

Joana Pinto Fernandes

Vitamina D e Esclerose Múltipla: Uma relação de esperança?

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Pinto Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009112494, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste trabalho, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Julho de 2014

(Joana Pinto Fernandes)

O Tutor

Saúl Pereira da Costa

(Professor Doutor Saúl Campos Pereira da Costa)

A Aluna

Joana Pinto Fernandes

(Joana Pinto Fernandes)

Índice

Resumo.....	2
Abreviaturas	3
Introdução.....	5
Esclerose Múltipla.....	6
Fisiopatologia.....	7
Sinais e sintomas da EM	10
Diagnóstico e Tratamento	12
Etiologia e Epidemiologia.....	15
Metabolismo da Vitamina D.....	18
Vitamina D e o sistema imunitário.....	20
Níveis de vitamina D	22
Conclusão.....	25
Bibliografia	26

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica auto-imune que afecta o SNC e que se caracteriza pela progressiva destruição da mielina e dos axónios. Esta doença incide sobretudo em jovens adultos, com idades entre os 15 e os 40 anos. Apesar de os factores genéticos serem determinantes na maioria dos casos, só a combinação com outros factores de risco favorece o desenvolvimento da doença. Os factores ambientais envolvidos no despontar da doença, nomeadamente a deficiência de vitamina D, têm sido alvo de pesquisa nos últimos anos. 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. O sol é a principal fonte de produção de vitamina D, portanto, quanto menor a incidência de radiação UV menor a síntese de vitamina D no organismo. De facto, a maioria dos doentes com EM apresenta níveis séricos de vitamina D baixos o que constitui uma evidência de que a deficiência de vitamina D é um factor de risco para o desenvolvimento da doença. A partir destes factos coloca-se a possibilidade de tratamento e/ou prevenção de doentes com suplementos de vitamina D em doses elevadas.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune chronic inflammatory disease of the central nervous system and is characterized by progressive destruction of myelin and axons. This disease occurs mainly in young adults, aged between 15 and 40 years. Although the genetic factors importance, in most of cases only the combination with other risk factors favor the development of the disease. Environmental factors involved in the wake of the disease, including vitamin D deficiency, have been subject of research in recent years. It has been found that there is a geographic gradient in the number of cases that increase as the distance from the equator increases, that means the incidence increases with the latitude. One explanation for this is the effect of lower radiation incidence in countries furthest from the equator. The sun is the major source of vitamin D production, therefore, the lower incidence of UV radiation leads to a reduct vitamin D synthesis in the body. In fact, the majority of MS patients have low serum vitamin D which is an evidence that vitamin D deficiency is a risk factor for disease development. From these facts there is the possibility of treatment and / or prevention of patients with vitamin D supplements in high doses.

Abreviaturas

ATP (Adenosine Triphosphate)/(Adenosina Trifosfato)

ACTH (Adrenocorticotropic hormone)/(hormona adrenocorticotrópica)

DMT (disease-modifying therapeutics)/(tratamentos modificadores da doença)

EAE (Experimental Auitoimune Encephalomyelitis)/(Encefalomielite auto-imune experimental)

EMA (European Medecines Agency)/(Agência Europeia do Medicamento)

FDA (Food and Drug Administration)/(Administração de Alimentos e Medicamentos)

GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)/(factor estimulante de colónias granulócito-magrófago)

HLA (Human Leucocitary Antigen)/(Antígenos Leucocitários Humanos)

IFN- γ (Interferon gamma)/(Interferão gama)

Ig (Imunoglobulin)/(Imunoglobulina)

IL (Interleukin)/(Interleucina)

MBP (myelin-basic protein)/(Proteína Básica da Mielina)

MHC (Major Histocompatibility Complex)/(Complexo Major de Histocompatibilidade)

MS (Multiple Sclerosis)/EM (Esclerose Múltipla)

NK (Natural Killer)/(Células killer)

NO (Nitric Oxide)/(Óxido Nítrico)

PDL-2 (Programmed death-ligand 2)/(Ligante do programador de morte 2)

PTH (Parathyroid Hormmone)/(Hormona Paratiroideia)

RRMS (Relapsing-Remiting Multiple Sclerosis)/(Esclerose múltipla do tipo surto-remissão)

CNS (Central Nervous Sistem)/SNC (Sistema Nervoso Central)

Tc (citotoxic T cells)/(células T citotóxicas)

TCR (T-cell Receptors)/Receptores de células T)

TGF- β (Transforming Growth Factor beta)/(Factor de Crescimento Transformador beta)

Th (T helper cells)/(células T helper)

TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha)/(Factor de Necrose Tumoral alfa)

Treg (regulatory T cells)/(células T reguladoras)

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1)/(molécula de adesão vascular 1)

VDR (Vitamin D Receptor)/(Receptores da vitamina D)

VDRE (Vitamin D response element)/(Elemento que responde a vitamina D)

VLA (very late-activation antigen 4)

Introdução

A EM é uma doença de origem imunitária que, apesar de ter uma incidência relativamente baixa a nível mundial, é progressivamente incapacitante e afecta em larga escala a qualidade de vida dos doentes. Apesar do surgimento de vários agentes terapêuticos na última década que atenuam a gravidade dos sintomas e atrasam em certa medida a sua progressão, a EM é uma patologia que até à data não tem ainda cura.

Esta é uma doença cujo mecanismo fisiopatológico começou recentemente a ser percebido mas não está completamente estabelecido, sendo ainda necessário muito trabalho de investigação e estudos alargados. É pois com base no processo patológico e conhecimento de todas as vias e intervenientes patogénicos que se podem desenvolver tratamentos eficazes, que actuem sobre o cerne da doença.

Mas, diminuir o número de casos da doença não passa apenas por desenvolver tratamentos eficazes. Também a prevenção se torna fulcral, nomeadamente, através da eliminação ou atenuação de factores causais como é o caso da deficiência de vitamina D. Sabe-se hoje que a deficiência de vitamina D é característica de indivíduos com EM e que é um factor de risco para o seu aparecimento, sabe-se também que a vitamina D tem um papel que se revela cada vez mais importante na regulação de algumas funções imunitárias, o que levou a um crescente interesse acerca do seu possível papel benéfico em doentes com EM. A vitamina D, além do papel que parece ter na atenuação da progressão da EM, é uma molécula endógena que circula naturalmente no organismo o que se torna uma vantagem em relação a moléculas sintéticas que possam servir de tratamento.

O interesse por esta temática surgiu após a leitura de um artigo recente¹ sobre a Vitamina D e Esclerose Múltipla. Nesse artigo está claramente evidenciada uma relação de esperança entre a Vitamina d e a Esclerose Múltipla. Tal descoberta despertou-me para a pesquisa deste tema. O objectivo principal dessa pesquisa foi tentar perceber se as evidências são suficientemente fortes para se tornarem realidade e se num futuro próximo se pode ter como alternativa terapêutica ou medida preventiva a suplementação com vitamina D. Até lá há necessidade de colmatar as questões ainda existentes e cuja ausência de respostas não permitem ainda avançar nesse sentido.

Esclerose Múltipla

A EM é definida como uma doença crónica auto-imune que afecta o SNC e se caracteriza por um processo inflamatório do qual resulta a destruição da mielina e das suas células produtoras, os oligodendrócitos. A mielina é composta por uma bicamada lipídica que envolve os neurónios e permite a condução e transmissão nervosa. A desmielinização resulta assim em danos neurológicos, que afectarão a condução de estímulos nervosos pelo organismo e se traduzirão em graves consequências musculoesqueléticas para os doentes.^{2,3}

Durante várias décadas pensou-se que as lesões desmielinizantes apenas afectavam a substância branca do SNC. No entanto, nos últimos anos, através de dados recolhidos em análises histopatológicas e de observações imagiológicas de ressonâncias magnéticas tem vindo a reconhecer-se a possibilidade de a massa cinzenta estar também envolvida.⁴

A doença pode apresentar-se sob diferentes formas clínicas. Cerca de 85% dos doentes apresenta episódios de deterioração neurológica, com duração de cerca de 24 horas, separados por períodos de remissão mais ou menos longos. Nesta fase há um maior grau de inflamação do que neurodegeneração. Esta é denominada EM tipo surto-remissão (RRMS) que passados alguns anos em cerca de 30 a 50% dos casos evolui para EM Secundária Progressiva caracterizada pela atrofia cerebral e deterioração neuronal progressivas com número reduzido ou nulo de surtos. A doença Primária Progressiva ocorre quando há uma progressão contínua da incapacidade dos doentes desde as primeiras manifestações da doença, ocorrendo em cerca de 10 a 15% dos casos. Acontece principalmente quando as manifestações da doença surgem numa idade mais tardia, após os 40 anos e sobretudo em indivíduos do sexo masculino. A forma Progressiva com surtos é mais rara, corresponde apenas a 5% dos casos e é caracterizada pela progressiva incapacidade com o surgimento de surtos num período mais tardio da doença.^{5,6}

A patogénese da EM caracteriza-se por dois estados de desenvolvimento. Na fase inflamatória inicial ocorre desmielinização com instalação dos sintomas e numa fase de neurodegeneração mais tardia, protagonizada pelo ataque de macrófagos, células da microglia e linfócitos à mielina, ocorre perda irreversível de axónios.⁷

Existem quatro padrões distintos da doença de acordo com o mecanismo patogénico. Crê-se que nuns o alvo primário seja a mielina e noutros os oligodendrócitos. No padrão tipo I a desmielinização é induzida directamente por macrófagos ou suas toxinas que atacam a mielina. O padrão tipo II envolve já a acção de células T e anticorpos que causam a

destruição da mielina. No padrão III o alvo do processo patológico são os oligodendrócitos e o padrão IV resulta do dano primário dos oligodendrócitos seguido imediatamente de uma desmielinização secundária. Nos casos em que o alvo é a mielina as suas proteínas estão diminuídas na zona da lesão mas há recrutamento de oligodendrócitos funcionais havendo remielinização dessas zonas. Nestas zonas predominam os linfócitos *Th1* (T helper 1) que recrutam e activam macrófagos que, por sua vez, participam activamente na lesão dos tecidos ao libertarem enzimas proteolíticas e lipolíticas, citocinas citotóxicas e moléculas que participam na lesão oxidativa.^{7,8}

Fisiopatologia

Está actualmente estabelecido que o sistema imunitário está envolvido na patogénese da EM. Vários estudos apontam para que a EM seja uma doença auto-imune, apesar de ainda serem necessários mais estudos e mais investigação para compreender esta hipótese e todos os processos envolvidos.

Os sistemas biológicos não são 100% eficazes, como tal, também o timo durante o processo de diferenciação e maturação de linfócitos pode fazer uma eliminação incompleta de Linfócitos T autorreactivos. Alterações fisiológicas levam a que o timo liberte células T com alterações nos seus receptores, os TCR, o que favorece o aparecimento de reacções auto-imunes. Também uma deficiente produção de células Treg, que são um conjunto de células com um papel chave na supressão da actividade de células *Th1* e *Th17*, diminui a capacidade de imunossupressão do organismo. Estas observações sugerem que o evento inicial do processo patológico tem origem numa alteração da homeostase da autotolerância.^{2,3}

Nos infiltrados inflamatórios que surgem nas zonas lesadas observam-se diversas células que aparentam ter um papel importante no processo auto-imune que caracteriza a doença. Através dessas observações pode-se afirmar que as lesões inflamatórias desmielinizantes se processam com a intervenção de linfócitos T CD4+ (Th), linfócitos T CD8+ (T citotóxicos), linfócitos B, anticorpos anti-mielina, macrófagos e células da microglia activadas.^{1,8}

O processo inflamatório é principalmente mediado por linfócitos T CD4+ (linfócitos T helper – Th), produtores de citocinas que ao interagirem com os Antígenos Leucocitários

Humanos (HLA) ou Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) de classe II sofrem apresentação da MBP (proteína básica da mielina) e passam a reconhecer como antigénio a mielina destruindo-a a cada contacto, participando activamente no processo de destruição do tecido nervoso.^{6,9}

Os linfócitos *Th* dividiam-se em linfócitos *Th1* e *Th2* mas em 2005 uma nova linhagem de células *Th* foi descoberta, as *Th17*. Estas diferenciam-se igualmente a partir dos linfócitos T por meio da intervenção IL-6 e produzem a IL-17. Têm crescido as evidências de que estas células desempenham um importante papel patogénico no processo auto-imune que desencadeia a inflamação dos tecidos do SNC e que poderão estar envolvidas em muitas doenças inflamatórias.^{2,9}

Apesar da evidente heterogeneidade patogénica, ao que tudo indica as alterações iniciais que surgem no tecido nervoso são causadas por células T do tipo *Th1* que ao serem activadas iniciam o processo inflamatório. O processo imunopatológico inicia-se com a acção de linfócitos T na periferia do SNC que têm a capacidade de regular a expressão de moléculas de adesão, o que lhes permitirá aderir às membranas endoteliais do SNC e assim interagir com receptores específicos e penetrar a barreira hematoencefálica. Os linfócitos T apresentam à sua superfície glicoproteínas, nomeadamente a VLA-4, que interagem com a VCAM-1 na superfície das células endoteliais vasculares cerebrais e permite a entrada no SNC. Ao penetrarem a barreira hematoencefálica, sofrem uma reactivação por meio de células apresentadoras de antigénios que se encontram no local, isto é, células dendríticas e macrófagos. Estas apresentam péptidos originários da mielina (MBP) ligados ao seu HLA classe II e aos quais os linfócitos *Th1* respondem, levando-os a produzirem citocinas pro-inflamatórias que agirão contra a mielina.^{1,2,6,8}

As citocinas produzidas por estas células são principalmente IL-1, IL-2, IL-6, *TNF- α* e *INF- γ* . Por exemplo, a IL-1 é responsável pela contínua activação de mais células T, o *TNF- α* participa activamente na desmielinização e a IL-6 participa além do processo de diferenciação de linfócitos *Th17*, na síntese de imunoglobulinas.^{3,10}

Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias são produzidas por células do tipo *Th2* e são principalmente IL-5, IL-10, IL-13 e *TGF- β 1* estando estas associadas a períodos de remissão e recuperação da doença em que, por exemplo, o *TGF- β 1* bloqueia a activação de linfócitos. Os surtos de EM vêm acompanhados de um aumento da produção de citocinas inflamatórias e diminuição das citocinas anti-inflamatórias.^{8,10}

As citocinas produzidas por respostas *Th1* e *Th2* inibem-se mutuamente dependendo da progressão da doença do balanço entre as células *Th1* e *Th2*.^{1,9}

Inicialmente apenas as células *Th1* conseguem entrar no SNC. Mas imediatamente após a sua entrada recrutam células *Th17* que, por sua vez, também produzem citocinas, principalmente IL-17 que através da acção mediada por metaloproteinases, contribuem para a destruição do tecido nervoso promovendo a inflamação e o recrutamento de mais células T CD4+. A inflamação inicia-se principalmente com linfócitos T mas o contínuo recrutamento e estimulação de células apresentadoras de antígenos é necessário para manter o processo inflamatório activo.^{2,7}

Apesar de a EM ser principalmente mediada por células T CD4+ a frequência de células T CD8+ nas zonas de inflamação é também elevada o que sugere que estas tenham um papel patogénico activo. Além disso, as moléculas de classe I do HLA, cuja expressão está associada à apresentação de antígenos a células Tc (T citotóxicas), são expressas em neurónios e oligodendrócitos. Estas células Tc promovem a destruição da mielina, resultando na libertação de antígenos mielínicos que contribuem para o ciclo vicioso de apresentação de antígenos que envolve a doença.²

Uma vez iniciado o processo inflamatório, linfócitos B, células do plasma e anticorpos específicos contra a mielina conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. As células B, além das funções ligadas à produção de anticorpos, também contribuem para a apresentação de antígenos, activação de células T e produção de citocinas. Os anticorpos IgG estão muitas vezes presentes nas amostras de infiltrados das zonas lesadas e conseguem causar desmielinização, por exemplo, por um processo de opsonização da mielina seguida de fagocitose.²

As células T activadas activam ainda células da microglia que se pensa serem as principais responsáveis pela morte dos axónios. A microglia é uma das principais células do sistema imune inato residentes no SNC e contribui para a lesão tecidular por processos de fagocitose e também para a continuidade do processo inflamatório pois tem a capacidade de apresentar de igual modo antígenos que reconheceu.^{2,7}

Apesar de já se ter verificado a presença de células NK (*natural killer*), a sua função permanece pouco clara. Pensa-se que tenha uma função citolítica ao produzir citocinas por interacção com células apresentadoras de antígenos.⁷

O GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) é uma citocina secretada principalmente por macrófagos, que promove a atracção de monócitos, que ao chegarem ao tecido nervoso adquirem a designação de macrófagos, e de células dendríticas para o SNC e respectiva activação. O GM-CSF actua por um mecanismo de feedback positivo promovendo a síntese de interleucinas pelas células apresentadoras de antígenos levando à activação e maturação de células *Th17*.^{1,2}

Os macrófagos libertam citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1, e também radicais livres. As citocinas libertadas desencadeiam a nível celular mecanismos de *stress* oxidativo com intervenção de espécies reactivas de oxigénio, implicadas no dano neurológico. Nas zonas de inflamação o NO (óxido nítrico) é libertado proporcionalmente ao nível de inflamação e como agente citotóxico que é vai causar danos nas células neurológicas. O NO reage com outros radicais livres como o superóxido produzindo espécies reactivas de azoto que a nível mitocondrial levam à diminuição da produção de ATP, essencial à condução nervosa pelos axónios e à respiração celular que ao não ocorrer leva à apoptose das células nervosas. Este mecanismo oxidativo provoca danos na barreira hematoencefálica e permite a infiltração de leucócitos que produzem ainda mais quantidade de espécies reactivas de oxigénio e induzem a fagocitose dos péptidos da mielina e danificação dos oligodendrócitos.^{3,6}

Sinais e sintomas da EM

A intensidade e frequência dos sinais e sintomas provocados pela EM dependem em larga escala das áreas nervosas em que ocorreu inflamação e desmielinização e da extensão das lesões. Enquanto alguns sintomas são relativamente frequentes na grande maioria dos casos, outros raramente são verificados. Alguns sintomas são facilmente detectáveis pelos doentes como, por exemplo, alterações motoras, sensoriais ou visuais, alertando-os para a possibilidade de algum distúrbio neurológico estar presente. Já problemas cardiovasculares ou respiratórios, distúrbios sexuais, disfagia ou situações de dor são mais difíceis de reconhecer e de associar à EM. A ocorrência de sintomas característicos da doença pode afectar largamente a qualidade de vida dos doentes.¹¹

A fadiga é um sintoma muito frequente e conhecido na EM, estando presente em quase todas as fases da doença. No entanto, por ser comum a muitos outros estados patológicos, não é de imediato associada à doença.^{11,12}

Sendo a EM uma doença que afecta o sistema nervoso, do qual fazem parte as fibras nervosas que controlam os movimentos, a contracção muscular e a sensibilidade ao nível das extremidades são consequentemente afectadas, podendo estas alterações ser transitórias ou progressivas. Isto conduz à perda de força muscular, principalmente nos braços e pernas, com diminuição gradual da destreza física que se pode iniciar com a perda de funcionalidade dos dedos e ir até à paralisia.^{11,12}

Também alterações de sensibilidade surgem e manifestam-se por formigueiro e zonas de dormência corporais e ainda sensação de “caminhar sobre algodão”. No entanto, cerca de 80% dos doentes consegue andar, em média, durante 10 anos após o diagnóstico sem ter de recorrer a uma cadeira de rodas. A dificuldade em manter o equilíbrio e a coordenação também se verifica e pode ser transitória ou tornar-se gradualmente permanente. Em doentes que sofrem de EM há muito tempo verificam-se problemas de memória relativos a acontecimentos recentes. Estes doentes apresentam ainda dificuldade de concentração dificultando a realização de tarefas em simultâneo.^{11,12}

A dor é um sintoma que acompanha cerca de 30% a 85% dos doentes, em qualquer fase da doença, podendo esta ser aguda ou crónica. Seja qual for a sua intensidade e frequência, a dor afecta significativamente a qualidade de vida dos doentes e tem impacto nas suas actividades diárias. A EM é uma das únicas doenças que se conhece resultar em múltiplos tipos de dor, sendo a caracterização do tipo de dor presente em cada caso importante para proporcionar o alívio da mesma através de uma terapêutica mais direccionada. Dependendo da sua origem nervosa, podem surgir dores em diversos locais do corpo, no mesmo doente, entre as quais dores nas extremidades (as mais frequentes na EM), dor associada a neurite óptica e nevralgia do trigémio, espasmos musculares, dores de costas e de cabeça.¹²

Os distúrbios visuais inserem-se no grupo das manifestações mais comuns associadas à EM. Os sintomas visuais resultam dos processos patológicos inflamatórios e desmielinizantes que afectam as vias aferentes que cobrem a área visual (retina, nervos ópticos, quiasma,...). A afecção visual mais comum é a neurite óptica. Esta resulta da afecção do nervo óptico e traduz-se em períodos de visão turva e dor na parte anterior do olho que aumenta com a rotação do mesmo. Normalmente são situações periódicas, no entanto a visão nem sempre recupera totalmente podendo agravar-se em situações de maior stress. Começa já a considerar-se a neuromielite óptica uma variante da EM em que o sistema imunitário ataca sobretudo nervos ópticos e a espinal medula. A tomografia óptica, usada em

muitos estudos para monitorização/avaliação de doentes com EM e neurite óptica, permite observar as lesões resultantes da perda de mielina. Portanto, a via visual começa hoje em dia a ser reconhecida e usada como modelo para estudo da fisiopatologia da doença e para avaliação de resultados de novas terapias neuroprotectoras ou reparadoras de mielina e das lesões neurológicas.^{2,13}

Outros sintomas, ainda que menos frequentes, estão associados à EM. Anomalias cardiovasculares devido à afecção do sistema nervoso simpático e parassimpático são raras mas quando ocorrem podem ser bastante prejudiciais. Este tipo de sintomas parece incidir em casos mais graves da doença e não em episódios agudos, ou serem devidos a problemas cardíacos já existentes e que se agudizaram com a doença. A fadiga, palpitações e hipotensão ortostática são os achados clínicos mais comuns, já a síncope é menos comum.¹²

Também ocorrem sintomas gastrointestinais sendo o mais comum a disfagia, que ocorre em cerca de 17% dos casos. Ocasionalmente, a EM pode provocar alterações urinárias e intestinais como dificuldade em esvaziar completamente a bexiga e urgências urinárias, obstipação devido à diminuição da mobilidade por parte dos doentes ou, por outro lado, dificuldade em reter as fezes.^{11,12}

Casos de disfunção sexual ocorrem com maior frequência do que em outras doenças crónicas e atinge homens, que podem ter dificuldade em obter ou manter a erecção, e mulheres, com diminuição da libido, surgindo em qualquer fase da doença e podendo até afectar a fertilidade. Entre 2 a 5 anos após o diagnóstico da doença, 50% dos homens e 14% das mulheres podem vir a relatar insatisfação com o seu desempenho sexual. Este é um problema que afecta significativamente a qualidade de vida das pessoas e que provoca tensão intraconjugal.^{11,12}

Os sentimentos depressivos advêm principalmente da descoberta do diagnóstico e da dificuldade em lidar com a doença e avanço dos sintomas. A reacção do doente ao desenvolver da doença depende da forma como cada um vive e contorna os sintomas, através da descoberta de novas capacidades.¹¹

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da EM baseia-se na revisão dos critérios de McDonald de 2010. Através de um exame objectivo ao doente procuram-se evidências clínicas de episódios da

doença que passa pela avaliação de sintomas. Estas observações são cruzadas com dados adicionais obtidos por Ressonância Magnética que permitem observar a presença ou não de regiões cerebrais lesadas, análise do líquido cefalorraquidiano para determinação do tipo de células presente e medição dos potenciais evocados para avaliar a condução nervosa. Consoante o número de observações clínicas e os achados adicionais determina-se a presença ou ausência da doença.¹²

A EM é uma doença que não apresenta cura. O crescente conhecimento que se verificou, principalmente na última década, sobre o mecanismo fisiopatológico da doença tem permitido o desenvolvimento de agentes terapêuticos que permitem reduzir o dano neurológico por ela provocado e melhorar os sintomas dos doentes contribuindo para uma maior qualidade de vida. Vários tratamentos com diversos perfis de eficácia e eventos adversos foram já aprovados pela FDA. Todos eles influenciam o decorrer do processo imunopatogénico de diferente forma, sempre numa tentativa de reestabelecer ao máximo as funcionalidades do organismo.^{2,14}

A terapêutica da EM divide-se em agentes de primeira e segunda linha. Quando os agentes de primeira linha são contra-indicados ou deixaram de ser eficazes na redução do número de surtos e progressão da doença recorre-se aos agentes terapêuticos de segunda linha.^{6,14}

Quanto ao tratamento de primeira linha pode ser um tratamento de curta duração, quando se pretende atenuar sintomas que acompanham episódios de destruição neurológica. Nestas situações, sobretudo em estados mais iniciais da doença, administram-se doses intravenosas elevadas de corticosteróides (500-1000 mg), por exemplo metilprednisolona, por períodos de 3 a 5 dias. Em casos específicos de intolerância a corticosteróides pode optar-se pela administração da hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Estes agentes anti-inflamatórios ajudam no processo de recuperação após um surto no entanto não contribuem para uma melhoria a longo prazo do estado geral da doença.⁶

Já o tratamento a longo prazo tem o objectivo de manter estável o processo patológico e evitar a sua progressão. Este é direccionado de modo a suprimir ao máximo a resposta imune e inflamatória que promove a desmielinização e a degradação neuronal.⁶

O arsenal terapêutico aumentou com a descoberta de tratamentos modificadores da doença (DMTs). Até a data a FDA e EMA aprovaram nove DMTs diferentes.⁶

Como tratamentos de primeira linha estão disponíveis o Interferão- β e o Acetato de Glatirâmero (GA). O Interferão- β é uma citocina com capacidade de regular respostas imunológicas. Em 1993 surgiu o IFN- β 1b (Betaseron[®]), uma proteína recombinante produzida pela bactéria *E.coli* e em 1996, a partir de células de mamíferos surgiu o IFN- β 1a (Avonex[®]), uma proteína recombinante humana na forma glicosilada. O IFN- β faz diminuir a expressão das moléculas HLA classe II o que diminui a frequência da apresentação de antígenos da mielina às células T e por outro lado aumenta a expressão das moléculas PDL-2 que quando interagem com os seus receptores localizados na membrana das células T induzem a sua apoptose. A sua acção reduz ainda a produção de citocinas inflamatórias, como IFN- γ , e induz a produção de citocinas anti-inflamatórias, como por exemplo a IL-10, o que origina um balanço de citocinas favorável à protecção neuronal. Além disso, diminui ainda a regulação de VLA-4, uma molécula adesiva que ao ligar-se ao VCAM-1 (*vascular cell adhesion 1*) presente na membrana das células endoteliais evita a passagem de linfócitos T autorreactivos através da barreira hemato-encefálica e entrada no SNC.^{2,6}

Em 1995, surgiu o Acetato de Glatirâmero (Copaxone[®]) como alternativa ao IFN- β . Trata-se de um polímero sintético, composto por quatro aminoácidos, o ácido glutâmico, lisina, alanina e tirosina, que compõem as unidades de mielina mimetizando a sua unidade básica e que vão competir para a ligação ao MHC-II. Quando o GA se liga ao MHC-II, bloqueia a sua interacção com os linfócitos T não havendo activação dos mesmos e portanto produção de citocinas pro-inflamatórias. Também leva à produção de menos IL-1, TNF- α e INF- γ e de maior quantidade de IL-10 contribuindo para a actividade anti-inflamatória. Dado o seu perfil de segurança, baixa toxicidade e tolerabilidade aceitável o GA é amplamente prescrito como terapia de primeira linha.^{2,6}

Doentes que apresentem respostas sub-terapêuticas aos tratamentos de primeira linha são direccionadas para agentes terapêuticos de segunda linha como são o Natalizumab, FTY720 (Fingolimod). O Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que actua contra a molécula adesiva VLA-4 bloqueando a sua interacção com o VCAM-1 e prevenindo assim a passagem de células imunitárias, nomeadamente linfócitos T, através da barreira hemato-encefálica. Este agente terapêutico reduz também o número de células dendríticas no ambiente perivascular cerebral e portanto o risco de reactivação da doença. A FDA aprovou a administração de Natalizumab em monoterapia a doentes com EM em 2004. No entanto, o aparecimento de casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva que resultam da reactivação do vírus de John Cunningham devido ao estado de imunossupressão induzido pelo tratamento, levaram à sua retirada do mercado entre 2005 e 2006. Verificaram-se

também que doentes tratados com Natalizumab começaram a revelar o aparecimento de infecções oportunistas. Apesar da elevada eficácia no travar da progressão da doença, a relação benefício-risco varia drasticamente entre os doentes sujeitos ao tratamento pelo que requer uma abordagem mais personalizada.^{2,6}

O FTY720 (Fingolimod) deriva de um metabolito produzido pelo fungo *Iscaria sinclarii* e apresenta propriedades imunomoduladoras. É um análogo estrutural da esfingosina 1-fosfato que actua como lípido de sinalização nas células. Ao mimetizar a sua estrutura, vai ligar-se aos receptores correspondentes e bloquear a sinalização necessária à saída de células T e B dos órgãos linfóides e assim diminuir a quantidade destas células na periferia das lesões inflamatórias.²

Na última década, os estudos efectuados permitiram o surgimento de candidatos a novos agentes terapêuticos biológicos. Entre eles estão anticorpos monoclonais, principalmente anti-CD20, anti-CD52 e anti-CD25. Os anticorpos anti-CD20 ligam-se a células B e activam processos de destruição destas. Já o Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal que reconhece as moléculas CD52 expressas nas células T e B, células dendríticas, células NK, monócitos e granulócitos. Também o Dalacizumab é um anticorpo que interage com as CD25 e inibe selectivamente a activação de células T.²

Etiologia e Epidemiologia

A EM pode ser considerada uma das mais importantes doenças do SNC em virtude da sua tendência a afectar jovens adultos. Muitas pessoas experienciam os seus primeiros sintomas entre os 20 e os 40 anos de idade tornando-se mais rara a partir dos 50 anos, mas existem casos em que os primeiros sintomas ocorrem ainda em criança. Em média, a idade crítica para a aquisição da doença é por volta dos 15 anos.^{3,15}

Esta é uma patologia que afecta entre duas a três vezes mais as mulheres do que os homens. Esta diferença pode prender-se com o facto de as hormonas sexuais mostrarem modular um grande número de mecanismos envolvidos em respostas imunes com produção de citocinas, proliferação de linfócitos, entre outros. A título de exemplo, os estrogénios apresentam efeitos estimulantes das funções das células B.¹³

Estima-se que em todo o mundo existam cerca de 2500.000 pessoas com EM (dados da OMS). Em Portugal o número de casos é superior a 5.000.

A etiologia exacta da EM permanece ainda com algumas questões. Não foi ainda identificado nenhum factor causal específico. Pensa-se sim que a doença seja multifactorial, causada pela combinação de factores principais como infecções virais prévias, factores ambientais, hábitos tabágicos, predisposição genética e auto-imunidade.^{1,9}

Estudos genéticos demonstram que, por exemplo, as características dos genes MHC contribuem claramente para a maior susceptibilidade ou resistência à doença. No entanto, apesar desta evidente influência genética, a combinação de outros factores contribui para o verdadeiro desenvolvimento da doença.^{3,5}

Estudos mostraram que a quantidade de melanina na pele influencia os níveis de vitamina D e que os indivíduos de raça negra apresentam um menor risco de desenvolver EM em relação aos de raça branca. Estas observações sugerem que as variações genéticas levam a diferenças na síntese e necessidades de vitamina D.¹

Infecções prévias pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e baixos níveis séricos de Vitamina D são apontados como dois dos principais factores de risco para o aparecimento da doença, uma vez que o vírus EBV apresenta a capacidade de activar células T autorreactivas e a Vitamina D apresenta um papel imunorregulador na sua forma activa.^{1,5}

Nas últimas décadas tem-se verificado a presença de anticorpos no soro e líquido cefalorraquideo (LCR) de doentes com EM principalmente contra o vírus EBV, mas também vírus do sarampo, herpesvirus, vírus da rubéola, influenza, entre outros. Estes achados clínicos permitiram a conclusão de que uma infecção viral prévia pode estar associada ao processo inflamatório que desencadeia posteriormente a doença. O risco de desenvolvimento de EM em adultos saudáveis aumenta com o aumento dos níveis de imunoglobulina G (IgG) contra antígenos do EBV. Estes vírus vão ser capazes de processar proteínas que mimetizam os antígenos da mielina e consequentemente activar células T autorreactivas. Também é possível que a produção de IFN- γ durante a infecção viral contribua para o iniciar do processo inflamatório e dos eventos que conduzem à destruição da mielina.^{2,9}

Existe uma forte ligação entre os níveis de Vitamina D e o risco de desenvolver EM. A latitude a altitude são factores ambientais que influenciam os níveis de Vitamina D no organismo de pessoas.¹

Está, actualmente, bem estabelecido um gradiente geográfico de casos de EM. Vários estudos epidemiológicos demonstraram o aumento da prevalência da doença com o aumento da distância relativamente ao equador (latitude) e também com a altitude. O número de casos é geralmente mais reduzido em países localizados na zona equatorial e em zonas com maior altitude. Este gradiente está directamente relacionado com a maior incidência nessas zonas de radiação solar UVB, que é a fonte primária de vitamina D nos humanos. A correlação entre a exposição solar e os casos de EM verificados é confirmada, além do gradiente geográfico, por evidências como por exemplo a baixa incidência de melanoma em doentes com EM, o que indica baixa exposição à radiação UV.^{1,15,16}

Em áreas geográficas com latitude superior a cerca de 40°, principalmente durante o inverno, a incidência da radiação solar UVB é insuficiente não garantindo a adequada produção de Vitamina D. A variação dos níveis de vitamina D com a exposição solar é explicada pelo seu metabolismo e pode explicar o gradiente geográfico de casos de EM. A prevalência da doença difere então entre as várias regiões do globo sendo inferior a 1/100.000 pessoas nas áreas equatoriais, 6 a 14/100.000 no sul dos EUA e da Europa e de 50 a 150/100.000 no Canadá, norte dos EUA e da Europa.^{1,17}

Este gradiente não é rígido uma vez que também outros factores contribuem para o aparecimento da doença. Israel serve como exemplo de um país localizado na zona equatorial mas com elevada prevalência de EM. Tal facto pode prender-se com uma maior predisposição genética dos habitantes para o aparecimento da doença. Também no Irão, apesar de a incidência da radiação solar UVB ser grande, tem-se verificado um elevado número de casos de EM, possivelmente como resultado de certas variáveis culturais e étnicas (por exemplo o tipo de vestuário tradicionalmente usado que limitam a exposição da pele à radiação).¹

Quanto às migrações, uma pessoa que se desloca para outro país, principalmente se o fizer depois dos 15 anos, apresenta o nível de risco do seu país de origem e não do país para onde se deslocou. Mais uma prova de que os níveis de exposição adulta durante a infância são fundamentais para estabelecer o padrão de risco e do longo tempo de latência que esta doença apresenta.¹⁵

Vários estudos recentes têm demonstrado que o fornecimento de Vitamina D antes do nascimento, in útero, influencia a susceptibilidade à doença. Mães de crianças nascidas nos meses de primavera, cujo período de gestação ocorreu principalmente nos meses de inverno, estiveram menos expostas a radiação solar pelo que o risco de essas crianças

desenvolverem EM se torna maior do que em crianças nascidas, por exemplo, no outono. A exposição solar durante os meses antes do nascimento e as actividades ao ar livre demonstram então ser benéficas na redução do risco da doença.¹⁵

A etiologia da EM resulta quase sempre de uma forte interacção entre factores genéticos e ambientais. Em regra, verifica-se que a incidência da doença de acordo com a localização geográfica varia com a latitude no entanto existem excepções como do caso da Noruega. Ainda que expostos aos mesmos factores ambientais, a susceptibilidade à doença é diferente, o que indica que os factores genéticos são importantes para o desenvolvimento da doença. Apesar de a EM não ser considerada uma doença hereditária nem haver uma transmissão familiar linear da mesma, estas evidências fazem crer que haja factores genéticos determinantes para a ocorrência da doença para além da simples variação com a exposição solar.⁵

Metabolismo da Vitamina D

Durante varias décadas, a vitamina D foi reconhecida por ter efeitos benéficos na saúde óssea, nomeadamente em doenças como o raquitismo que afecta principalmente o desenvolvimento das crianças, osteomalacia e osteoporose, devido aos metabolitos resultantes do seu processo metabólico. Contudo, durante a última década houve um crescente interesse pelos efeitos que a vitamina D pudesse ter além dos benefícios ósseos.¹⁸

A vitamina D é vulgarmente conhecida como “a vitamina do sol”. Tal denominação deve-se ao facto de esta ser produzida no organismo como resultado da incidência e acção da radiação solar ultravioleta sobre a pele. Pequenos períodos de exposição solar tornam-se suficientes para a maioria das pessoas produzir a vitamina D necessária ao organismo, dependendo de factores como o sexo, a idade, latitude e altitude dos locais de habitação, altura do dia de exposição, tipo de pigmentação da pele (raça), frequência do uso de protector solar, estação do ano, entre outros.^{4,17}

As concentrações de vitamina D podem ser expressas em UI (Unidades Internacionais) ou em μg . A conversão de UI para μg baseia-se na igualdade $1\mu\text{g}=40\text{ UI}$. A exposição por um período de 5 a 10 minutos pode gerar cerca de 10.000 a 15.000 UI de vitamina sendo a exposição de duas vezes por semana suficientes para manter os níveis adequados no

organismo. Além da exposição solar, também a dieta e suplementos representam fontes de vitamina D.^{4,17}

A vitamina D representa um grupo de seco-esteróides lípido-solúveis, que existe no organismo sob várias formas distintas, entre as quais, a vitamina D₂ e D₃. Tem um período de eliminação completa do organismo de cerca de 2 meses sendo o tempo de semi-vida no sangue de aproximadamente 15 dias. Os esteróis 7-desidrocolesterol, encontrado nos animais, e o ergosterol, encontrado nas plantas, funcionam como precursores da vitamina D. A radiação ultravioleta promove a abertura fotolítica dos seus anéis formando-se colecalciferol ou vitamina D₃ a partir do 7-desidrocolesterol e ergocalciferol ou vitamina D₂ a partir do ergosterol. As vitaminas D₂ e D₃ sofrem posteriormente um processo metabólico que as converte na forma metabolicamente activa. Após a sua síntese a nível dérmico ou absorção intestinal, a vitamina D é imediatamente conduzida ao fígado onde ambas as formas, D₂ e D₃, são convertidas por meio de hidroxilação em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D ou calcidiol). O processo metabólico tem continuidade nos rins com a transformação catalisada pela 1 α -hidroxilase da 25(OH)D em 1,25-diidroxivitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol) que é a forma biologicamente activa sendo 10 vezes mais potente que a forma inicial. Algumas evidências clínicas levantaram a hipótese de que a vitamina D₂ pudesse ser mais rapidamente metabolizada que a vitamina D₃ no entanto chegou-se à conclusão de que com um fornecimento diário regular elas podem ser consideradas bioequivalentes. A vitamina D tem papéis metabólicos essenciais na manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo.^{1,4,17,18}

A segunda hidroxilação é controlada pela hormona paratiroideia (PTH) e pelos níveis de cálcio e fósforo na corrente sanguínea. No intestino delgado a 1,25(OH)₂ (vitamina D activada) estimula a proteína ligadora de cálcio presente na mucosa intestinal e intensifica o transporte activo do cálcio. Este processo envolve também a estimulação do transporte de fósforo. Quando os níveis de cálcio estão baixos, a PTH estimula o transporte intestinal do cálcio através da activação da vitamina D, promove a reabsorção a nível renal e mobiliza o cálcio aprisionado a nível ósseo nos osteoclastos para a corrente sanguínea. Já a calcitonina, libertada pela tiróide, promove o efeito contrário no sentido de diminuir os níveis séricos de cálcio quando estes se encontram elevados. Portanto, dependendo dos níveis de cálcio a PTH vai exercer um efeito regulador sobre a vitamina D no sentido de promover ou reduzir o transporte do cálcio a nível intestinal. Todo este mecanismo de regulação mantém o cálcio plasmático dentro de intervalos mais ou menos constantes evitando situações de híper ou hipocalcémia.^{4,17,18}

Existe ainda uma via não clássica extra-renal, protagonizada também pela 1α -hidroxilase e que ocorre em macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e células epiteliais, onde esta enzima é também expressa.^{1,4}

A descoberta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e de VDRs (receptores de vitamina D) em muitos tecidos moles faz crer que a vitamina D não tem um papel importante apenas na manutenção óssea e homeostase do cálcio, podendo também ser essencial para processos de diferenciação celular, manutenção funcional das membranas e apoptose, assim como para o funcionamento de órgãos como a pele e pâncreas, músculos, nervos e componentes do sistema imunitário.¹

Vitamina D e o sistema imunitário

A Vitamina D desempenha múltiplas funções reguladoras no organismo. Além de uma função central na homeostase do cálcio, têm-lhe vindo a ser atribuídas importantes funções imunomoduladoras, anti-inflamatórias e até neuroprotectoras. Estas características atribuem-lhe um possível papel em doenças cardiovasculares, doenças cancerosas e doenças auto-imunes de que são exemplo a artrite reumatóide, diabetes *mellitus* tipo I e EM.^{1,4,15}

A vitamina D exerce a sua actividade biológica por meio de ligação aos seus receptores, os VDR. A sua presença em tecidos ósseos e intestinais e em células como monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B activados sugere que, de facto, esta vitamina desempenha funções associadas ao sistema imunitário. Alterações genéticas nas sequências que codificam os VDR, como mutações ou polimorfismos, conduzem a uma deficiente activação da transcrição de determinados genes o que traz como consequência alterações no metabolismo do cálcio, na proliferação celular e aumenta o risco de desenvolvimento de doenças auto-imunes.^{1,15}

A vitamina D interage com o sistema imunitário inibindo a proliferação de linfócitos T e a produção de interleucinas (IL) 1, 2, 6 e 12 e *TNF- α* e *INF- γ* que são citocinas inflamatórias envolvidas no processo patológico de doenças auto-imunes. Na sua forma activa, é capaz de promover um desvio da imunidade mediada por células *Th1* e *Th17* para uma imunidade mediada por células *Th2*, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias. A vitamina D ao ligar-se também ao

VDR ligado ao VDRE (vitamina D response element) do gene que codifica o GM-CSF tem a capacidade de suprimir a sua transcrição.^{5,15}

As acções da Vitamina D têm o potencial de intervir em múltiplas fases da cascata inflamatória que origina o processo de desmielinização.^{1,15}

A Vitamina D tem ainda a capacidade de regular a diferenciação e função das células apresentadoras de antigénios, nomeadamente células dendríticas e macrófagos, reduzindo a activação de linfócitos T autorreactivos inibindo a proliferação e diferenciação de células B e T.^{4,15}

Alguns estudos indicam que a variação genética dos haplotipos dos MHC contribui para um maior risco de desenvolver a doença. Indivíduos com o haplotipo *HLA-DRB*1501* apresentam um maior risco de desenvolver EM. Este foi largamente encontrado em indivíduos com origem no norte da Europa que, como é sabido, trata-se de uma região cuja incidência da doença é elevada.^{4,5}

Sabe-se que a vitamina D influencia a expressão do *HLA-DRB1*1501* através da interacção com um VDR, por sua vez acoplado a um VDRE (Vitamin D Response Element) localizado na região promotora proximal do gene codificante deste haplotipo. Baixos níveis de vitamina D levam então a uma baixa expressão do *HLA-DRB1*1501* e, consequentemente, a baixos níveis de apresentação de auto-antigénios aos linfócitos T no seu processo de diferenciação no Timo. Isto faz com que não seja feita uma detecção e eliminação selectiva dos linfócitos T reactivos contra os antigénios do indivíduo. Não ocorrendo a deleção de linfócitos T autorreactivos nos órgãos linfóides primários, há libertação dos mesmos tornando assim o indivíduo mais susceptível a doença auto-imune.^{4,5}

O gene *CYP27B1* foi identificado como codificante de uma das enzimas que participam na conversão da 25(OH)D na sua forma activa, a 1 α -hidroxilase. Alterações neste gene levam a uma perda funcional e à não activação da vitamina D o que eleva o risco de desenvolvimento de EM. Mutações neste gene foram já associadas a doentes com EM com problemas ósseos. Existem outros genes já identificados, no entanto a sua contribuição parece ser pequena para o risco global.^{4,5}

Níveis de vitamina D

O fornecimento diário de Vitamina D através da dieta representa apenas 30% da quantidade necessária desta vitamina, não estando ela ainda na forma activa. A principal via de obtenção desta vitamina na sua forma activa é através da exposição solar. Apesar de o organismo ter capacidade de sintetizar a própria vitamina D, nem sempre os níveis de exposição solar, que variam consoante diversos factores, estão adequados para que tal aconteça na medida necessária.¹⁵

A ingestão adequada (IA) de vitamina D através da alimentação diária, juntamente com a incidência de radiação solar suficiente, permite manter os níveis séricos recomendados desta vitamina no organismo. As plantas são fontes pobres de vitamina D sendo esta encontrada principalmente em produtos de origem animal como óleos de peixe (Ex.: salmão, sardinhas), manteiga, ovos e fígado, em concentrações muito variáveis. Ainda assim, estes alimentos podem não ser suficientes uma vez que a quantidade de vitamina D neles presente não é muito elevada, sendo por vezes necessário recorrer a alimentos fortificados como leite, sumos ou cereais.^{15,18}

Apesar de 37,5 nmol/L de vitamina D serem necessários para manter a saúde óssea, são recomendados níveis superiores de vitamina D para bebés e crianças durante o desenvolvimento esquelético.^{1,18}

Vários estudos efectuados desde 1997 permitiram concluir que as doses recomendadas até aquela data não eram suficientes para manter os níveis de vitamina D adequados. Em 2010, a FNB (Institute of Medicine's Food and Nutrition Board) publicou novas guidelines que estabelecem as doses diárias de vitamina D actualmente recomendadas. Estes valores foram definidos partindo do princípio de que a exposição à radiação solar é insuficiente. Assim, para crianças com idade superior a 6 meses recomendam-se 200 UI/dia (5 µg), 400 UI/dia (10 µg) entre os 6 meses e um ano, 600 UI/dia (15 µg) a partir de um ano até aos 70 anos de forma a garantir a remodelação óssea contínua e a adequada homeostase do cálcio passando para 800 UI/dia (20 µg) a partir dos 70 para fazer face ao avanço da idade que acarreta a diminuição da capacidade de produção de vitamina D. No entanto, vários estudos sugeriram que respeitar as doses diárias recomendadas não é suficiente para causar impacto benéfico em doenças cardiovasculares, auto-imunes, musculoesqueléticas e cancro.^{1,17,18}

Os níveis séricos normais de vitamina D situam-se entre 75 e 110 nmol/L (30-44 ng/mL) e o nível sérico máximo seguro é cerca de 250 nmol/L (100 ng/mL). Dados obtidos em alguns estudos permitiram definir que, em pessoas que apresentem níveis séricos adequados de vitamina D, doses diárias de 500 a 800 UI parecem ser suficientes para manter os níveis de vitamina D no seu intervalo óptimo, adequando à idade da pessoa. Estabeleceu-se que é seguro para a maioria das pessoas a suplementação ir até doses de 2000 UI/dia para manter os níveis de vitamina D mas pode não ser suficiente para aumentá-los.^{1,18}

Para aumentar efectivamente os níveis de vitamina D no sangue, são necessárias doses de aproximadamente 1500 a 3000 UI/dia que a FNB definiu como seguras acima dos 8 anos de idade. Estima-se que uma dose de 1000 UI possa causar um aumento sérico de 25 nmol/L. A suplementação apresenta resultados benéficos em pessoas com baixos níveis séricos de vitamina D ou em casos de algumas doenças, no entanto, os efeitos a longo prazo de uma suplementação contínua não foram ainda concretamente avaliados.¹

A deficiência de vitamina D característica de doentes com EM deve-se à combinação da sua baixa ingestão diária e à diminuição da sua síntese ao nível da pele devido à baixa incidência de radiação solar ou alguma deficiência na sua síntese. É considerado que existe deficiência de vitamina D quando os níveis no sangue estão abaixo dos 50 a 62 nmol/L.^{15,17,18}

Os efeitos imunomoduladores da vitamina D começaram recentemente a ser investigados de forma mais aprofundada como potencial tratamento para a EM. Em vários estudos já realizados, um maior aporte de vitamina D mostrou, além do carácter preventivo, contribuir para uma melhoria dos sintomas e diminuição do número de episódios agudos.¹

A reunião dos resultados de vários estudos permitiu chegar à conclusão de que apenas níveis superiores a 100 nmol/L são eficazes na diminuição da proliferação de células T e aumento de IL-10 e TGF- β tornando-se este o objectivo mínimo dos níveis séricos para indivíduos com EM. Estudos epidemiológicos mostraram que mulheres que tomaram suplementos com elevadas doses de vitamina D tiveram uma redução de 40% no risco de desenvolver EM comparando com mulheres cujo fornecimento diário de vitamina D era inferior a 400 UI sem qualquer tipo de suplementação.^{1,15}

A administração de Vitamina D tem vindo a aumentar e a tornar-se cada vez mais aceite como medida de prevenção da doença e como forma de regredi-la em doentes já diagnosticados. Os efeitos a longo prazo de uma suplementação contínua não foram ainda avaliados. Vários estudos usaram doses que chegaram às 40.000 UI diárias sem se verificar

toxicidade, no entanto, estas doses foram administradas por curtos períodos de tempo não havendo ainda um número significativo de estudos realizados por longos períodos de tempo com resultados consistentes.^{1,15}

A ingestão excessiva de vitamina D pode traduzir-se em hipercalcémia e hiperfosfatémia e conseqüentemente calcificação de tecidos moles como rins (cálculos renais), pulmões, coração, tímpano. A hipercalcémia pode afectar o sistema cardiovascular e o SNC causando estados depressivos, assim como náuseas, vômitos, dores de cabeça e perda de apetite. Nas crianças a hipervitaminose pode causar transtornos gastrointestinais, fragilidade óssea e atrasos no crescimento. A hipervitaminose D resulta de uma intoxicação progressiva. A exposição solar por si só não conduz a hipervitaminose mas os suplementos podem aumentar significativamente os níveis de vitamina D quando associados a algum estado patológico das vias de eliminação da vitamina D.^{1,17,18}

Doentes sujeitos a suplementação em doses elevadas devem então ser monitorizados para o risco de hipercalcémia e conseqüentes distúrbios cardíacos, cálculos renais, perda de peso, etc. É necessária a realização de mais estudos, de duração superior com vista a avaliar a possibilidade de toxicidade a longo prazo devido a suplementação de vitamina D em níveis elevados e definir as doses máximas seguras para que não haja hipótese de toxicidade.^{15,17,18}

Outras diferenças devem ser consideradas na definição das doses a administrar, como por exemplo o sexo. Os níveis de vitamina D e principalmente a resposta à suplementação também variam entre homens e mulheres. Animais de laboratório com EAE (*experimental auto-imune encephalomyelitis*) constituem o modelo animal experimental da EM devido às semelhanças patológicas existentes entre as duas patologias. Estudos realizados em ratos fêmea e macho com EAE permitiram construir a hipótese de que os estrogénios atrasam o metabolismo a nível cerebral pelo que os níveis de vitamina D se mantêm durante mais tempo havendo maior redução do processo inflamatório nas fêmeas.¹

Conclusão

A manutenção dos níveis de vitamina D mostra-se fundamental na contribuição para uma melhoria da saúde humana. Indivíduos com baixos níveis séricos de vitamina D e com factores genéticos de risco apresentam em regra uma maior probabilidade de desenvolver a doença e os que já a desenvolveram apresentam episódios mais graves e sintomas mais exacerbados.

A suplementação vista como tratamento é ainda uma hipótese muito teórica que para passar à prática necessita da realização de mais estudos. Apesar de muitos estudos mostrarem que a administração de doses mais elevadas de vitamina D apresenta resultados positivos no quadro geral da doença, os resultados são ainda muitos heterogéneos principalmente no que respeita às doses necessárias e seguras para que se verifique essa acção. A avaliação das doses recomendadas em doentes com EM deve ser feita continuamente ponderando sempre a necessidade de se alterarem no sentido mais benéfico.

Enquanto que em determinados estudos foram administradas doses próximas às 40.000 UI com ausência de toxicidade, noutras doses inferiores mostraram já ser nocivas e induzir efeitos secundários típicos de hipercalcémia. Há a necessidade de realizar estudos durante períodos de tempo mais alargados de forma a avaliar o risco de toxicidade, com monitorização dos níveis de cálcio. Só assim se poderão definir doses máximas seguras e posteriormente avançar para uma terapia baseada na suplementação e com um padrão de segurança aceite pelas entidades reguladoras.

Também no que toca ao mecanismo que envolve a doença está ainda muito por esclarecer. Apenas quando este estiver claro e bem definido no que toca às células intervenientes, à sua função concreta e ao modo como a efectivam e causam dano é que se torna possível definir alvos sobre os quais os agentes terapêuticos possam actuar e travar a progressão da doença.

Há ainda muitos detalhes por apurar mas a relação entre a EM e a Vitamina D parece ser bastante promissora devendo a ciência investir nela pois pode tornar-se uma mais valia e revolucionar de forma benéfica as estatísticas associadas à EM e qualidade de vida dos doentes.

Bibliografia

1. Summerday N.M., Brown S. J., Allington D. R., M.P. Rivey, 2012, Vitamin D and Multiple Sclerosis: Review of a possible association, *Journal of Pharmacy Practice*, 25(1), 75-84.
2. Milan B., 2013, *Role of regulatory T cells in pathogenesis and biological therapy in multiple sclerosis*, Department of Immunology, Comenius University School of Medicine, Slovakia, Mediators of Inflammation, Hindawi Publishing Corporation.
3. Ortiz G.G., Pacheco-Moisés F.P., Bitzer-Quintero O.K., A.C. Ramirez-Anguiano, L. J. Flores-Alvarado, V. Ramirez-Ramirez, M. A. Macias-Islas, E. D. Torres-Sanchez, 2013, *Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach*, Clinical and Developmental Immunology.
4. Dorr J., Doring A., Paul F., 2013, Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply?, 4(1):4.
5. Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de Mestre de Matias F.G., 2009, *Vitamina D e Esclerose Múltipla*, Setembro de 2009, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
6. Damal K., Stoker E., Foley J.F., 2013, Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing and mechanisms of action, *Biologics: Targets and Therapy*.
7. Hernández-Pedro N. Y., Espinosa-Ramirez G., Cruz V.P., B. Pineda, J. Sotelo, 2013, *Initial Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: Innate Immune Response*, Clinical and Developmental Immunology, Hindawi Publishing Corporation.
8. Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de Mestre de Grilo M.A., 2009, *Heterogeneidade patológica da EM*, Março de 2009, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
9. Cheng W., Chen G., 2014, *Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis*.

10. Florindo M., 2014, Inflammatory Cytokines and Physical Activity in Multiple Sclerosis, *ISRN Neurology*, Janeiro de 2014, Hindawi Publishing Corporation.

11. Esclerose Múltipla-Etiologia/Causas, *SPEM-Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla*, Lisboa, Disponível em: www.spem.org.

12. Bagnato F., Centonze D., Galgani S., M. G.Grasso, S. Haggiag, S. Strano, 2011, Painful and involuntary multiple sclerosis, *Expert Opin Pharmacother*, Abril de 2011, 12(5), 763-777.

13. Sakai R.E., Feller D.J., Galleta K.M., L. J. Balcer, 2011, Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection, *Journal of neuro-ophthalmology*, Dezembro de 2011, 31(4), 362-73.

14. Minagar A., 2013, Current and Future Therapies for Multiple Sclerosis, *Scientifica*, Hindawi Publishing Corporation.

15. Harandi A. A., Harandi A. A., Pakdaman H., M. A. Sahraian, 2013, Vitamin D and Multiple Sclerosis, *Iranian Journal of Neurology*, 13(1), 1-6.

16. Munger K. L., Ascherio A., 2011, Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D, *Multiple Sclerosis*, 17(12), 1405-1411.

17. Insel P., Turner R.E., Ross D., *Nutrition*, 2nd Edition, American Dietetic Association, Jones and Bartlett Publishers.

18. Mahan L.K., Escott-Stump S., *Alimentos, Nutrição & Dietoterapia*, 10ª Edição.