortificação de alimentos tem sido sugerida como uma estratégia segura e econômica de consumir a quantidade diária recomendada de vitamina D^{62,63}. Em geral, os alimentos podem ser enriquecidos com vitaminas D através de duas abordagens diferentes, como a fortificação tradicional, que consiste na adição direta de vitamina D nos alimentos e a biofortificação (ou adição biológica), que se refere a várias estratégias para aumentar indiretamente o conteúdo de vitamina D dos alimentos, como fortalecer dietas de animais com vitamina D ou a exposição à luz UV e consumo de leveduras e cogumelos⁶⁴. Portanto, mais investigações são necessárias para avaliar se alimentos enriquecidos com vitamina D representam uma ferramenta eficaz para aumentar a ingestão diária de vitamina D e constituir o tratamento a longo prazo para a deficiência de vitamina D.

4. CONCLUSÃO

A vitamina D exerce um efeito imunológico local via receptores intracelulares de vitamina D, conhecidos por estarem presentes em monócitos, em macrófagos, em células T, em células B, em células assassinas e em células dendríticas. A irradiação ultravioleta e o mecanismo de conversão em vitamina D atuam nas respostas imunológicas locais e sistêmicas para melhorar o prognóstico de algumas doenças inflamatórias e imunológicas. Os efeitos imunomoduladores da vitamina D e seus análogos

estão presentes em células dendríticas, que são conhecidas por estimularem linfócitos através da apresentação de antígenos.

As doenças autoimunes são caracterizadas pela destruição de tecidos através de respostas imunes adaptativas. A vitamina D foi definida como um sistema imunológico natural modulador, que atua na regulação da diferenciação e da atividade de células TCD4+, resultando em uma resposta Th1 e Th2 não exacerbada, além de limitar o desenvolvimento de células T autorreativas, impedindo a inflamação e a autoimunidade. A vitamina D modula funções celulares imunes adaptativas, melhorando o prognóstico de doenças autoimunes como artrite reumatoide, LES, APS, tireoidite de Hashimoto, EM e diabetes mellitus tipo 1. O uso de suplementos de vitamina D ou maior exposição ao sol são considerados importantes correspondentes na melhora da qualidade de vida dos indivíduos com doenças autoimunes, sendo um fator que melhora o prognóstico destas doenças.

A presença da enzima 1 α hidroxilase e VDR em macrófagos, condrócitos e células sinoviais nas articulações faz com que a vitamina D atue no tratamento da artrite reumatoide, visto que a vitamina D diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α em macrófagos no tecido sinovial, consequentemente melhora o prognóstico da doença. Os níveis insuficientes de vitamina D podem agravar a produção de autoanticorpos e a atividade da doença em pacientes com lúpus, portanto a suplementação e a exposição à luz solar melhoram a condição clínica desta doença. A suplementação de vitamina D acarreta uma diminuição significativa no risco de desenvolver tireoidite de Hashimoto, visto que a vitamina D melhora a inflamação da glândula tireóide suprimindo os autoanticorpos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a eficácia do tratamento desta doença, além de fortalecer a imunidade dos pacientes com esta patologia. A vitamina D induzida por UVB melhora os sintomas clínicos de pacientes com EM através da regulação positiva de Tregs e de tolerogenia DCs. Além disso, a vitamina D atua na reprogramação de células TCD8+ para induzir uma assinatura secretora de IL13, sugerindo a vitamina D como um promissor regulador da asma. A vitamina D e seus análogos também preservam a função das células beta do ataque imunomediado por diferentes mecanismos, atuando como coadjuvante no tratamento da DM1.

Portanto, a vitamina D exerce um efeito de melhora no prognóstico das doenças autoimunes e atua como coadjuvante no tratamento dessas doenças, visto que a vitamina modula o sistema imune e a atividade inflamatória do organismo.

REFERÊNCIAS

[1] Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21(1):319–29.
 [2] Johnson-Huang LM, Suárez M, Sullivan M, Gilleaudeau

P, *et al.* Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(1):2654–63.
 [3] Simpson S, Blizzard L, Otahal P, *et al.* Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(1): 1132–1141.
 [4] Kearns MD, Tangpricha V. The role of vitamin D in tuberculosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 1(1):167–9.
 [5] Hart PH, Gorman S, Finlay JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(1):584–96.
 [6] Vieyra GPA, Wolf P. From early immunomodulatory triggers to immunosuppressive outcome: therapeutic implications of the complex interplay between the wavebands of sunlight and the skin. *Front Med.* 2018; 5(1):232.
 [7] Hewison M. Antimicrobial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(1):337–45.
 [8] Chun RF, Liu PT, Modlin RL, *et al.* Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014; 5(1):151.
 [9] Chen L, Eapen MS, Zosky GR. Vitamin D both facilitates and attenuates the cellular response to lipopolysaccharide. *Sci Rep.* 2017; 7(1):45172.
 [10] Liang S, Cai J, Li Y, *et al.* 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression. *Mol Med Rep.* 2019; 19(1):3707–13.
 [11] Nouari W, Ysmail-Dahlouk L, Aribi M. Vitamin D3 enhances bactericidal activity of macrophage against *Pseudomonas aeruginosa*. *Int Immunopharmacol.* 2016; 30(1):94–101.
 [12] Bartels LE, Hvas CL, Agnholt J, *et al.* Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(1):922–8.
 [13] Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, *et al.* The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013; 19(1): 479–484.
 [14] Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, *et al.* Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015; 18(1): 222–227.
 [15] Walker L.S, Herrath, M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 183(1):16–29.
 [16] Haseda F, Imagawa A, Murase-Mishiba Y, *et al.* CD4+ CD45RA– FoxP3high activated regulatory T cells are functionally impaired and related to residual insulin-secreting capacity in patients with type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 173(1):207–216.
 [17] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, *et al.* Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015; 38(1):1964–1974.
 [18] Greenbaum CJ, Speake C, Krischer J, *et al.* Strength in Numbers: Opportunities for Enhancing the Development of Effective Treatments for Type 1 Diabetes-The TrialNet Experience. *Diabetes.* 2018; 67(1):1216–1225.
 [19] Greenbaum C, Van Buecken D, Lord S. Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes: A Look into the Future of Diabetes Practice. *Drugs.* 2019; 79(1):43–

- 61.
- [20] Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, *et al.* The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2013; 36(1):2615–2620.
- [21] Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, *et al.* Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem.* 2011; 286(1):997–1004.
- [22] Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11(1):29–36.
- [23] Mocanu V, Oboeroceanu T, Zugun-Eloae F. Current status in vitamin D and regulatory T cells-immunological implications. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013; 117(1):965–73.
- [24] Ji J, Zhai H, Zhou H, *et al.* The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 81(1):13112.
- [25] Looman KIM, Jansen MAE, Voortman T, *et al.* The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: the generation R study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(1):579–87.
- [26] Berge T, Leikfoss IS, Brorson IS, *et al.* The multiple sclerosis susceptibility genes TAGAP and IL2RA are regulated by vitamin D in CD4+ T cells. *Genes Immun.* 2016; 17(1):118–27.
- [27] Rolf L, Muris AH, Hupperts R, *et al.* Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1317(1):84–91.
- [28] Shin DY, Kim KJ, Kim D, *et al.* Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J.* 2014; 55(1):476–481.
- [29] Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, *et al.* Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015; 7(1):3011–21.
- [30] Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, *et al.* The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 45(1):217–26.
- [31] Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, *et al.* Response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2015; 6(1):513.
- [32] Rolf L, Muris AH, Hupperts R, *et al.* Illuminating vitamin D effects on B cells—the multiple sclerosis perspective. *Immunology.* 2016; 147(1):275–84.
- [33] Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, *et al.* Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus.* 2015; 24(1):490–8.
- [34] Zhao M, Duan XH, Wu ZZ, *et al.* Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and Tcell subsets in active systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Exp Immunol.* 2017; 6(1):43–51.
- [35] Andreoli L, Piantoni S, Dall'Ara F, *et al.* Vitamin D and antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012; 21(1):736–40.
- [36] Tokic S, Stefani M, Karner I, *et al.* Altered expression of CTLA-4, CD28, VDR, and CD45 mRNA in T cells of patients with Hashimoto's thyroiditis – a pilot study. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(1):274–8.
- [34] Willcox A, Gillespie KM. Histology of Type 1 Diabetes Pancreas. *Methods Mol. Biol.* 2016. 1433(1):105–117.
- [35] Maahs DM, West NA, Lawrence JM, *et al.* Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2010; 39(1):481–497.
- [36] Fonolleda M, Murillo M, Vázquez F, *et al.* Remission Phase in Paediatric Type 1 Diabetes: New Understanding and Emerging Biomarkers. *Horm. Res. Paediatr.* 2017; 88(1):307–315.
- [37] Sokolowska M, Chobot A, Jarosz-Chobot P. The honeymoon phase—what we know today about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2016; 22(1): 66–70.
- [38] Paschou SA, Papadopoulou N, Chrousos GP, *et al.* On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect.* 2018; 7(1):38–46.
- [39] Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016; 387(1):2331–2339.
- [40] Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016; 387(1):2340–2348.
- [41] Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(2):7690.
- [42] Brown CT, Davis RAG, Giongo A, *et al.* Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE.* 2011; 6(1):25792.
- [43] Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, *et al.* Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 2013; 167(1):808–815.
- [44] Benson VS, Vanleeuwen JA, Taylor J, *et al.* Type 1 diabetes mellitus and components in drinking water and diet: A population-based, case-control study in Prince Edward Island, Canada. *J. Am. Coll. Nutr.* 2010; 29(1):612–624.
- [45] Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: Why is it going through the roof? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27(1):3–13.
- [46] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18(1):153–165.
- [47] Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014; 21(1):319–329.
- [48] Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, *et al.* Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32(1):237–242.
- [49] Hengist A, Perkin O, Gonzalez JT, *et al.* Mobilising vitamin D from adipose tissue: The potential impact of exercise. *Nutr. Bull.* 2019; 44(1):25–35.
- [50] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, *et al.* Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016; 96(1):365–408.
- [51] Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523(1):9–18.
- [52] Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523(1):123–133.
- [53] Caprio M, Infante M, Calanchini M, *et al.* Vitamin D: Not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat. Weight Disord.* 2017; 22(1):27–41.
- [54] Caprio M, Mammi C, Rosano GM. Vitamin D: A novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch.*

- Med. Sci. 2012; 8(1):4–5.
- [55] Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: Not just bone, but also immunity. *Minerva Med.* 2016; 107(1):452–460.
- [56] White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13(1):21–29.
- [57] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, *et al.* Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(1):2502–2521.
- [58] Singh PK, Van PR, Long MD, *et al.* Integration of VDR genome wide binding and GWAS genetic variation data reveals co-occurrence of VDR and NF- κ B binding that is linked to immune phenotypes. *BMC Genom.* 2017; 18(1):132.
- [59] Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, *et al.* Vitamin D3 Induces Tolerance in Human Dendritic Cells by Activation of Intracellular Metabolic Pathways. *Cell Rep.* 2015; 10(1):711–725.
- [60] Ferreira GB, Van E, Verstuyf A, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27(1):933–941.
- [61] Saul L, Mair I, Ivens A, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4⁺ T Cell Priming Ability of CD11c⁺ Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31. *Front. Immunol.* 2019; 10(1):600.
- [62] Amado CA, García MT, Fariñas MC, *et al.* Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D. *Endocrinol. Nutr.* 2016; 63(1):87–94.
- [63] Zhang Y, Leung DY, Richers BN, *et al.* Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J. Immunol.* 2012; 188(1):2127–2135.
- [64] Zhang X, Zhou M, Guo Y, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPAR γ Signaling Pathway. *Biomed. Res. Int.* 2015; 1(1):157834.