



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Rodrigues Pereira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos Moduladores da Vitamina D na Esclerose Múltipla”, sob orientação do Dr. Ricardo Jorge Alves da Silva Manso e do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Rodrigues Pereira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos Moduladores da Vitamina D na Esclerose Múltipla”, sob orientação do Dr. Ricardo Jorge Alves da Silva Manso e do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

Eu, Ana Rita Rodrigues Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015246457, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Mecanismos Moduladores da Vitamina D na Esclerose Múltipla” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim autorizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2020.

Ana Rita Rodrigues Pereira

(Ana Rita Rodrigues Pereira)

Agradecimentos

Aos meus pais, a quem devo tudo o que sou hoje, o meu maior obrigado, por todo o amor, carinho e apoio.

À minha irmã, melhor amiga e confidente, pelos melhores conselhos e por estar sempre presente.

Às amizades que Coimbra me deu, por todas as histórias e momentos partilhados.

A todos os meus amigos de Viana, em especial à Sara, com quem tive oportunidade de partilhar casa e caminhar lado a lado esta etapa das nossas vidas.

Ao Sá, por estar sempre presente e por toda a compreensão e motivação.

A toda a equipa da Farmácia S.Vicente, pela forma tão acolhedora com que me receberam e por todos os conhecimentos transmitidos.

Ao Professor Doutor Luís Loura, por toda a dedicação e prontidão ao longo da realização da monografia.

A Coimbra, por me ter proporcionado os melhores anos da minha vida e por todas as recordações que guardo com tanto carinho.

Índice

Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1 Pontos Fortes.....	9
2.1.1 Equipa técnica	9
2.1.2 Plano de estágio.....	9
2.1.3 SIFARMA 2000®	10
2.1.4 Ficha do cliente.....	10
2.1.5 Localização da farmácia	11
2.1.6 Aplicabilidade dos conhecimentos teóricos do plano curricular de MICF.....	11
2.2 Pontos Fracos	12
2.2.1 Preparação de manipulados	12
2.2.2 Aconselhamento de produtos veterinários e dermocosméticos.....	12
2.2.3 Grande diversidade de produtos no mercado e respetivos nomes comerciais	13
2.3 Oportunidades.....	14
2.3.1 Prestação de serviços farmacêuticos diferenciados	14
2.3.2 Formações	14
2.4 Ameaças	15
2.4.1 Consequências decorrentes da pandemia	15
2.4.2 Legibilidade da Prescrição Manual	15
3. Caso Prático	16
4. Considerações Finais	17
5. Referências Bibliográficas.....	18

Parte II: Mecanismos Moduladores da Vitamina D na Esclerose Múltipla

Lista de Abreviaturas	20
Resumo	22
Abstract	23
1. Introdução.....	24
2. Esclerose Múltipla.....	25
2.1. Definição	25
2.2. Etiologia e Epidemiologia.....	26
2.3. Patogénese.....	27
2.4. Sintomatologia	29
2.5. Terapêutica atual.....	29

3. Vitamina D	31
3.1. Estrutura, fontes e metabolismo	31
3.2. Funções.....	34
4. Esclerose Múltipla e Vitamina D	36
4.1. Evidências epidemiológicas e genéticas	36
4.2. Mecanismos de ação da Vitamina D na Esclerose Múltipla	37
4.2.1. Mecanismos imunológicos	38
4.2.2. Outros mecanismos.....	40
5. Níveis de Vitamina D	41
6. Conclusões e Perspetivas Futuras	44
Referências Bibliográficas	45

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia S.Vicente

Lista de Abreviaturas

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O farmacêutico é um agente da saúde pública e como tal, a sua principal responsabilidade é para com a saúde, zelando pelo bem-estar do doente e do cidadão em geral e garantindo que tenham acesso a um tratamento eficaz, seguro e com qualidade.¹

A atividade farmacêutica confere a este profissional uma panóplia de ferramentas que lhe permite exercer a sua profissão em diferentes áreas. Uma delas, e a que apresenta maior número de farmacêuticos, é a farmácia comunitária.² Este local destina-se a servir a população no que diz respeito a questões de saúde, sendo um espaço ao qual, muitas vezes, os cidadãos se deslocam numa primeira instância. Esta confiança depositada no farmacêutico permite estabelecer uma relação de proximidade com os utentes, revestindo o nosso trabalho de uma enorme responsabilidade e de uma busca constante de ajudar quem mais precisa.

O estágio curricular em farmácia comunitária conclui o ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a fim de os estudantes terem oportunidade de interligarem o ensino teórico ao prático e, acima de tudo, estarem perante a realidade profissional. Apenas neste contexto podemos adquirir algumas das competências essenciais ao exercício da profissão nomeadamente, a interação e comunicação com o utente.

O meu estágio decorreu na farmácia S.Vicente, em Viana do Castelo, sob orientação do Dr. Ricardo Manso. Teve início no dia 7 de janeiro e estava previsto terminar no final do mês de maio para, de seguida, realizar um outro na Phagecon, em Lisboa. Devido à pandemia provocada pelo COVID-19, este último foi cancelado tendo, por este motivo, realizado todo o meu estágio em farmácia comunitária, concluindo no dia 31 de julho.

O presente relatório foi elaborado segundo uma análise SWOT, onde menciono os pontos fortes e fracos bem como, as oportunidades e ameaças que determinaram o meu estágio.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Equipa técnica

A Farmácia S.Vicente contempla uma equipa técnica constituída por doze profissionais de trabalho entre eles, Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia e ainda uma Técnica Auxiliar de Farmácia.

Na minha opinião, um dos fatores mais importantes e responsáveis por uma experiência de estágio enriquecedora é, sem dúvida, a equipa com a qual lidamos diariamente. Desde o primeiro dia, houve um esforço por parte de todos os profissionais no sentido de me integrar e instruir, de modo a preparar-me como futura profissional de saúde na área da farmácia comunitária. O profissionalismo e a disponibilidade demonstrada, bem como a boa disposição e a simpatia, foram cruciais e permitiram-me sentir mais à vontade para poder, junto de qualquer elemento, esclarecer dúvidas que fossem surgindo. Tenho ainda a referir a confiança que foi sendo depositada em mim, ao longo do tempo, repercutindo-se numa postura menos receosa da minha parte perante o utente e mais autónoma assim como, o incentivo para saber cada vez mais acerca dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde.

2.1.2 Plano de estágio

Durante o período de estágio tive oportunidade de observar e desempenhar diversas tarefas permitindo-me desenvolver uma visão geral da profissão de um farmacêutico comunitário.

Inicialmente, presenciei a gestão e receção das encomendas, auxiliando a sua entrada no sistema, bem como na arrumação nos devidos locais o que me facilitou, numa fase posterior, o atendimento. Ainda relativamente ao trabalho de *back office*, pude efetuar reclamações, devoluções e respetivas regularizações, verificar os prazos de validade dos medicamentos e de outros produtos de saúde procedendo assim ao seu controlo e, mensalmente, observei e auxiliei em todo o processo relativo à faturação.

Numa segunda etapa, comecei por observar os elementos da equipa a fazerem o atendimento e, de forma gradual, fui tornando-me mais autónoma acabando por fazê-lo também sozinha. Esta fase foi, sem dúvida, a mais interessante e onde alarguei mais o meu

espectro de aprendizagem, mas também onde surgiram mais dúvidas. No entanto, nessas ocasiões, recorria a qualquer um dos profissionais que sempre se demonstraram disponíveis para me ajudar. Ao longo do tempo, fui-me sentindo cada vez mais confiante ao atender o utente, verifiquei melhorias relativamente ao aconselhamento e pude aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos durante o plano curricular de MICF.

2.1.3 SIFARMA 2000®

O SIFARMA é um *software* desenvolvido pela Glintt, por e para farmacêuticos, e é utilizado por 90% das farmácias portuguesas.³

Este sistema informático é, sem dúvida, uma das ferramentas mais importantes numa farmácia comunitária, contemplando um conjunto de funções imprescindíveis aos profissionais que o utilizam diariamente. Numa primeira instância, o SIFARMA permite auxiliar nos processos de gestão nomeadamente, gestão de *stocks* e de encomendas, efetuar reclamações e devoluções aos diferentes armazenistas, ter uma perceção do histórico de vendas de cada produto, proceder ao controlo de prazos de validade entre outras funcionalidades. Por outro lado, revela ser também uma ferramenta essencial no atendimento dos utentes uma vez que dispõe de um leque de bases científicas como grupo farmacoterapêutico de cada medicamento, indicação terapêutica, contraindicações, posologia e eventuais precauções. Estas informações são muito úteis para que se possa prestar o melhor aconselhamento possível ao utente, contribuindo assim para uma maior eficácia do nosso trabalho.

Enquanto estagiária e, como tal, estando pela primeira vez perante o atendimento ao público, considero esta ferramenta fundamental não só pelo já mencionado, mas também porque a probabilidade de cometer um erro é muito menor quando se trata de uma receita eletrónica, deixando-me mais segura no desempenho das minhas funções.

2.1.4 Ficha do cliente

Uma situação muito recorrente na farmácia, principalmente quando se trata de utentes com idade mais avançada, é a dificuldade em identificar o laboratório de uso constante da substância ativa pretendida. Muitas vezes, não aceitam a mudança física da embalagem por não reconhecerem o medicamento ou por receio de que não surta o mesmo efeito. A ficha do cliente revela-se, nestes casos, muito útil ao farmacêutico pois facilita o atendimento ao

permitir verificar se o utente costuma tomar o medicamento de marca ou genérico e, neste caso, qual o laboratório habitual.

2.1.5 Localização da farmácia

A Farmácia S.Vicente localiza-se na freguesia de Santa Maria Maior, uma zona residencial bastante movimentada, beneficiando da presença de diversos serviços nas proximidades como por exemplo a Caixa Geral de Depósitos, estabelecimentos comerciais e duas instituições de ensino, o que contribuem para que seja um ponto de passagem para muitas pessoas. Esta farmácia encontra-se numa zona privilegiada também pelo facto de existir uma unidade de saúde, o Hospital Particular de Viana do Castelo, nas suas imediações.

Estes fatores contribuem para que a Farmácia S.Vicente preste os seus serviços a uma grande diversidade de pessoas e, naturalmente, com situações patológicas diferentes. Esta heterogeneidade implica que haja flexibilidade da parte dos elementos da equipa para adaptarem a sua abordagem a cada pessoa e a cada caso enriquecendo, assim, a minha aprendizagem ao longo do estágio.

2.1.6 Aplicabilidade dos conhecimentos teóricos do plano curricular de MICF

O estágio curricular encerra o plano de estudos de MICF e constitui uma oportunidade para os estudantes poderem aplicar os conhecimentos adquiridos nas diversas unidades curriculares. Considero essencial a forte componente teórica que a faculdade nos transmitiu acerca das diversas patologias e respetivas terapêuticas, bem como o medicamento e tudo o que a ele concerne para que, quer no estágio quer na vida profissional, possamos prestar um serviço farmacêutico exemplar.

Durante o período de estágio, deparei-me com diversas situações que me permitiram articular a componente teórica com a prática aplicando, assim, os conhecimentos adquiridos.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Preparação de manipulados

Um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”⁴ e assume grande relevo sempre que é necessário adaptar uma terapêutica medicamentosa às características específicas de determinado utente quando não existem, no mercado, alternativas que as satisfaçam.

Tendo em conta que, em contexto de farmácia comunitária, a prescrição deste tipo de produtos tem caído em desuso e, por conseguinte, a quantidade destes pedidos ser diminuta na Farmácia S.Vicente, não tive oportunidade de observar nenhuma preparação de medicamentos manipulados. Quando algum utente requeria medicamentos deste tipo, os mesmos eram reencaminhados para outra farmácia a fim de ser feita a sua preparação.

Assim sendo, diariamente, o contacto com o laboratório cingiu-se à reconstituição de preparações extemporâneas.

2.2.2 Aconselhamento de produtos veterinários e dermocosméticos

Uma das maiores dificuldades com que me deparei no decurso do meu estágio curricular foi o aconselhamento de produtos veterinários e dermocosméticos.

No que diz respeito ao primeiro caso, penso que os principais motivos desta dificuldade assentam no facto destes produtos não serem muito solicitados na Farmácia S.Vicente e, como tal, haver pouca diversidade dos mesmos. Ainda assim, tive oportunidade de dispensar alguns produtos deste tipo, principalmente antiparasitários internos e externos destinados a animais domésticos para além de anticoncepcionais. No entanto, na maioria das vezes, o aconselhamento destes produtos não foi necessário porque os utentes que os solicitavam dispensavam de muitos esclarecimentos pois tinham já uma ideia definida do medicamento que queriam em particular e, muitas das vezes, já o utilizavam de forma frequente. Por esta razão, entendo que a minha aprendizagem relativamente a esta temática ficou um pouco comprometida. Gostaria ainda de realçar que considero que esta dificuldade sentida deveu-se também a um desajuste do conteúdo programático desenvolvido na unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, onde se abordaram essencialmente questões relativas à farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. Na minha opinião, penso que seria

benéfico incluir também a parte do aconselhamento dos mesmos, de modo a aproximar a unidade curricular com a realidade profissional de um farmacêutico comunitário.

Quanto ao segundo caso, a Farmácia S.Vicente dispõe de uma grande variedade de marcas e, dentro de cada uma, uma elevada quantidade de oferta de produtos. Ao longo do meu estágio, fui confrontada com diversas ocasiões em que o utente solicitava aconselhamento para um dado problema. Embora tenha tido necessidade de pedir apoio a um farmacêutico da equipa para indicar o produto mais adequado a cada caso, foi através destas situações que tive oportunidade de assistir e aprender. No entanto, senti uma lacuna no que diz respeito ao meu conhecimento científico nesta área, tendo comprometido a minha autonomia no atendimento.

À semelhança do referido sobre a unidade curricular Preparações de Uso Veterinário, considero que, também relativamente à unidade curricular Dermofarmácia e Cosmética houve um desfasamento entre os conteúdos teóricos e práticos. Assim, apesar de ambas apresentarem bases científicas importantes, penso que seria uma mais-valia a aproximação dos conteúdos.

2.2.3 Grande diversidade de produtos no mercado e respetivos nomes comerciais

Todo o período do meu estágio foi acompanhado de uma descoberta de variadíssimos produtos de saúde que estavam disponíveis à população. Devido à grande e diversificada quantidade dos mesmos, senti dificuldade durante o aconselhamento ao utente, tendo dúvidas em relação à opção mais indicada a cada situação, uma vez que não me sentia familiarizada com os produtos.

Uma outra questão que também se revelou um pouco limitante foi a associação dos princípios ativos ao nome comercial. O facto de, na faculdade, estudarmos apenas pelo princípio ativo levou a que me surgissem algumas dúvidas. No entanto, ao longo do tempo, fui conseguindo ultrapassar esta dificuldade, tendo sido o SIFARMA uma ferramenta muito útil nesta questão.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Prestação de serviços farmacêuticos diferenciados

Além da dispensa de medicamentos, a farmácia comunitária coloca à disposição da população um vasto conjunto de serviços de saúde. Na farmácia S.Vicente, realizei alguns deles, nomeadamente a medição de colesterol, glicémia e tensão arterial, interpretando os respetivos resultados, explicando-os ao utente, e entregando um cartão com os mesmos. Sendo o farmacêutico um agente de saúde que tem como primeira responsabilidade o bem-estar de todos os cidadãos, é essencial esclarecer os riscos associados a valores alterados nestes parâmetros bem como fazer um apelo à necessidade de adotar estilos de vida e hábitos alimentares mais saudáveis.

Além da prestação destes cuidados de saúde, eram administrados injetáveis. Apesar de não estar habilitada a desempenhar esta função, tive oportunidade de assistir, algumas vezes, a este procedimento para poder adquirir um pouco de conhecimento nesta área.

2.3.2 Formações

No decorrer do meu estágio, foi-me dada a possibilidade de participar numa formação externa organizada pela Zambon sobre o Fluimucil[®] como terapêutica na tosse produtiva, no FeelViana, em Viana do Castelo. Na farmácia, tive também oportunidade de contactar com delegados de informação médica, assistindo às suas apresentações relativas a diversos produtos de saúde.

No meu ponto de vista, este tipo de experiências constituem uma mais-valia pois dão a conhecer novos produtos ou caracterizam detalhadamente outros já conhecidos, explicando o porquê de serem a opção mais adequada numa determinada situação patológica. Assim sendo, refiro ainda que gostaria de ter estado presente em mais formações, pois sinto que me enriquecem como profissional de saúde e que promovem um aconselhamento mais ajustado a cada utente.

2.4 Ameaças

2.4.1 Consequências decorrentes da pandemia

Face à situação pandémica que se vive atualmente, de modo a seguir as medidas de contingência adotadas pela Direção Geral de Saúde e pela Universidade de Coimbra, foi-me impossível realizar o estágio em Indústria Farmacêutica, na cidade de Lisboa, previsto para o início do mês de maio. Considero que teria sido uma boa oportunidade para me deparar com uma das áreas profissionais a que o MICE dá acesso. Assim, perante estas circunstâncias, concluí o meu ciclo de estudos apenas com o estágio em Farmácia Comunitária, uma das alternativas oferecidas aos alunos do 5.º ano. Embora não tenha sido a minha escolha inicial, o alargamento deste estágio acarretou consequências positivas pois deu-me a oportunidade de enriquecer as minhas competências nesta área, cuja exige tempo e conhecimento alargado relativamente a um leque de situações variadas e a muitos produtos comercializados. De acordo com as normas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o estágio foi interrompido por um período de cerca de um mês e meio.

De modo a adaptar-se à nova realidade, a farmácia S. Vicente dividiu os profissionais de trabalho em dois grupos para diminuir o contacto entre os mesmos. Eu integrei um deles, seguindo o horário estipulado que consistiu num número superior de horas diárias e inclusão de alguns fins de semana.

O tipo de atendimento, numa fase ainda inicial da pandemia e, por consequência, de adaptação por parte da população, foi também diferente. A maior parte dos utentes que se dirigia à farmácia vinha com o objetivo de aviar as receitas tendo-se verificado, muitas das vezes, açambarcamento de medicação crónica. Por este motivo, a oportunidade de aconselhamento foi menos frequente, principalmente no que concerne a suplementos alimentares e produtos de dermocosmética. A prestação de outros serviços, como a medição dos níveis de glicémia e colesterol foi também temporariamente suspensa, reduzindo a possibilidade de desenvolver estas competências.

2.4.2 Legibilidade da Prescrição Manual

Atualmente, quase toda a totalidade das prescrições médicas são eletrónicas. No entanto, é ainda possível depararmo-nos com uma pequena fração de receitas manuais. A prescrição manual apenas pode ser aplicada em casos excecionais nomeadamente, falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até uma quantidade máxima de 40 receitas/mês.

Este tipo de receitas requer atenção acrescida do farmacêutico. Antes de proceder à cedência dos medicamentos, é necessário ter em conta a validade da receita. Posteriormente, segue-se a interpretação da mesma que, no meu ponto de vista, nem sempre constitui uma tarefa simples dada a ilegibilidade da letra do prescriptor. Considero que tive alguma dificuldade perante o surgimento destas receitas tendo, muitas vezes, de recorrer a um membro da equipa para me ajudar a interpretá-las, minimizando assim possíveis erros.

3. Caso Prático

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia dizendo que tinha sido picada por uma abelha e mostrou a zona no braço que se apresentava vermelha e ligeiramente inchada.

Inicialmente, perguntei se alguma vez tinha sido picada e se era alérgica. Respondeu-me que já tinha sido picada uma outra vez e que não o era. Em seguida, questionei a utente se já tinha tomado algum medicamento, ao qual me respondeu que não. Assim, sugeri a toma de 1 comprimido orodispersível, uma vez por dia, de Heperpoll[®] maçã (cetirizina) 10 mg, um anti-histamínico H1 não sedativo. Aconselhei também, a toma concomitante de ibuprofeno (anti-inflamatório não-esteróide) 400 mg para reduzir o inchaço e aliviar a dor associada. Indiquei que deveria ser tomado de 8h em 8h e sempre após a refeição.

4. Considerações Finais

A integração do estágio curricular em Farmácia Comunitária no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas reveste-se de uma enorme importância pois consiste no vínculo entre a componente teórica, essencial para um correto desempenho profissional, e a componente prática. Nesta fase, tive oportunidade de aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica, além de adquirir outras competências fundamentais ao exercício da profissão farmacêutica.

Na minha opinião, o MICF permite aos estudantes adquirirem um conhecimento alargado, fornecendo as bases para a formação de um profissional farmacêutico. No entanto, a prática e a experiência revelaram-se de extrema importância para melhorar as minhas capacidades. É neste contexto que nos deparamos com situações concretas e muito variadas, assumindo um papel desafiante. Além das capacidades técnicas e científicas, tive oportunidade de desenvolver capacidades interpessoais essenciais a um bom atendimento. De facto, foi notória a relevância do farmacêutico na sociedade, não só no que diz respeito a questões de saúde, mas também porque representa, muitas vezes, uma figura amiga e confiante em diversas situações complicadas da vida destes utentes.

Uma vez concluída esta etapa, considero que evoluí como profissional e como pessoa, tendo sido a equipa da farmácia S.Vicente uma enorme mais-valia e contributo para esta evolução.

5. Referências Bibliográficas

- ¹ **CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS** – [Acedido a 15/03/2020]. Disponível em: ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
- ² **VALOR DO FARMACÊUTICO** – [Acedido a 17/03/2020]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
- ³ **GLINTT – SIFARMA** [Acedido a 14/03/2020]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
- ⁴ **INFARMED** - [Acedido a 7/03/2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a

Parte II

Mecanismos Moduladores da Vitamina D na Esclerose Múltipla

Lista de Abreviaturas

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica

APC – Célula Apresentadora de Antígeno

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BHE – Barreira Hemato-encefálica

CNTF – Fator Neurotrófico Ciliar

DBP – Proteína de ligação da vitamina D

DMT – Terapêutica Modificadora da Doença

EBV – Vírus Epstein-Barr

EM – Esclerose Múltipla

EMPP – Esclerose Múltipla Progressiva Primária

EMPR – Esclerose Múltipla Progressiva Recidivante

EMPS – Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

EMSR – Esclerose Múltipla Surto-Remissão

FGF-23 – Fator de Crescimento de Fibroblastos 23

GDNF – Fator Neurotrófico derivado da Célula Glial

IFN – Interferão

IL – Interleucina

MARRS – Proteína de ligação dos esteróides de resposta rápida associada à membrana,

MBP – Proteína Básica de Mielina

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MOG – Glicoproteína mielodendrítica

NK – *Natural Killer*

NO – Óxido nítrico

NSC – Célula tronco-neuronal

NT-3 – Neurotrofina-3

OLG – Oligodendrócito

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPC – Célula Progenitora de Oligodendrócitos

PLP – Proteína lipoproteica

PTH – Paratormona, do inglês *Parathyroid Hormone*

RANKL – Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

SCI – Síndrome Clínicó Isolado
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Polimorfismo de um único nucleótido
Tc – Células T citotóxicas
TGF- β – Fator de Crescimento Transformador beta
Th – Células T helper
TNF α – Fator de Necrose Tumoral alfa
Treg – Células T reguladoras
TRPV5 – Recetor Transiente Potencial Vaniloide 5
TRPV6 – Recetor Transiente Potencial Vaniloide 6
VCAM-I – Molécula de adesão célula vascular I
VDRE – Elemento de Resposta à Vitamina D
VDRm – Recetor membranar da vitamina D
VDRn – Recetor nuclear da vitamina D
VLA-4 – Antigénio muito tardio 4

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central, resultando numa destruição progressiva da mielina e, consecutivamente, num atraso ou impedimento da transmissão do impulso nervoso. Esta patologia atinge, predominantemente, jovens adultos sendo mais frequente em mulheres e associa-se a uma incapacidade progressiva que compromete a qualidade de vida destes doentes. Trata-se de uma doença multifatorial resultante de, além de fatores genéticos e imunológicos, fatores ambientais, entre eles a deficiência de vitamina D. Tem-se verificado que populações residentes em latitudes maiores, onde a exposição solar é reduzida e, conseqüentemente os níveis de vitamina D também, apresentam um aumento da prevalência de EM. Constata-se também que, indivíduos com EM apresentam níveis séricos de vitamina D inferiores aos da restante população. Estas, e outras evidências, sugerem o possível efeito protetor da vitamina D nesta doença e permitiram questionar a hipótese da sua suplementação como terapêutica e/ou profilaxia da EM. A presente monografia visa discutir trabalhos realizados sobre possíveis mecanismos, imunológicos ou outros, da ação da vitamina D sobre a EM. Apesar da controvérsia entre estes e, a necessidade da realização de mais estudos, mantém-se em aberto a hipótese destes doentes virem a usufruir dos benefícios desta vitamina.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Vitamina D, mecanismos imunológicos, células TCD4⁺, células TCD8⁺, remielinização.

Abstract

The MS is an autoimmune disease that affects the center nervous system, resulting in a progressive myelin destruction and, consecutively, in a delay or impediment of the transmission of the nervous impulse. This pathology affects, predominantly, young adults. It is more common in women and it is associated with a progressive disability that compromises the quality of life of these patients. It is a multifactorial disease resulting from, in addition to genetic and immunological factors, environmental factors including vitamin D deficiency. It has been found that populations living in higher latitudes, where sun exposure and, consequently, vitamin D levels are reduced, show an increase in the prevalence of MS. It is also found that individuals with MS have lower serum vitamin D levels than the rest of the population. These, and other evidences, suggest the possible protective effect of vitamin D in this disease and made it possible to question the hypothesis of its supplementation as a therapy and/or prophylaxis of MS. This monograph aims to discuss investigations carried out on possible mechanisms, immunological or other, of the action of vitamin D on MS. Despite the controversy between them and the need for further studies, the possibility remains that these patients will take advantage of the benefits of this vitamin.

Keywords: Multiple Sclerosis, Vitamin D, immunological mechanisms, TCD4⁺ cells, TCD8⁺ cells, remyelination.

I. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, crônica e autoimune que, embora não apresente uma incidência elevada a nível mundial, revela-se extremamente incapacitante ao longo do tempo, comprometendo a qualidade de vida do doente. O esforço contínuo da comunidade científica, no sentido de retardar a progressão da doença e reduzir as manifestações clínicas, tem vindo a ampliar a lista dos agentes terapêuticos disponíveis.

No que concerne ao entendimento da EM, desconhece-se o mecanismo subjacente à patogénese da doença na sua totalidade. Contudo, é claro o envolvimento do sistema imunitário neste processo. Ao longo do tempo, têm vindo a ser conhecidos também alguns fatores de risco para o aparecimento da doença, nomeadamente a deficiência em vitamina D. Esta vitamina é uma molécula endógena com funções muito importantes no organismo, entre elas a regulação de alguns mecanismos imunitários. A sua ação sobre o sistema imunitário, aliada à sua relação com a doença em estudo, tem vindo a despertar o interesse acerca dos possíveis benefícios que a vitamina D poderá ter em doentes com EM.

Assim, o objetivo principal desta monografia é conhecer as evidências existentes que relacionam a vitamina D e a EM e tentar compreender em que medida podem ser úteis em prol da saúde e bem-estar do doente. A possibilidade da suplementação com vitamina D ser, futuramente, parte integrante da terapêutica destes doentes ou funcionar como agente profilático continua a ser uma questão em debate. Até existir uma resposta definitiva quanto a este assunto, será necessária a realização de mais estudos que permitam responder a algumas questões que persistem e dificultam o seu esclarecimento.

2. Esclerose Múltipla

2.1. Definição

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central (SNC).¹ Esta doença crônica caracteriza-se por um processo inflamatório que resulta numa destruição quer da mielina, a substância lipídica que reveste as fibras nervosas e permite a correta condução e transmissão nervosa, quer das suas células produtoras, os oligodendrócitos.^{1,2} A desmielinização conduz a um atraso ou mesmo impedimento da transmissão do estímulo nervoso, sendo a responsável por vários sintomas apresentados pelos doentes e leva ainda a uma perda neuronal progressiva.^{2,3} Estas lesões desmielinizantes formam tecido citratriacial (escleroses), podendo surgir em múltiplos locais ao longo do SNC.² Apesar da substância branca ser, predominantemente, a mais afetada, demonstrou-se que a EM é capaz de afetar a substância cinzenta, principalmente o córtex cerebral.³

O percurso clínico da EM é imprevisível podendo, no entanto, caracterizar-se a sua evolução de diferentes formas. Frequentemente, antes de ser diagnosticada a doença, os doentes manifestam inicialmente um episódio característico da EM, ao qual se dá o nome de Síndrome Clínico Isolado (SCI). No entanto, é de ressaltar que nem todas as pessoas que sofrem de um SCI chegam a desenvolver EM. Uma vez estabelecida a patologia, esta pode evoluir segundo um padrão do tipo surto-remissão (EMSR), ocorrendo em 85% dos casos diagnosticados, ou do tipo progressiva primária (EMPP), representada pelos restantes 15%.⁴ A EMSR caracteriza-se por períodos de exacerbação, resultantes da formação ou reativação de uma lesão inflamatória no SNC e cuja duração é, no mínimo, de 24 horas, seguidos de períodos de recuperação total ou parcial.⁵ Em cerca de 50% destes doentes, a EMSR, 10 anos após o início da patologia, evolui para EM do tipo progressiva secundária (EMPS). A EMPP ocorre quando se verifica progressão lenta da doença desde o início da sintomatologia sem existência de períodos de surtos ou remissão prévios.⁴ Por fim, é ainda possível determinar um outro tipo clínico de EM semelhante à EMPP, a EM progressiva recidivante (EMPR), que difere da primeira apenas pela presença de exacerbações. Todas as formas de progressão apresentam maior comprometimento da função neurológica quando comparadas com a EMSR e, conseqüentemente, elevado grau de incapacidade do indivíduo.⁵

Segundo um estudo desenvolvido por Lunde *et al.*, os indivíduos diagnosticados com EM apresentam uma esperança média de vida inferior relativamente à população em geral, em cerca de sete anos. Também a taxa de mortalidade apresenta divergências, sendo três vezes superior.⁶

2.2. Etiologia e Epidemiologia

A EM afeta predominantemente, jovens adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos, atingindo o pico de incidência por volta dos 30.^{7,8} Tal como a maioria das doenças autoimunes, a EM é mais comum em indivíduos do sexo feminino embora se manifeste de forma mais severa e com uma progressão mais acelerada nos homens. Esta disparidade relativa à distribuição da doença por género pode atribuir-se a fatores hormonais.^{8,9} Quanto à raça, verifica-se maior incidência nos caucasianos.⁸

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que, mundialmente, existam cerca de 2.500.000 pessoas diagnosticadas com esta doença e que mais de 8000 destes doentes se encontrem em Portugal.¹⁰

A investigação acerca da EM tem-se revelado desafiante uma vez que não se conhece a causa específica que a desencadeia. No entanto, pensa-se que seja uma doença multifatorial em que a combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais são responsáveis pelo seu desenvolvimento. Apesar da EM não ser uma patologia hereditária, é possível reconhecer uma base genética, uma vez que o risco de a desenvolver é acrescido para indivíduos cujos familiares de 1º grau sofram da mesma.¹¹ Vários estudos permitiram identificar a existência de genes que influenciam a suscetibilidade à doença, como é o caso do alelo HLA-DRB1*1501, conhecido como um fator de risco para a EM ao contrário de outros, que podem ter um papel protetor, como o HLA-A*0201. Além disso, várias causas ambientais têm sido associadas a um risco aumentado de desenvolver EM, nomeadamente a hipovitaminose D, a exposição ao vírus Epstein-Barr (EBV) e hábitos tabágicos. Também uma exposição inadequada à radiação ultravioleta B (UVB), capaz de atuar por mecanismos específicos e independentes dos modulados pela vitamina D, consiste num fator de risco para a EM. A obesidade constitui outro fator de risco, essencialmente quando presente na infância ou adolescência.¹² O elevado grau de higienização e o reduzido número de infeções adquiridas durante a infância parecem ainda relacionar-se com o risco de desenvolver EM, embora haja alguns resultados contraditórios quanto a esta hipótese.¹¹ O espectro de ação de muitos destes fatores corresponde ao intervalo de tempo entre o período pré-natal e o fim da adolescência, durante o qual se dá o maior desenvolvimento do sistema imunitário e do timo associando-se assim à EM, uma doença autoimune.¹²

Tabela I – Fatores de risco para o desenvolvimento de Esclerose Múltipla^{11,12}

- Sexo feminino
- Raça caucasiana
- Obesidade
- Genéticos
 - Alelo HLA DR*1501
- Ambientais
 - Deficiência em vitamina D
 - Infecção decorrente do vírus Epstein-Barr (EBV)
 - Exposição solar inadequada
 - Tabagismo
 - Hipótese da higienização

2.3. Patogênese

Apesar de se desconhecer o mecanismo subjacente à patogênese da EM na sua totalidade, atualmente, encontra-se bem estabelecido o envolvimento do sistema imunitário neste processo.¹³ Pensa-se que poderá ter início numa alteração da autotolerância à mielina e outros antígenos do SNC, consequência do contributo de diferentes células do sistema imunitário, entre outras, linfócitos T CD4⁺ ou células auxiliares (Th), linfócitos T CD8⁺ ou células citotóxicas (Tc) e linfócitos B, observadas nos infiltrados inflamatórios das áreas afetadas ao longo do SNC. Esta perda de autotolerância pode ser desencadeada, num indivíduo geneticamente suscetível, por um fator ambiental como por exemplo, um agente infeccioso.¹¹ Perante a sua presença, as células T auto-reativas com recetores específicos para a mielina que não foram completamente eliminadas pelo timo, sofrem uma ativação periférica.^{11,14} O processo de eliminação das células T auto-reativas é auxiliado por uma subpopulação de células T, as células T reguladoras (Treg), que desempenham um papel importante na manutenção da homeostase imune.¹⁴ Posteriormente, estes linfócitos adquirem capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE) devido à interação entre o antígeno muito tardio (VLA-4), expresso na sua superfície, e a molécula I de adesão celular vascular (VCAM-1), expressa em células endoteliais capilares. Também a intervenção de citocinas e metaloproteinases expressas pelas células T contribui para este processo.¹¹ Uma vez alcançado o SNC, as células Th1 são capazes de reconhecer autoantígenos da mielina como a proteína básica da mielina (MBP), a glicoproteína mielodendrítica (MOG) e a proteína lipoproteica (PLP). Estes encontram-se ligados às moléculas de Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II e são expressos pelas células apresentadoras de antígenos (APC) locais, nomeadamente células dendríticas, células B e macrófagos.^{11,15} Como consequência, as células T CD4⁺ sofrem um fenómeno de reativação, que desencadeia a

produção de mediadores inflamatórios, recrutamento de mais células inflamatórias e ativação contínua de células da microglia, culminando na lesão da bainha mielínica.¹¹ Consoante o perfil de citocinas que secretam, as células Th adquirem designações diferentes e, no contexto da EM, as Th1 desempenham um papel crucial no processo inflamatório.^{11,15} No entanto, vários estudos documentam ainda a importância das células Th17 que, tal como as anteriores, também produzem citocinas pró-inflamatórias e são capazes de provocar danos neuronais de forma direta.^{11,16} Pelo contrário, as células Th2 secretam citocinas anti-inflamatórias que poderão moderar os danos provocados pelas anteriormente mencionadas.^{11,15}

Embora a patologia da EM se suporte fortemente na ação das células T CD4⁺, a elevada frequência de células T CD8⁺ nos tecidos do SNC, bem como no líquido cerebrospinal de doentes com EM, sugere o envolvimento destas na doença.¹⁵ Pensa-se que, ao lesarem diretamente células que expressam moléculas de MHC classe I, as quais se associam à apresentação de antígenos a células Tc, como neurónios e oligodendrócitos, sejam capazes de provocar neurodegeneração.¹¹ Ainda que sejam necessários mais estudos, reconhece-se também o papel dos linfócitos B na patogénese da EM, que se relaciona com a secreção de autoanticorpos e citocinas e com a apresentação de antígenos às células T e a sua ativação.¹⁵ Os macrófagos são também células importantes do sistema imunitário, desempenhando funções de fagocitose e de apresentação de antígenos. Os monócitos são os precursores celulares dos macrófagos, diferenciando-se nestes quando migram temporariamente da corrente sanguínea para tecidos infetados. Consoante o estímulo recebido, estas células são capazes de se diferenciar em dois tipos, os macrófagos M1 e M2. Os primeiros secretam citocinas pró-inflamatórias.¹⁷ Eles são responsáveis por promover a diferenciação das células T em Th1 e Th17 bem como pela fagocitose de patógenos, sendo a mielina considerada como tal no contexto da EM, no estágio inicial da doença. Por sua vez, os macrófagos M2 produzem citocinas anti-inflamatórias, sendo capazes de favorecer a homeostase e de reparar os danos inflamatórios nos tecidos, numa fase já tardia da doença.^{18,19} A EM é caracterizada por uma proporção maior de macrófagos do tipo M1, verificando-se um desequilíbrio entre estas células, o que contribui para o desenvolvimento da patologia.¹⁷ Para além destas, outras células do sistema imunitário estão envolvidas nos mecanismos de desmielinização e perda axonal que caracterizam a EM, como é o caso de células da microglia ativadas, células NK (*natural killer*) e células dendríticas, que atuam de forma direta ou indireta, através da secreção de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico e metaloproteinases.^{11,15}

2.4. Sintomatologia

Os sintomas da EM são diversos, podendo manifestar-se a nível emocional, motor e cognitivo consoante as áreas que forem danificadas no SNC.⁷ Cada doente apresenta um conjunto diferente de sintomas que podem sofrer alterações ao longo do tempo.¹³ A fadiga é um dos sintomas mais comuns desta patologia, sendo apontado, muitas vezes, como o mais incapacitante. Afetando mais de 80% dos doentes, é acompanhado várias vezes de fraqueza muscular, espasticidade e perda de equilíbrio.^{20,21} Ainda dentro dos sintomas mais frequentes destacam-se também os problemas urinários que atingem 80% dos pacientes, a depressão, a deterioração cognitiva que se manifesta numa maior dificuldade de memorização e processamento de informação, dor, problemas visuais, intestinais, emocionais e sexuais, entre outros. Além destes, podem ainda surgir alguns menos comuns como é o caso da disfagia, perda auditiva e problemas associados à fala.^{7,13,22}

2.5. Terapêutica atual

Uma vez que a EM é uma doença para a qual ainda não existe cura, a abordagem terapêutica atual pretende proporcionar uma melhor qualidade de vida ao doente, dividindo-se em diferentes categorias:

- Tratamento das exacerbações;
- Tratamento com agentes modificadores da doença;
- Tratamento sintomático.

Apesar de, muitas vezes, os surtos de EM cessarem gradualmente sem necessidade de intervenção terapêutica, eles podem ser tratados com a administração de altas doses de corticosteroides em curtos períodos de tempo, via intravenosa, no caso da metilprednisolona, ou oral, se se tratar da prednisolona. Como tratamento de 2.^a linha podem também referir-se a hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e a plasmaferese.²³ Entre os surtos, são utilizados fármacos modificadores da doença que possuem atividade imunossupressora que, embora apresentem eficácia na EMSR e no SCI, os seus benefícios demonstrados nas fases de progressão são escassos.¹¹ A terapêutica modificadora da doença (DMT) tem como objetivo reduzir a frequência e a gravidade dos surtos bem como o número de lesões, passíveis de serem identificadas por meio de Imagem de Ressonância Magnética e ainda, retardar a progressão da doença.²³ A Tabela 2 evidencia alguns dos fármacos utilizados na DMT.

Tabela 2 – Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla^{23,24}

	SCI	EMSR	EMSR com rápida evolução	EMPS com surtos	Progressiva recidivante
1 ^a L I N H A	Injetáveis: - Formulações de INF- β - Acetato de glatirâmero Orais: - Teriflunomida	Injetáveis: - Formulações de INF- β - Acetato de glatirâmero Orais: -Teriflunomida - Fumarato de dimetilo	Intravenosos: - Natalizumab - Alemtuzumab - Cladribina Orais: - Fingolimod	Injetáveis: - Formulações de INF- β	Intravenosos: - Mitoxantrona
2 ^a L I N H A		Intravenosos: - Natalizumab - Alemtuzumab - Clodribisa Orais: - Fingolimod		Intravenosos: - Mitoxantrona	

O Interferão- β e o Acetato de Glatirâmero foram dos primeiros fármacos a serem aprovados como agentes moduladores da EM. Ambos aumentam a produção de citocinas anti-inflamatórias e reduzem as pró-inflamatórias.²³ O Acetato de Glatirâmero tem uma ação neuroprotetora pois, ao ser um composto que mimetiza a MBP, compete para a ligação às moléculas do MHC II, inibindo a sua interação com os linfócitos T.²⁵ Quanto à Teriflunomida, trata-se de um fármaco capaz de inibir a proliferação e atividade de linfócitos T e B ativados. Uma vez que sofre recirculação enterohepática, um dos possíveis efeitos adversos é a hepatotoxicidade.^{23,25}

No caso de os doentes apresentarem respostas sub-terapêuticas a pelo menos um fármaco de primeira linha são direcionados para terapêuticas de segunda linha como o Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab e Cladribina.²⁴ O Fingolimod apresenta atividade neuroprotetora, relacionando-se com a sua capacidade de impedir a saída de linfócitos dos nódulos linfáticos. Este fármaco é suscetível de causar bradicardia, daí ser necessário tomar especial atenção no caso da administração concomitante de fármacos que produzam o mesmo efeito, como é o caso dos beta-bloqueadores. Atualmente, o Alemtuzumab e o Natalizumab são os agentes modificadores da doença mais eficazes no tratamento da EM. Contudo, o seu uso apresenta riscos consideráveis. O Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humano

capaz de provocar a lise celular das células T CD4+ e T CD8+, macrófagos, monócitos, entre outras, ao ligar-se à proteína CD52 presente na sua superfície. Os seus possíveis efeitos adversos incluem doenças autoimunes da tiróide, citopenias autoimunes e maior risco de infeção. O Natalizumab é um anticorpo monoclonal humano recombinado que previne a migração de células autoimunes ativadas através da BHE, ao bloquear o VLA-4 que, tal como referido anteriormente, está envolvido na adesão e migração celular.²³ O uso deste fármaco está associado a um risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva, infeção oportunista potencialmente fatal ou passível de causar incapacidade grave. Por este motivo, deverá ser avaliada a relação risco-benefício.²⁶

O tratamento sintomático da EM visa dar resposta à sintomatologia associada à doença e compreende intervenções não farmacológicas e farmacológicas.¹⁵ Para além de toda a medicação já existente, encontra-se também disponível a fampridina, indicada em doentes adultos com EM que apresentem disfunções da marcha.^{24,27}

3. Vitamina D

3.1. Estrutura, fontes e metabolismo

A vitamina D, fundamental para o organismo humano, é uma hormona lipossolúvel pertencente ao grupo dos secoesteróides. Esta substância apresenta duas formas, nomeadamente a vitamina D2 e a D3, também conhecidas como ergocalciferol e colecalciferol, respetivamente.^{9,28} Ambas diferem entre si devido à presença de uma ligação dupla e um grupo metilo adicionais no ergocalciferol. Estas características conferem-lhe uma menor afinidade para a proteína de ligação da vitamina D (DBP) e, conseqüentemente, maior *clearance* da circulação e menor biodisponibilidade no organismo. Por este motivo, a forma mais utilizada pelos seres humanos é o colecalciferol.²⁹

A vitamina D pode ser obtida a partir de duas vias distintas, a endógena e a exógena. A segunda engloba o aporte de ergocalciferol através de uma dieta rica em alimentos de origem vegetal como por exemplo cogumelos, e de colecalciferol que se encontra em alimentos de origem animal como ovos e peixe.^{9,30} As duas formas de vitamina D são absorvidas intestinalmente e transportadas pelos quilomicra para a linfa, antes de serem secretadas na circulação sanguínea.³¹ A via endógena é responsável apenas pela obtenção de colecalciferol, a nível cutâneo, por exposição solar, sendo esta a principal fonte de vitamina D no ser humano. O 7-desidrocolesterol, presente na membrana plasmática dos queratinócitos,

quando incidido pela radiação UVB, dá origem à pré-vitamina D que, por ser termodinamicamente instável, sofre um rearranjo molecular resultando daqui o colecalciferol.³⁰ Ao contrário do que acontece na via exógena, o colecalciferol proveniente desta via é transportado diretamente para a corrente sanguínea.³¹

O ergocalciferol e o colecalciferol são biologicamente inativos, sofrendo, por essa razão, duas hidroxilações para dar origem à forma ativa, tal como ilustrado na figura 1. De início, são transportados essencialmente pela DBP e apenas uma pequena parte pela albumina e lipoproteínas até ao fígado, onde formam o 25(OH)D₂ e o 25(OH)D₃ (calcidiol), respetivamente, mediada por enzimas com atividade 25-hidroxilase.^{28-30,32} Destas, a CYP2R1 assume o papel mais importante neste processo, embora seja possível que a CYP27A1 também seja responsável pela hidroxilação da vitamina D₃.²⁹ O 25(OH)D liga-se à DBP sendo transportado para os túbulos proximais do rim onde se dá a segunda hidroxilação.^{28,30} O 25(OH)D₂ e o 25(OH)D₃ são hidroxilados a 1,25(OH)₂D₂ e 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), respetivamente, as formas ativas da vitamina D. Esta reação enzimática é catalisada pela CYP27B que apresenta atividade 25(OH)D 1 α -hidroxilase^{29,30,32}. Apesar do rim ser o órgão que mais contribui para a formação de 1,25(OH)₂D, outros tecidos também desempenham esta função, nomeadamente algumas células do sistema imunitário como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B e T.²⁹

No rim, além da CYP27B, estão presentes outras hidroxilases como é o caso da 24-hidroxilase (CYP24A1). Esta enzima é responsável pela catabolização do 25(OH)D e do 1,25(OH)₂D de modo a prevenir concentrações tóxicas dos mesmos.²⁹

Embora ocorra de forma distinta nos tecidos extra-renais, no rim, as concentrações de 1,25(OH)₂D são fortemente reguladas por mecanismos de *feedback* envolvendo três hormonas: a paratormona (PTH), o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e ainda o próprio 1,25(OH)₂D.²⁹ Devido ao facto da 25(OH)D não ser alvo de um processo tão controlado e apresentar um maior tempo de semivida, a sua concentração é comumente utilizada como medida do estado nutricional de vitamina D de um indivíduo.³³

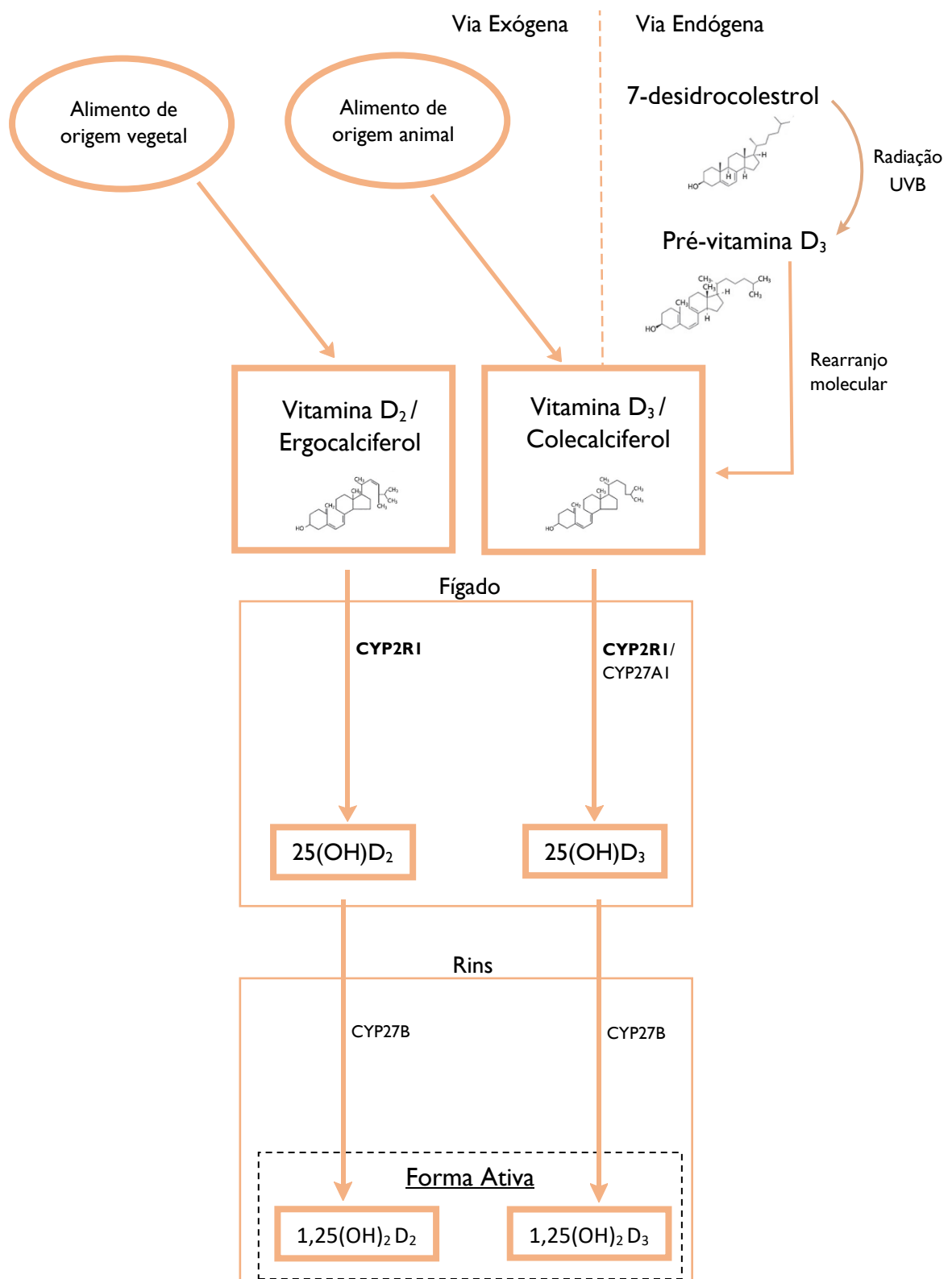


Figura 1 – Fontes e metabolismo da Vitamina D.

3.2. Funções

A forma ativa da vitamina D exerce a sua função no organismo humano a partir de duas vias distintas: a genómica e a não genómica. A primeira é ativada mediante a ligação do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ao recetor nuclear da vitamina D (VDRn), membro da família dos recetores nucleares das hormonas esteróides e existente na maioria das células humanas. Este atua como um fator de transcrição capaz de se ligar ao recetor retinóide X, formando um heterodímero com capacidade para estabelecer uma ligação com os elementos de resposta à vitamina D (VDRE), que são sequências específicas de DNA que permitem a regulação da expressão de centenas de genes.^{19,29} Por sua vez, a via não genómica é responsável pelas respostas rápidas ao $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que requerem menos tempo quando comparadas com as de caráter genómico, como por exemplo a abertura dos canais de cálcio (Ca^{+2}) permitindo a regulação do cálcio intracelular. Ao contrário da via genómica que ocorre ao nível do núcleo, este mecanismo ocorre a nível do citoplasma devido à presença de um segundo recetor da vitamina D na membrana celular (VDRm), também denominado de proteína de ligação dos esteróides de resposta rápida associada à membrana (MARRS). Assim, pensa-se que a via não genómica seja ativada mediante a ligação do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a este recetor, embora a participação do VDRn neste processo seja ainda alvo de estudo.³⁴

A vitamina D desempenha um papel essencial na regulação da homeostase do cálcio e do fósforo, assegurando, deste modo, a saúde óssea.³⁵ Nesse sentido, quando se verificam níveis séricos de cálcio fora do intervalo de valores adequados, desencadeia-se um processo para reverter esse estado nutricional. No caso de se apresentarem abaixo do esperado, a secreção de PTH é estimulada, conduzindo a um aumento da síntese de calcitriol. Contrariamente, se se situarem acima desses valores, há uma menor secreção de PTH e, conseqüentemente, menos produção de calcitriol. Como mecanismo adjuvante, e para situações com níveis séricos de cálcio demasiado elevados, as células parafoliculares da tiróide secretam calcitonina que vai inibir a migração de cálcio do osso para a corrente sanguínea e, simultaneamente, promover a excreção de cálcio e fósforo. O calcitriol é capaz de atuar de três formas distintas: absorção intestinal e excreção renal de cálcio e fósforo bem como na fixação óssea do cálcio.³⁶ Relativamente ao intestino, este metabolito promove a absorção do cálcio proveniente dos alimentos, processo que ocorre principalmente no duodeno.^{36,37} Este irá depender de fatores como solubilidade e capacidade de absorção intestinal, que vão determinar a forma pela qual se dará o transporte. Quando a dieta é rica em cálcio, o processo predominante é o transporte paracelular.³⁶ O calcitriol regula algumas proteínas a ele associadas como por exemplo, a claudina-2 e a claudina-12. Pelo contrário, quando a ingestão

de cálcio é baixa, dá-se o transporte transcelular. O calcitriol estimula a expressão dos canais de cálcio específicos como o TRPV6 (recetor transiente potencial vaniloide 6), presentes na bordadura em escova das células intestinais, permitindo a sua entrada. De seguida, ocorre o transporte intracelular mediado pela proteína ligadora do cálcio, a calbindina-D9k e, por fim, o transporte ativo do cálcio para a corrente sanguínea. A nível renal, observa-se um mecanismo semelhante. O calcitriol, juntamente com o PTH, promove um aumento da reabsorção do cálcio no túbulo distal através de um mecanismo transcelular. O cálcio entra nas células pelo canal TRPV5 (recetor transiente potencial vaniloide 5) e, por transporte ativo, é transferido para o plasma através da ligação à calbindina-D9k e calbindina-D28k.^{36,37} A expressão destes transportadores de cálcio é estimulada pela vitamina D. No que diz respeito aos fosfatos, tem vindo a ser sugerido que a vitamina D é capaz de promover a sua absorção intestinal embora este mecanismo não se encontre totalmente clarificado. Pelo contrário, a nível renal, a PTH é capaz de degradar os cotransportadores de sódio e fosfato nos túbulos proximais, reduzindo a reabsorção de fosfato neste local. O calcitriol pode contariar essa ação, ao reduzir as concentrações circulantes de PTH. Além disso, e de forma oposta, é também capaz de inibir a reabsorção de fosfato de forma indireta e direta. No primeiro caso, a sua ação prende-se com a indução da expressão do fator de crescimento dos fibroblastos (FGF23), capaz de diminuir os cotransportadores de sódio e fosfato nos túbulos proximais. No segundo caso, relaciona-se com o aumento da expressão do co-recetor do FGF-23, α -klotho.³⁷ Por fim, a nível ósseo, a vitamina D é também capaz de intervir em processos promotores quer da formação e degradação óssea, sugerindo os seus efeitos anabólicos e catabólicos. Quando os níveis séricos de cálcio diminuem, ocorre uma mobilização deste mineral, do osso para a corrente sanguínea. O calcitriol estimula a secreção do ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) pelos osteoblastos, conduzindo a um aumento da diferenciação e atividade dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea.³⁸ A formação e crescimento ósseo são promovidos pelo calcitriol mediante ativação da diferenciação dos condrócitos e aumento dos níveis séricos de cálcio e fosfato.³⁶

No entanto, apesar de esta ser a sua função mais bem documentada, são-lhe reconhecidas outras ações importantes como redução do stress oxidativo, defesa antimicrobiana, atividade neuroprotetora, ações anticancerígenas e anti-inflamatórias, benefícios cardiovasculares e atividade imunomoduladora.^{19,36} Vários estudos demonstraram que a maioria das células humanas entre elas, as do sistema imunitário, expressam VDR sugerindo os efeitos pleiotrópicos da vitamina D.²⁸ Tal como foi referido anteriormente, foi constatada também a capacidade de alguns tipos de células extra-renais, pertencentes ou não

ao SNC, sintetizarem calcitriol devido à expressão da enzima CYP27B1. Ambos os dados constituem as bases para o esclarecimento dos efeitos benéficos observados da vitamina D contra o desenvolvimento de algumas doenças autoimunes.^{9,39}

4. Esclerose Múltipla e Vitamina D

Apesar de ainda existirem resultados controversos, vários estudos realizados ao longo dos anos reconheceram o papel da vitamina D relativamente a diferentes aspetos da esclerose múltipla, nomeadamente a patogénese, atividade da doença e resposta à terapêutica.²⁸

4.1. Evidências epidemiológicas e genéticas

A deficiência de vitamina D tem vindo a ser associada a um maior risco de incidência de EM, existindo várias evidências que favorecem esta relação. A prevalência desta doença é maior em países de maior latitude, nomeadamente os nórdicos, onde a duração e a intensidade de UVB é menor e, por conseguinte, a concentração de vitamina D também. Constatou-se ainda que o risco de desenvolver EM diminui em indivíduos que migram para países de menor latitude. A exposição solar pré-natal parece ser igualmente um fator importante, uma vez que se verificou que as pessoas nascidas no final do outono têm um risco significativamente menor de desenvolver EM.¹² Além disso, e tal como referido anteriormente, a dieta constitui uma fonte importante de vitamina D. Um estudo de coorte prospetivo envolvendo aproximadamente 200000 mulheres concluiu que uma maior ingestão de vitamina D relaciona-se com uma menor incidência de EM. Outros 2 estudos demonstraram os mesmos resultados aquando uma dieta rica em peixe gordo, mesmo em indivíduos residentes em países de elevada latitude.⁴⁰

A investigação também se debruçou sob esta temática num ponto de vista genético, tendo sido feitas algumas descobertas. O gene do recetor da vitamina D (VDR) apresenta vários polimorfismos de um único nucleótido (SNPs) sendo os mais estudados os FokI, BsmI, ApaI e TaqI. Apesar de nem todos os estudos apresentarem resultados concordantes, foi evidenciada a possibilidade dos SNPs poderem afetar os processos mediados pelo VDR e potenciarem maior predisposição a várias doenças, como a EM.⁴¹

Dois estudos analisaram a influência de vários SNPs em genes relevantes para os mecanismos relacionados com a vitamina D, incluindo os das enzimas do citocromo P450 responsáveis pela formação do metabolito ativo e os que codificam a DBP e o DHCR7. Ainda que indiretamente, uma alteração na DHCR7, enzima interveniente na síntese de colesterol, afeta a produção de vitamina D na medida em que, quer o colesterol quer a vitamina D partilham o mesmo substrato, o 7-desidrocolesterol. Ambos os estudos comprovam que níveis baixos de 25(OH)D constituem um fator de risco para a EM, mas é necessária a realização de mais estudos controlados e randomizados a longo prazo, a fim de descobrir se uma suficiência em vitamina D é capaz de atrasar ou até mesmo prevenir o início da EM.^{2,42} Tal como foi referido anteriormente, um outro fator de risco conhecido para a EM é o alelo HLA-DRB1*1501, com maior prevalência em caucasianos e em mulheres com a patologia. O gene deste alelo possui na região promotora uma zona VDRE que indica um possível envolvimento nos mecanismos da vitamina D, embora estes ainda estejam pouco clarificados.¹²

Contudo, é importante ter em consideração a possibilidade da causalidade reversa. A presença de níveis séricos de vitamina D diminuídos em pacientes com EM pode atribuir-se a outros fatores. Primeiro, estes doentes podem apresentar desequilíbrios no metabolismo das vitaminas. Depois, após instalada a doença, alguns dos seus comportamentos podem também contribuir para esse défice. É comum evitarem a luz solar direta, uma vez que o calor exacerba os sintomas e, devido à incapacidade, praticarem menos atividades exteriores, conduzindo a uma diminuição da exposição solar. Não obstante, é de ressaltar que a hipovitaminose D está muitas vezes presente no início da patologia, altura em que estes fatores não se revelaram ainda significativos.¹²

4.2. Mecanismos de ação da Vitamina D na Esclerose Múltipla

Através da realização de diversos estudos recorrendo à suplementação de vitamina D e a modelos animais experimentais como é o caso da encefalomielite autoimune experimental, que melhor caracteriza a doença em estudo, foram demonstradas as propriedades profiláticas e terapêuticas desta vitamina relativamente à EM. Constatou-se que existem vários mecanismos passíveis de serem responsáveis pela sua atividade, sendo os efeitos imunológicos os mais bem esclarecidos. No entanto, admitem-se outros mecanismos neurológicos centrais que carecem de mais estudos.¹²

4.2.1. Mecanismos imunológicos

A vitamina D é capaz de exercer a sua função imunomoduladora nas células do sistema imune adaptativo, ou seja, nos linfócitos T e B, tal como demonstrado na Figura 2.¹⁷ O conjunto dos linfócitos T divide-se em vários grupos como linfócitos T CD4⁺, linfócitos T CD8⁺ e células Treg, entre outras. Tal como referido anteriormente, as células T CD4⁺ desempenham um papel primordial na imunopatogénese da EM. Verificou-se que, na presença do VDR, a vitamina D tem capacidade de intervir na proliferação e maturação destas células, inibindo a sua diferenciação nos subgrupos Th1 e Th17. Por conseguinte, a diminuição destas populações de células repercute-se também numa redução das respetivas citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-2, IL-6, IL-22 e IFN- γ , secretadas pelas células Th1; e IL-17A, IL-17F e TNF- α , pelas células Th17. Pelo contrário, o calcitriol promove a diferenciação das células T CD4⁺ naive em células Th2 e Treg, privilegiando a resposta imune mediada por ambas. Desta forma, a secreção das citocinas anti-inflamatórias IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 pelas células Th2 sofre um aumento, bem como as IL-10, IL-35 e o fator de crescimento beta (TGF- β) secretados pelas células Treg.¹² O facto de estas células expressarem o fator de transcrição FoxP3, que apresenta três locais de ligação para o VDR, constitui uma possível explicação para o seu desenvolvimento aumentado na presença de vitamina D.¹⁷ Quanto aos linfócitos T CD8⁺, apesar de ser necessária a realização de mais estudos, verificou-se a capacidade da vitamina D em atuar diretamente nestas células, provocando uma alteração no perfil das citocinas por elas secretadas. Em particular, constatando-se um decréscimo dos IFN- γ e TNF- α e um aumento da IL-5 e do TGF- β . Por sua vez, os linfócitos B expressam níveis baixos de VDR. No entanto, quando este recetor é estimulado, são capazes de responder à ação da vitamina D.¹² Apesar de se desconhecerem os seus efeitos sobre estas células na totalidade, vários estudos apontam a redução da proliferação e diferenciação das células B, a indução da sua apoptose, a diminuição da produção de autoanticorpos e a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 como ações principais da vitamina D nos linfócitos B.^{12,17} Além disso, ainda que não obtidos os mesmos resultados quando efetuados *in vivo*, outras funções foram verificadas *in vitro*, nomeadamente a inibição da formação de células plasmáticas, bem como a inibição da co-estimulação de células T.¹²

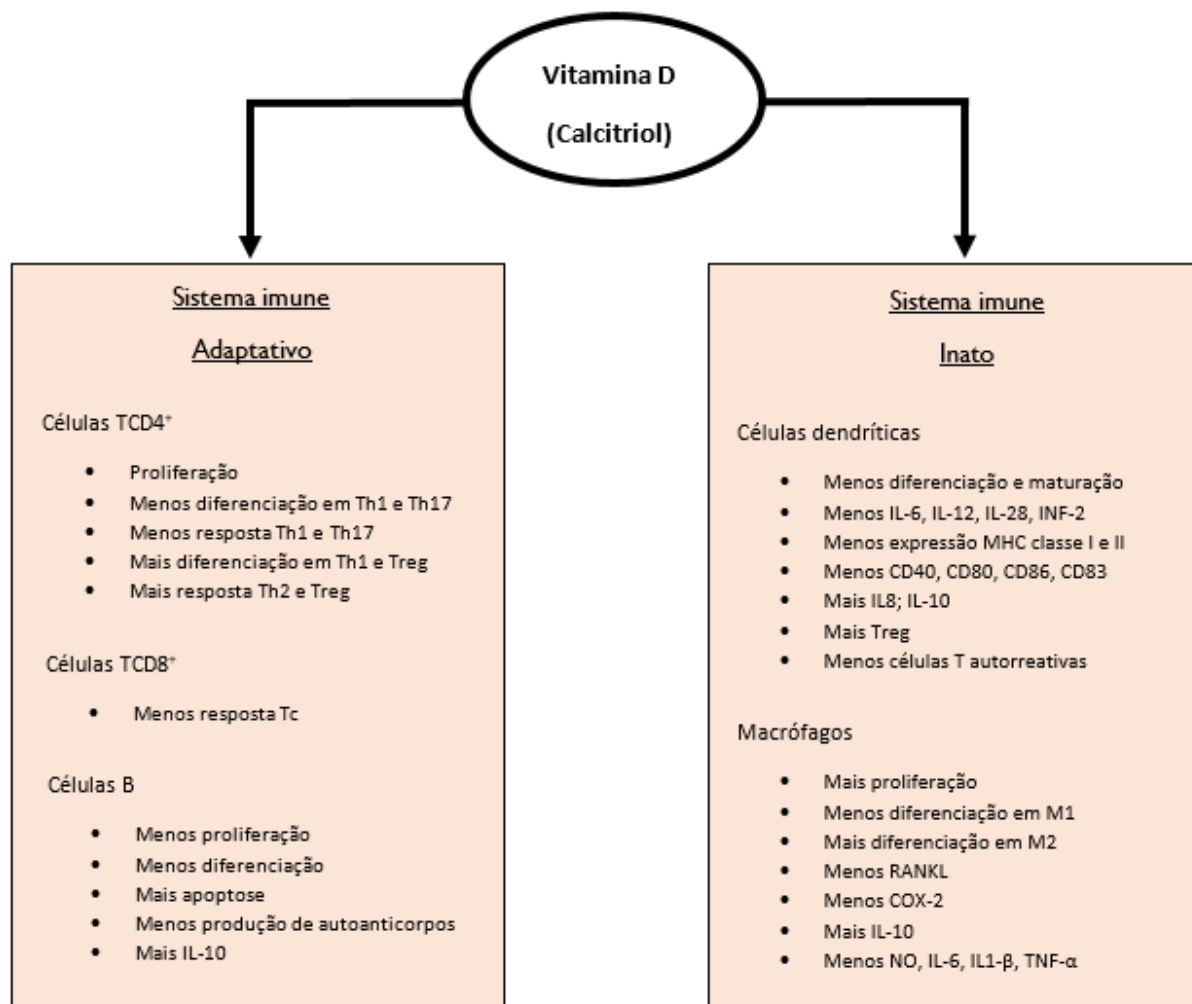


Figura 2 – Mecanismos imunomoduladores da Vitamina D na Esclerose Múltipla.

Além do sistema imune adaptativo, também as células do sistema imune inato são alvo da ação imunomoduladora da vitamina D, registrando algumas alterações quando da sua presença, como evidenciado na Figura 2.¹⁷ O calcitriol estabelece uma ligação com o VDR expresso pelas células dendríticas, conferindo-lhes um estado imunoregulador e tolerogénico conseguido através de um conjunto de ações sobre estas. São de referir a inibição da diferenciação e maturação destas células, diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- α , bem como da expressão das MHC classe I e II e das moléculas de superfície coestimuladoras CD40, CD80, CD83, CD86. Além disso, o calcitriol aumenta também a produção das citocinas anti-inflamatórias IL-8, IL-10.^{9,12} No entanto, é de ressaltar que a vitamina D é apenas capaz de induzir esta condição tolerogénica às células dendríticas quando presente antes do processo de maturação das mesmas. As células dendríticas tolerogénicas podem exercer uma atividade benéfica no que diz respeito à EM, pois são capazes de promover a diferenciação de células Treg e induzir a apoptose em células T autorreativas, não interferindo com a proliferação normal de outras células T. Por estas razões, este tipo de células formadas com o uso de calcitriol tem vindo a constituir uma possibilidade terapêutica na EM.¹² Tal como foi referido anteriormente, os macrófagos

desempenham também um papel importante na imunopatogénese da EM e são suscetíveis de sofrer a ação da vitamina D que, por sua vez, exerce funções diferentes consoante o estágio da patologia.¹⁹ Numa fase inicial, a vitamina D estimula a diferenciação dos monócitos em macrófagos de modo a garantir uma resposta imune eficaz, não sendo este processo induzido caso não haja uma quantidade apropriada da mesma.^{12,17,19} Por outro lado, nos estádios avançados da doença, a vitamina D interfere com a resposta inflamatória, ao promover o aumento da produção da citocina anti-inflamatória IL-10 e a diminuição dos mediadores pró-inflamatórios óxido nítrico (NO), IL-6, IL-1 β , TNF α , RANKL e ciclooxigenase 2 (COX-2) pelos macrófagos. Verificou-se ainda que estes ficam menos capazes de ativar as células T.^{12,19} Desta forma, foi proposta a hipótese da vitamina D ser capaz de reparar o equilíbrio entre os macrófagos M1 e M2, ao privilegiar a diferenciação no tipo M2 (anti-inflamatórios) em detrimento do M1 (pró-inflamatório), constituindo uma outra eventual inclusão na terapêutica da doença.¹⁷

4.2.2. Outros mecanismos

Tal como referido anteriormente, para além das funções imunomoduladoras, a vitamina D é capaz de exercer uma atividade benéfica perante a doença de EM através de outros mecanismos, possivelmente por uma ação direta sobre o SNC. Esta hipótese é favorecida pelo facto da forma ativa 1,25(OH)₂D poder atravessar a BHE e pela maioria das células do SNC como neurónios, astrócitos, microglia e oligodendrócitos expressarem VDR.⁴³ Assim sendo, são-lhe conferidos vários modos de atuação incluindo a neuroprotecção, remielinização e neurotrofismo.¹²

Apesar de não se conhecer na totalidade o papel da vitamina D durante o processo de remielinização, existem vários estudos que documentam a sua atividade neste campo através de diferentes mecanismos.⁴³ O insucesso deste processo tem vindo a ser considerado o principal motivo para o agravamento da EM.⁴⁴ A remielinização consiste na formação de uma nova camada de mielina pelos oligodendrócitos (OLGs) posterior à desmielinização inicial que ocorre no SNC.⁴⁵ Os oligodendrócitos derivam das células progenitoras de oligodendrócitos (OPCs), que migram e se diferenciam nas anteriores perante a desmielinização e que, por sua vez, são originadas a partir de células tronco neuronais (NSCs). Estas células são capazes de se autorrenovarem e diferenciarem em vários tipos de células neuronais, tendo uma função importante no desenvolvimento e recuperação neuronal, que se vê diminuída na doença de EM.^{45,46} Sendo um processo regenerativo, a remielinização vai decrescendo ao longo da vida,

tornando-se ineficiente nesta doença.⁴⁵ O fator responsável pelo fracasso da remielinização foi identificado como sendo essencialmente uma diferenciação ineficaz dos OPCs em OLGs, não se tendo detetado qualquer anomalia quanto à proliferação e migração dos OPCs, uma vez que se encontram em grande quantidade nas lesões desmielinizadas.⁴⁴ A vitamina D atua no sentido de reverter esta situação ao regular positivamente a expressão do VDR nas OPCs, conduzindo à proliferação e diferenciação em OLGs. Identicamente, esta vitamina é também capaz de estimular o VDR presente nas NSCs, levando à sua proliferação e diferenciação em OPCs e a uma diminuição da diferenciação em astrócitos.⁴³ Segundo Shirazi Ha et al., esta última ação reduz a astrocitose, processo característico da doença de EM envolvido na formação de placas escleróticas.⁴⁶ Posteriormente, estes autores desenvolveram um outro estudo no qual foram associados níveis elevados de vitamina D ao processo de remielinização por intermédio da ativação dos astócitos.⁴⁷ Estas células demonstraram desempenhar um papel de relevo ao promover condições propícias ao recrutamento das células da microglia, que são capazes de eliminar os resíduos mielínicos, requisito essencial para posterior remielinização.⁴⁸ Contrariamente ao estudo de Shirazi et al., num trabalho de Matías-Guío et al., a vitamina D demonstrou ser capaz de promover a ativação microglial. Além disso verificou-se também um aumento da expressão da Spp1, citocina relacionada com a EM e regulada pela vitamina D, resultando numa maior produção de mielina, *in vitro*.^{43,47}

O mecanismo pelo qual a vitamina D atua sobre as células neuronais não se encontra ainda bem esclarecido. No entanto, uma das hipóteses que se coloca aponta os fatores neurotróficos como intervenientes deste processo. É já bem conhecida, no seio da comunidade científica, a sua importância no desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso. De acordo com Shirazi et al., verificou-se que a presença de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induz, nas NSCs, uma sobreexpressão de alguns destes fatores como é o caso da Neurotrofina 3 (NT-3), do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), do Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF) e do Fator Neurotrófico Derivado da Célula Glial (GDNF). De um modo geral, estes fatores promovem a proliferação de NSCs e a proliferação, sobrevivência e diferenciação de neurónios e oligodendrócitos.⁴⁶

5. Níveis de Vitamina D

A definição de hipovitaminose D não tem sido consensual e, ao logo do tempo, vários valores foram estipulados para determinar esse conceito. Atualmente, apesar de ainda prevalecer alguma controvérsia, consideram-se os valores estabelecidos nas diretrizes

publicadas pela *Endocrine Society*. Assim, segundo a norma nº 004/2019 de 14/08/2019 da DGS intitulada “Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D”, caracteriza-se a insuficiência de vitamina D, a nível pediátrico, como a concentração plasmática de 25(OH)D compreendida entre os valores (30 – 50) nmol/L ou (12 – 20) ng/L e, na idade adulta, entre (50 – 75) nmol/L ou (20 – 30) ng/L. Por sua vez, a deficiência de vitamina D é representada por valores inferiores a 30 nmol/L ou 12ng/L e 50 nmol/L ou 20 ng/L em idades pediátricas e adultas, respetivamente. No entanto, estes valores são apenas referentes à quantidade necessária para promover a saúde óssea, não se tratando dos mesmos quando se abordam patologias como a EM.⁴⁹ Neste caso, são precisas quantidades mais elevadas de modo a poderem verificar-se os efeitos imunomoduladores.¹² A suplementação com vitamina D em pacientes diagnosticados com EM teria várias vantagens nomeadamente, a retificação dos seus níveis, por norma já diminuídos entre este grupo de doentes, a diminuição da componente inflamatória e do risco de comorbilidades associadas como a osteoporose, e ainda o facto de não existirem efeitos adversos significativos como a hipercalcémia, caso as doses administradas sejam moderadas. Contudo, apesar de ser extremamente rara, a hipervitaminose é uma condição clínica resultante da administração de doses muito elevadas de vitamina D, podendo caracterizar-se pela presença de valores superiores a 375 nmol/L ou 150 ng/ml de 25(OH)D. Os seus efeitos na saúde humana podem ser graves, sendo a hipercalcémia a sua principal manifestação clínica. Outros sintomas mais frequentes incluem confusão, apatia, poliúria, polidipsia, desidratação, vómitos recorrentes e dor abdominal. Embora a administração exagerada de vitamina D durante longos períodos de tempo seja a principal razão da hipervitaminose, também a suplementação crónica moderada possa representar um problema. Vários estudos reportaram alguns efeitos adversos relativos a esta última hipótese, mas continua a ser um tema controverso dada a inexistência de um mecanismo subjacente claro que o justifique.⁵⁰

A associação entre níveis séricos de vitamina D diminuídos e o risco de desenvolver EM tem sido levada em conta pela comunidade médica, verificando-se que a terapêutica de suplementação é, por vezes, praticada em doentes com EM ou em risco de EM, por exemplo com síndrome clínico isolado.⁴⁹ Vários estudos suportam esta associação, uma vez que as conclusões relacionam níveis elevados de vitamina D com resultados positivos como: efeitos imunomoduladores, redução do aparecimento de novas lesões, menor incapacidade e menor suscetibilidade à doença.^{19,51,52} Não obstante, é necessária a realização de mais estudos envolvendo uma amostra e um período de duração superior não existindo, atualmente,

evidência suficiente para incluir a suplementação de vitamina D na prática clínica nessas situações.^{49,52}

Assim, embora ainda não se tenha chegado a um consenso relativamente à suplementação de vitamina D, conhece-se o papel desta pró-hormona no contexto do sistema imunitário, sendo necessário consciencializar a população geral no sentido de prevenir situações de insuficiência ou deficiência de vitamina D. Deste modo, a promoção de hábitos saudáveis como a ingestão de alimentos ricos nesta vitamina bem como, a exposição solar com as devidas precauções, reveste-se de importância como medida preventiva contra doenças autoimunes como a EM.^{9,49} A eliminação de outros fatores de risco como hábitos tabágicos e a obesidade constituem também recomendações importantes, particularmente para pacientes com esta patologia e para os seus familiares mais próximos, tendo em conta a componente genética da doença.¹²

6. Conclusões e Perspetivas Futuras

A manutenção dos níveis séricos de vitamina D é fundamental tendo em conta a grande influência que detém sobre diversos aspetos da saúde e bem-estar humanos. Além do seu papel de relevo na homeostase do cálcio e do fósforo, vários estudos demonstraram a atividade da vitamina D no sistema imunitário e, mais especificamente, em doenças autoimunes como a EM. Verificou-se que, por norma, indivíduos com EM apresentam níveis séricos de vitamina D reduzidos. No entanto, o mecanismo exato pelo qual a vitamina D exerce essa mesma atividade continua por desvendar. Além disso, coloca-se ainda a questão da causalidade reversa, sendo favorável a realização de mais estudos que clarifiquem se os níveis séricos de vitamina D podem ser resultado da própria doença.

A suplementação com vitamina D com vista a tratar ou prevenir a doença é, atualmente, apenas uma hipótese que se coloca, embora esteja a ser cada vez mais consensual a sua recomendação por parte da comunidade médica. No entanto, são requeridas mais investigações para que, futuramente, se verifique o seu total benefício na integração da terapêutica instituída a cada doente. Até porque, constata-se uma falta de unanimidade entre os vários estudos quanto às doses necessárias desta vitamina, não só relativamente à prevenção e tratamento da EM, mas também em relação à população em geral. É necessário direcionar estudos com amostras e períodos de tempo mais alargados para esta temática de modo a poderem definir-se doses eficazes e seguras, eliminando a possibilidade de toxicidade, muitas vezes associada à hipercalcémia.

Assim, embora este assunto careça ainda de mais ensaios clínicos, existem várias evidências que sugerem a atividade moduladora na EM bem como os seus efeitos positivos nestes doentes, tornando esta associação promissora.

Referências Bibliográficas

1. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **Myelin**. [Acedido em 10 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS/Myelin>.
2. MOKRY LE, ROSS S, AHMAD OS, et al. **Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study**. *PLoS Med*. 2015;12(8):1-20. doi:10.1371/journal.pmed.1001866
3. SILVA BA, FERRARI CC. **Environmental enrichment as a promising strategy for aiding multiple sclerosis treatment**. *Neural Regen Res*. 2020;15(9):1660-1661. doi:10.4103/1673-5374.276334
4. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **Types of MS**. [Acedido em 15 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
5. CONFAVREUX C, VUKUSIC S. **The Clinical Course of Multiple Sclerosis**. Vol 122. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00014-5
6. LUNDE HMB, ASSMUS J, MYHR KM, BØ L, GRYTTE N. **Survival and cause of death in multiple sclerosis: A 60-year longitudinal population study**. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017. doi:10.1136/jnnp-2016-315238
7. DE LA TORRE GG, MATO I, DOVAL S, et al. **Neurocognitive and emotional status after one-year of mindfulness-based intervention in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis**. *Appl Neuropsychol*. 2020;0(0):1-10. doi:10.1080/23279095.2020.1732388
8. WALLIN MT, CULPEPPER WJ, NICHOLS E, et al. **Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016**. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269-285. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5
9. ILLESCAS-MONTES R, MELGUIZO-RODRÍGUEZ L, RUIZ C, COSTELA-RUIZ VJ. **Vitamin D and autoimmune diseases**. *Life Sci*. 2019;233(July):116744. doi:10.1016/j.lfs.2019.116744
10. SOCIEDADE PORTUGUESA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA - **Esclerose Múltipla**. [Acedido em 19 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://spem.pt/esclerose-multipla/>

11. GARG N, SMITH TW. **An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis.** *Brain Behav.* 2015;5(9):1-13. doi:10.1002/brb3.362
12. PIERROT-DESEILLIGNY C, SOUBERBIELLE JC. **Vitamin D and multiple sclerosisAn update.** *Mult Scler Relat Disord.* 2017;14(March):35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014
13. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY - **MS symptoms.** [Acedido em 27 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>.
14. KASKOW BJ, BAECHEER-ALLAN C. **Effector t cells in multiple sclerosis.** *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(4):1-14. doi:10.1101/cshperspect.a029025
15. DARGAHI N, KATSARA M, TSELIOS T, et al. **Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update.** *Brain Sci.* 2017;7(7):1-27. doi:10.3390/brainsci7070078
16. MATVEEVA O, BOGIE JFJ, HENDRIKS JJA, LINKER RA, HAGHIKIA A, KLEINEWIETFELD M. **Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis.** *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417(1):71-86. doi:10.1111/nyas.13583
17. WESSELS I, RINK L. **Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D.** *J Nutr Biochem.* 2020;77:108240. doi:10.1016/j.jnutbio.2019.108240
18. BARTOSIK-PSUJEK H, PSUJEK M. **Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis.** *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):113-122. doi:10.5603/PJNNS.a2019.0015
19. RODNEY C, RODNEY S, MILLIS RM. **Vitamin D and Demyelinating Diseases: Neuromyelitis Optica (NMO) and Multiple Sclerosis (MS).** *Autoimmune Dis.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8718736
20. CAPONE F, COLLORONE S, CORTESE R, DI LAZZARO V, MOCCIA M. **Fatigue in multiple sclerosis: The role of thalamus.** *Mult Scler J.* 2020;26(1):6-16. doi:10.1177/1352458519851247
21. SOUZA A, KELLEHER A, COOPER R, COOPER RA, IEZZONI LI, COLLINS DM. **Multiple sclerosis and mobility-related assistive technology: Systematic review of literature.** *J Rehabil Res Dev.* 2010;47(3):213-224. doi:10.1682/JRRD.2009.07.0096

22. RAHNAMA'I MS. **Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis.** *Mult Scler J.* 2019;1-7. doi:10.1177/1352458519894714
23. HART FM, BAINBRIDGE J. **Current and emerging treatment of multiple sclerosis.** *Am J Manag Care.* 2016.
24. INFARMED - **Utilização de fármacos para o tratamento da Esclerose Múltipla.** [Acedido em 9 de abril de 2020]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2911344&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3Desclerose%2Bm%25C3%25BA%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch.
25. PARDO G, JONES DE. **Correction to: The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations** (*J Neurol*, 10.1007/s00415-017-8594-9). *J Neurol.* 2017;264(12):2375-2377. doi:10.1007/s00415-017-8633-6
26. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento TYSABRI® 300 mg concentrado para solução para perfusão.** [Acedido em 15 de abril de 2020]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pt.pdf
27. AGENCY EM. **Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Lokelma.** 2018;(Anexo I):1-29. doi:10.1063/1.351435
28. MURDACA G, TONACCI A, NEGRINI S, et al. **Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications.** *Autoimmun Rev.* 2019;18(9):102350. doi:10.1016/j.autrev.2019.102350
29. BIKLE DD. **Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications.** *Chem Biol.* 2014. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
30. YAMAMOTO E, JØRGENSEN TN. **Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity.** *J Autoimmun.* 2019;100(February):7-16. doi:10.1016/j.jaut.2019.03.002

31. QUESADA-GOMEZ JM, BOUILLON R. **Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?** *Osteoporos Int.* 2018. doi:10.1007/s00198-018-4520-y
32. GUO J, LOVEGROVE JA, GIVENS DI. **Food fortification and biofortification as potential strategies for prevention of vitamin D deficiency.** *Nutr Bull.* 2019;44(1):36-42. doi:10.1111/nbu.12363
33. ASCHERIO A, MUNGER KL, SIMON KC. **Vitamin D and multiple sclerosis.** *Lancet Neurol.* 2010;9(6):599-612. doi:10.1016/S1474-4422(10)70086-7
34. HUI CS, FERRANTE A. **The non-genomic actions of vitamin D.** *Nutrients.* 2016. doi:10.3390/nu8030135
35. MENDES MM, CHARLTON K, THAKUR S, RIBEIRO H, LANHAM-NEW SA. **Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency.** *Proc Nutr Soc.* 2020;79(2):246-251. doi:10.1017/S0029665119001538
36. GIL Á, PLAZA-DIAZ J, MESA MD. **Vitamin D: Classic and Novel Actions.** *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. doi:10.1159/000486536
37. GOLTZMAN D. **Functions of vitamin D in bone.** *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):305-312. doi:10.1007/s00418-018-1648-y
38. KHAMMISSA RAG, FOURIE J, MOTSWALEDI MH, BALLYRAM R, LEMMER J, FELLER L. **The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health.** *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/9276380
39. SMOLDERS J, TORKILDSEN Ø, CAMU W, HOLMØY T. **An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis.** *CNS Drugs.* 2019;33(12):1187-1199. doi:10.1007/s40263-019-00674-8
40. ALHARBI FM. **Update in vitamin D and multiple sclerosis.** *Neurosciences.* 2015. doi:10.17712/nsj.2015.4.20150357
41. ELKAMA A, KARAHALIL B. **Role of gene polymorphisms in Vitamin D metabolism and in multiple sclerosis.** *Arh Hig Rada Toksikol.* 2018;69(1):25-31. doi:10.2478/aiht-2018-69-3065

42. RHEAD B, BÄÄRNHIELM M, GIANFRANCESCO M, et al. **Mendelian randomization shows a causal effect of low Vitamin D on multiple sclerosis risk.** *Neurol Genet.* 2016. doi:10.1212/NXG.0000000000000097
43. MATÍAS-GUIÚ J, OREJA-GUEVARA C, MATIAS-GUIU JA, GOMEZ-PINEDO U. **Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis.** *Neurologia.* 2018;33(3):177-186. doi:10.1016/j.nrl.2016.05.001
44. WASNIK S, SHARMA I, BAYLINK DJ, TANG X. **Vitamin D as a potential therapy for multiple sclerosis: Where are we?** *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):1-18. doi:10.3390/ijms21093102
45. DE LA FUENTE AG, ERREA O, VAN WIJNGAARDEN P, et al. **Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation.** *J Cell Biol.* 2015;211(5):975-985. doi:10.1083/jcb.201505119
46. SHIRAZI HA, RASOULI J, CIRIC B, ROSTAMI A, ZHANG GX. **1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation.** *Exp Mol Pathol.* 2015;98(2):240-245. doi:10.1016/j.yexmp.2015.02.004
47. SHIRAZI HA, RASOULI J, CIRIC B, WEI D, ROSTAMI A, ZHANG GX. **1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppressed experimental autoimmune encephalomyelitis through both immunomodulation and oligodendrocyte maturation.** *Exp Mol Pathol.* 2017;102(3):515-521. doi:10.1016/j.yexmp.2017.05.015
48. NYSTAD AE, WERGELAND S, AKSNES L, MYHR KM, BØ L, TORKILDSEN Ø. **Effect of high-dose 1.25 dihydroxyvitamin D3 on remyelination in the cuprizone model.** *Apmis.* 2014;122(12):1178-1186. doi:10.1111/apm.12281
49. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D.** [Acedido em 25 de abril de 2020]. Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042019-de-14082019-pdf.aspx?fbclid=IwAR0SB4K3jhcILBuoYQHJMQPhuMfVyCx6FPWAQ9p6Rn8HEQOIGXrcQdRcah4>.
50. MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E, KUPISZ-URBANSKA M, LUKASZKIEWICZ J, PLUDOWSKI P, JONES G. **Vitamin D Toxicity a clinical perspective.** *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(SEP):1-7. doi:10.3389/fendo.2018.00550

51. CHAROENNGAM N, SHIRVANI A, HOLICK MF. **Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know.** *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(6):1082-1093. doi:10.1016/j.jcot.2019.07.004
52. REYNOLDS ES, HART CE, HERMANCE ME, BRINING DL, THANGAMANI S. **An overview of animal models for arthropod-borne viruses.** *Comp Med.* 2017;67(3):232-241. doi:10.1007/s12020-017-1290-9