

Suplementação de vitamina D por longo período demonstra efeito protetor contra a recidiva da Esclerose Múltipla: Revisão sistemática

Long-term vitamin D supplementation demonstrates protective effect against relapse of Multiple Sclerosis: a systematic review

Suplementación a largo plazo con vitamina D demuestra un efecto protector contra la recaída de la esclerosis múltiple: una revisión sistemática

Fernanda Rodrigues Batista¹, Andrezza Fernanda Santiago², Everton Horiquini-Barbosa³

1. Nutricionista, Faculdade Barretos, Barretos-SP, Brasil.

2. Nutricionista, Doutora em Imunologia, Professora da Universidade Federal de Lavras, Lavras-MG, Brasil.

3. Fisioterapeuta, Doutor em Ciências, Professor da Faculdade Barretos, Barretos-SP, Brasil.

Resumo

Introdução. A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica e degenerativa do sistema nervoso central. Uma das principais hipóteses para a doença é a predisposição genética associado a fatores ambientais, onde se origina a disfunção do sistema imunológico. Atualmente estudos sugerem uma relação entre deficiência de vitamina D e EM, segundo alguns autores, a vitamina D tem papel na prevenção e na diminuição nas taxas de recidiva da doença. O tratamento para a EM é estabelecido pelo uso de imunossuppressores e imunomoduladores e alguns estudos demonstram evidências dos efeitos imunomodulares da vitamina D, que estimula a ativação das células T em pacientes com EM. **Objetivo.** No presente estudo, foi abordada a possibilidade de discutir e investigar, por meio de uma revisão sistemática, a efetividade do tratamento utilizando a suplementação de vitamina D em pacientes de EM. **Método.** Este estudo se trata de uma revisão sistemática da literatura, realizada nas bases eletrônicas de dados PubMed, MedLine, Scielo e Lilacs, utilizando a combinação de palavras-chave específicas. **Resultados.** A busca resultou em 219 estudos, contudo, aplicado os critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se cinco artigos. **Conclusão.** Esta revisão demonstrou que a suplementação da vitamina D, usada por longos períodos, aumenta a quantidade da forma metabolicamente ativa da Vitamina D no plasma, e consequentemente, atua como fator de proteção contra a EM. No entanto são necessários mais estudos para elucidar o mecanismo protetivo da vitamina D.

Unitermos. Esclerose Múltipla; Vitamina D; Sistema Nervoso; Mielina

Abstract

Introduction. Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating, inflammatory, chronic and degenerative disease of the central nervous system. The main hypotheses for the disease is the genetic predisposition associated with environmental factors, which originates the immune system dysfunction. Studies suggest a relationship between vitamin D deficiency and MS, and according to researchers, vitamin D has a role in preventing and decreasing the rates of disease recurrence. Treatment for MS is established by the use of immunosuppressants and immunomodulators and some studies demonstrate evidence of the immunomodulatory effects of vitamin D, which stimulates T cell activation in patients with MS. **Objective.** In the present study, we address the possibility to discuss and investigate, through a systematic review, the effectiveness of vitamin D supplementation treatment in MS patients. **Method.** This study is a

systematic review of the literature, carried out in the electronic databases PubMed, MedLine, Scielo and Lilacs, using the combination of specific terms. **Results.** The scientific search resulted in 219 studies, however, applying the inclusion and exclusion criteria, five articles were selected. **Conclusion.** This review demonstrated that vitamin D supplementation, used for long periods, increases the amount of the metabolically active form of vitamin D in plasma, and consequently acts as a protective factor against MS. However, further studies are needed to elucidate the protective mechanism of vitamin D.

Keywords. Multiple sclerosis; Vitamin D; Nervous system; Myelin

RESUMEN

Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, crónica y degenerativa del sistema nervioso central. Una de las principales hipótesis de la enfermedad es la predisposición genética asociada con factores ambientales, donde se origina la disfunción del sistema inmune. Actualmente, los estudios sugieren una relación entre la deficiencia de vitamina D y la EM, según algunos autores, la vitamina D tiene un papel en la prevención y disminución de las tasas de recurrencia de la enfermedad. El tratamiento para la EM se establece mediante el uso de inmunosupresores e inmunomoduladores, y algunos estudios demuestran evidencia de los efectos inmunomodulares de la vitamina D, que estimula la activación de las células T en pacientes con EM. **Objetivo.** En el presente estudio, se abordó la posibilidad de discutir e investigar, a través de una revisión sistemática, la efectividad del tratamiento con suplementos de vitamina D en pacientes con EM. **Método.** Este estudio es una revisión sistemática de la literatura, realizada en las bases de datos electrónicas PubMed, MedLine, Scielo y Lilacs, utilizando la combinación de palabras clave específicas. **Resultados.** La búsqueda resultó en 219 estudios, sin embargo, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron cinco artículos. **Conclusión.** Esta revisión demostró que la suplementación con vitamina D, utilizada durante largos períodos, aumenta la cantidad de la forma metabólicamente activa de la vitamina D en plasma y, en consecuencia, actúa como un factor protector contra la EM. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo protector de la vitamina D.

Palabras clave: Esclerosis múltiple; Vitamina D; Sistema nervioso; Mielina

Trabalho realizado na Faculdade Barretos, Barretos-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 08/05/2020

Aceito em: 27/04/2021

Endereço para correspondência: Everton Horiquni-Barbosa. Faculdade Barretos. Avenida C-12, 1555. Cristiano de Carvalho, CEP 14781-449, Barretos-SP, Brasil. E-mail: horiquni@unibarretos.com.br

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica e degenerativa do sistema nervoso central (SNC)¹. Uma das principais hipóteses para a doença é a predisposição genética associado a fatores ambientais, onde se origina a disfunção do sistema imunológico². A EM está presente em todas as regiões do mundo, entretanto, sua prevalência varia consideravelmente. Segundo o Atlas da Esclerose Múltipla de

2013, o número estimado de pessoas com EM no mundo aumentou de 2,1 milhões em 2008 para de 2,3 milhões em 2013. No Brasil, a taxa de ocorrência é de aproximadamente 5-20 casos para cada 100.000 habitantes³.

Em 2014, uma escala global com cinco categorias foi proposta, considerando uma prevalência muito alta em países com 170-350 casos para cada 100.000 habitantes; alta prevalência em países com 70-170 casos para cada 100.000; média prevalência com 38-70 casos; baixa prevalência com 13-38 casos; e muito baixa em países com 0-13 casos para cada 100.000 habitantes³. Portanto, o Brasil é considerado um país de baixa prevalência, segundo a escala global de 2014.

Há uma grande variação clínica em relação a doença, mas os sintomas mais frequentes na EM são: fadiga, perda da força muscular, tremor, ataxia, disfunções sexuais, dor, alterações do equilíbrio, alterações da coordenação, dificuldades cognitivas, alteração de humor, rigidez dos membros entre outros¹⁻⁵.

O tratamento para a EM é estabelecido pelo uso de imunossupressores e imunomoduladores, mas atualmente estudos sugerem uma relação entre deficiência de vitamina D e EM, e segundo alguns autores, a vitamina D pode ter papel importante na prevenção e na diminuição nas taxas de recidiva da doença⁵⁻⁷.

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, também conhecida como a vitamina da luz solar, uma vez que pode ser sintetizada pela exposição ao sol. Para produzir sua

forma metabolicamente ativa 1,25-di-hidroxitamina D (1,25[OH]D calciferol) a vitamina D necessita de um metabolismo adicional⁵⁻⁷.

Na sua forma ativa, a vitamina D desempenha um papel importante na manutenção da homeostase do cálcio, bem como influencia centenas de genes. A vitamina D promove a homeostase do cálcio por meio da reabsorção óssea e renal, e do aumento da absorção intestinal. Sua principal fonte é através da exposição solar, porém pode ser encontrada com menor quantidade em alimentos como (sardinha, fígado, ovos, leite entre outros). A maioria da população não tem a suplementação desta vitamina de maneira adequada⁵⁻⁹.

Estudos mostram que após ser metabolizada, a vitamina D atua em vários órgãos, ajustando e organizando as funções do sistema imunológico e combatendo de maneira eficaz as inflamações corpóreas⁶⁻⁸. estudos indicam que a suplementação da vitamina D apresenta efeitos positivos para a prevenção de doenças autoimunes, além da redução de sintomas, indicando que a vitamina tem papel relevante na inflamação^{5-7,10}.

A vitamina D apresenta efeitos imunomoduladores na ativação de leucócitos e na produção de citocinas inflamatórias, (IL-2, TNF- α e IFN- γ) e antiinflamatórias (TGF- β 1)^{5,6,11}. Evidências indicam efeitos imunomodulares da vitamina D com estimulação da ativação das células T em pacientes com EM^{5,6,11,12}. Desta forma, no presente estudo, foi abordada a possibilidade de investigar e discutir a efetividade do tratamento com suplementação de vitamina

D em pacientes diagnosticados EM, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos científicos que utilizaram protocolo de suplementação de vitamina D em pacientes com EM. A identificação dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas de dados Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Em todas as bases de dados a busca foi realizada utilizando os unitermos: "MultipleSclerosis" e "Vitamin D", juntamente com os unitermos que se revezaram: "Dietary Supplements" e "Nutritional Therapy". A busca bibliográfica foi realizada por dois pesquisadores independentes (FRB e EHB), que fizeram, inicialmente, exclusão das duplicatas e seleção a partir dos títulos dos artigos encontrados, seguido de uma segunda seleção por meio da leitura dos resumos e por fim, uma terceira seleção a partir da leitura do artigo na íntegra.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra, em inglês, e pesquisas realizadas com humanos de ambos os sexos, independentemente da idade. Os critérios de exclusão são: artigos escritos em outros idiomas, pesquisas que utilizam animais e artigos de revisão.

RESULTADOS

Seguindo a estratégia definida, a busca bibliográfica resultou em 219 artigos no total. Na base de dados PUBMED, utilizando os unitermos "MULTIPLE SCLEROSIS, VITAMIN D, AND DIETARY SUPPLEMENTS" foram encontrados 119 estudos, e utilizando os unitermos "MULTIPLE SCLEROSIS, VITAMIN D AND NUTRITIONAL THERAPY" foram encontrados 72 estudos. Totalizando, portanto, 191 estudos na base de dados PUBMED.

Na base de dados MEDLINE foram encontrados 28 artigos com os unitermos "MULTIPLE SCLEROSIS, VITAMIN D AND NUTRITIONAL THERAPY" e nenhum artigo foi localizado quando utilizado os unitermos "MULTIPLE SCLEROSIS, VITAMIN D, AND DIETARY SUPPLEMENTS". Nas bases de dados SCIELO e LILACS também não foram encontrados estudos.

Numa primeira análise, verificou-se que 104 estudos não estavam relacionados com o tema proposto, restando, portanto, 115 artigos. Por meio de uma análise mais aprofundada dos 115 artigos restantes, à luz dos objetivos do presente estudo e dos critérios de inclusão e exclusão, restaram cinco artigos. Deste modo, estes constituíram o grupo de publicações definitivamente considerado para a análise aqui proposta. A Figura 1 ilustra as etapas de seleção dos artigos de maneira mais refinada. Os cinco estudos que atenderam aos critérios metodológicos adotados para este trabalho são descritos a seguir.

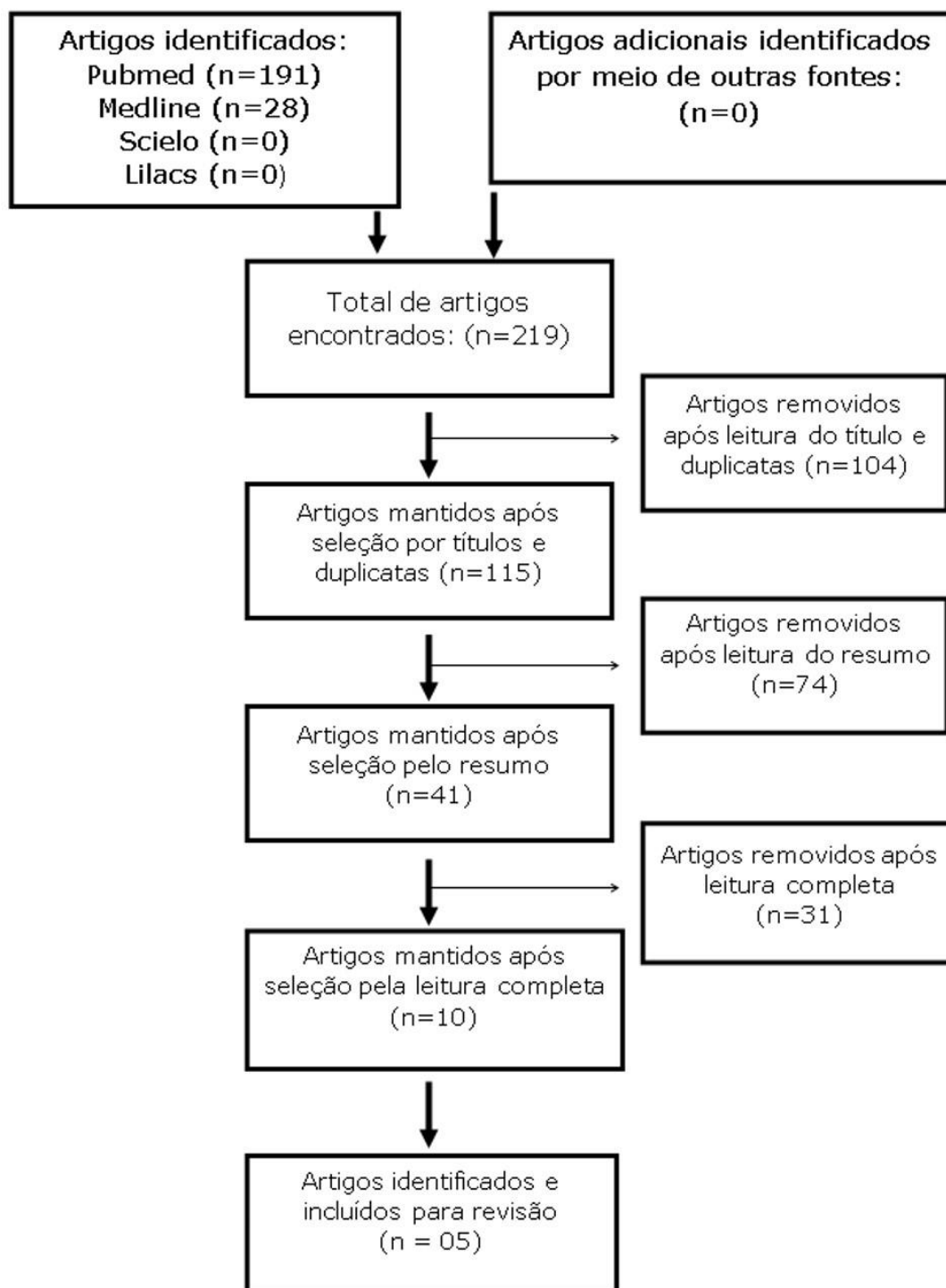


Figura 1. Fluxograma do passo-a-passo para obtenção do total de cinco artigos que foram incluídos na revisão, após busca e utilização de critérios estabelecidos de inclusão e exclusão.

Bhargava 2016¹³. O objetivo deste estudo foi avaliar se pacientes com EM e indivíduos saudáveis tem uma mudança semelhante com relação aos níveis de vitamina D após dose fixa de suplementação de vitamina D3. Um total de 57 participantes foram selecionados e divididos dois grupos (27 do grupo EM e 30 do grupo de indivíduos saudáveis), Todos os participantes eram do sexo feminino, as idades variaram entre 18 e 60 anos, e antes da suplementação os níveis de 25(OH)D era de ≤ 75 nmol/L. Todos os participantes receberam 90 cápsulas (5000UI; 125 μ g), aliado a uma refeição. Somente 24 pacientes do grupo EM e 29 pacientes do grupo saudável finalizaram o período de 3 meses de suplementação estipulado. Após a suplementação de vitamina D3, houve um aumento significativo nos níveis de vitamina D em ambos os grupos. Ao longo do estudo os níveis de 25(OH)D dos indivíduos do grupo saudável apresentaram mudanças para $82,4 \pm 5,2$ nmol/L, e no grupo EM para $65,9 \pm 5,9$ nmol/L. Realizado um ajuste estatístico, a diferença entre os dois grupos ainda foi significativa, e indivíduos do grupo EM ainda apresentavam menor nível de 25(OH)D comparado com grupo de indivíduos saudáveis. Os pesquisadores concluíram que esperam replicar as descobertas em um estudo futuro e sugerem a condução de genotipagem dos indivíduos para avaliar se variantes nos genes do metabolismo da vitamina D, particularmente aqueles já associados à EM, podem explicar essas descobertas.

Sotirchos 2016¹⁴. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil e caracterizar os efeitos imunológicos da suplementação de altas e baixas doses de colecalciferol em pacientes com EM. trata-se de um estudo piloto, duplo-cego, randomizado, que selecionou 40 participantes com EM remitente-recorrente de 18-55 anos de idade. Todos os participantes receberam doses de 10000UI ou 400UI de colecalciferol diariamente por um período de 6 meses, além de terem recebido um multivitamínico diário com 400UI de colecalciferol e 1.000mg de cálcio. Perfazendo então, um total de 10400UI ou 800UI de colecalciferol diariamente. Antes da suplementação os níveis séricos de vitamina D destes participantes variavam de 20-50ng/mL de 25(OH)D. Após a suplementação foi demonstrado que altas doses de colecalciferol aumenta significativamente os níveis séricos de 25(OH)D comparado com baixas doses. Grande parte dos participantes deste estudo tinham níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 60ng/mL, assim, foi sugerido níveis alvo entre 40 e 60ng/mL, e no decorrer do estudo foi demonstrado que a suplementação com doses de 800 UI por dia foi inadequado para atingir tal objetivo, enquanto a suplementação com 10400 UI por dia alcançou níveis desejados. O estudo observou também que altas doses de colecalciferol leva a uma diminuição na proporção de células T CD41IL-171 em pacientes com EM, e isso sugere que este pode ser um grande papel terapêutico da vitamina D na EM. Ao final do estudo, foi concluído que altas doses de suplementação de

colecalfiferol é seguro e exerce efeito antioxidante e imunomoduladores em pacientes com EM.

Laursen 2016¹⁵. Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da recomendação de suplementação de vitamina D3 em relação aos níveis de 25(OH)D em pacientes com EM remitente-recorrente e examinar os efeitos clínicos associados a mudanças nos níveis de 25(OH)D. Foram incluídos no estudo 34 indivíduos com níveis de 25(OH)D < 50 nmol/l com uma taxa de recorrência média de 0,7 vezes anualmente, 56 indivíduos com níveis de 25(OH)D entre 50 e 74 nmol/l com uma taxa de recorrência anual média de 0,7, e um grupo de 35 indivíduos com níveis de 25(OH)D ≥ 75 nmol/l com uma taxa de recorrência média de 0,4 anualmente. Os pacientes que apresentavam níveis de 25(OH)D < 50 nmol/l receberam a recomendação de suplementação com o natalizumab. Os resultados encontrados mostraram um aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D nos pacientes que tiveram recomendação de suplementação, mas não houve diferença nos níveis séricos dos indivíduos que não receberam a recomendação de suplementação. A taxa média de recorrência anual também diminuiu apenas nos indivíduos que tiveram recomendação de suplementação. Ao final do estudo foi concluído que a simples recomendação de suplementação da vitamina D para pacientes com EM foi associada com um aumento significativo dos níveis de 25(OH)D, e esse aumento foi associado com a diminuição da taxa de recorrência anual.

Riccio 2016¹⁶. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da intervenção nutricional sobre o estado inflamatório e o bem-estar em pessoas com EM. Foram selecionados 43 participantes com EM (33 mulheres e 10 homens, com idade entre 22 e 52 anos), que foram divididos em 4 grupos. Todos os grupos receberam doses semanais de 5000 UI de colecalciferol (Vitamina D) que corresponde a um total de 914 UI/dia (incluindo 1400UI semanal via suplementação). O indivíduos do grupo RRT recebiam a dose de vitamina D, terapia com IFN-b e nenhuma intervenção nutricional; o grupo RRTD recebia a dose de vitamina D, terapia com IFN-b e intervenção nutricional; o grupo RRTDI recebia a dose de vitamina D, terapia com IFN-b, intervenção nutricional e suplementação diária; por último, o grupo PPDI era composto por indivíduos diagnosticados com EM primariamente progressiva que recebiam a dose de vitamina D, intervenção nutricional e suplementação diária. Durante o estudo os pacientes foram avaliados por meio de escalas de qualidade de vida, antropometria e exames bioquímicos antes da intervenção, após 3 meses de intervenção e após 6 meses de intervenção. Todos os pacientes apresentavam níveis insuficientes de vitamina D no início do estudo, mas seus valores não melhoraram após uma administração semanal de 5000 UI. Por outro lado, os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 aumentaram após três meses. O tratamento com IFN-b na esclerose múltipla recorrente-remitente se mostrou irrelevante para os níveis de vitamina

D. Após seis meses de intervenção nutricional, não foram observadas alterações significativas nos sinais neurológicos em nenhum grupo. No entanto, os níveis séricos das isoformas ativadas da metaloproteinase-9 da matriz de gelatinase diminuíram 59% na esclerose múltipla primariamente progressiva e 51% nos pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente em intervenção nutricional e suplementos alimentares. Este estudo indica que uma intervenção nutricional saudável é bem aceita por pessoas com esclerose múltipla e pode melhorar seu status físico e inflamatório.

Muris 2016¹⁷. Neste estudo o objetivo foi investigar os efeitos da suplementação com altas doses de vitamina D3 sobre o desfecho clínico de pacientes com EM. Foram selecionados 64 participantes diagnosticados com EM e que utilizavam d IFN β -1a, mas após critérios de exclusão e perda de follow-up, foram avaliados 53 participantes, que foram divididos em um grupo placebo e grupo vitamina D (colecalfiferol). A dosagem de colecalfiferol foi inicialmente de 7000 UI diariamente por 4 semanas, seguida de 14000 UI diariamente por 48 semanas. Após esse período de suplementação, foi observado que os pacientes que receberam placebo o nível sérico de 25(OH)D se manteve estável, de 54nmol/L na semana inicial e 60nmol/L na semana 48, enquanto que o nível sérico do grupo que recebeu suplementação foi de 60 para 231nmol/L na semana 48. A quantidade total de linfócitos foi similar entre os

grupos, independente se placebo ou suplementação com vitamina D, entretanto, a proporção de células anti-inflamatória IL4 diminuiu ao longo do período estudado no grupo placebo e se manteve estável no grupo que recebeu suplementação. Em resumo, 48 semanas de suplementação com altas doses de vitamina em indivíduos com EM não apresentam efeitos benéficos substanciais no sistema imune. No entanto, nossos dados apontam para um papel na prevenção do agravamento gradual ou desequilíbrio imunológico. Como se argumenta que esse desequilíbrio é mais pronunciado no início da doença, a suplementação de vitamina D deve ser mais eficaz nas fases inicial e inicial do curso da doença.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi abordada a possibilidade de discutir e investigar, por meio da literatura existente, a efetividade do tratamento utilizando a suplementação de vitamina D em indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla. Aqui, utilizamos o modelo de revisão sistemática para buscar artigos dos últimos cinco anos que abordassem o tratamento da Esclerose Múltipla, utilizando a vitamina D. Os principais resultados encontrados foram em relação a) ao número de pacientes utilizados em cada artigo, b) o nível de 25(OH)D como critério pré-tratamento, c) a dose utilizada de vitamina D no tratamento, d) a quantidade de tempo utilizado na suplementação, e por último, e) o resultado apontado pelos artigos selecionados em relação ao nível de

25(OH)D pós-tratamento. A seguir, consideraremos cada um desses achados.

O primeiro achado que se destaca nesta revisão sistemática, é a quantidade de pacientes utilizados entre os cinco artigos selecionados para a revisão, pois, é possível observar que não há um consenso entre eles. Os artigos de Sotirchos 2016¹⁴ e Riccio 2016¹⁶ são os artigos que utilizaram menos quantidade de pacientes para realizar suas análises, com 40 e 43 pacientes respectivamente. Por outro lado, se destaca o artigo de Laursen 2016¹⁵ que conseguiu reunir um montante de 134 pacientes, e os outros dois artigos restantes, conseguiram reunir 53 pacientes no artigo de Bhargava 2016¹³ e 68 pacientes no artigo de Muris 2016¹⁷. É claro que isso não invalida os resultados encontrados nos estudos selecionados, pois todos os artigos usaram critérios estatísticos que validam os resultados. Além disso, os autores utilizaram a cromatografia líquida, espectrometria de massa e imunoensaio quimioluminescente¹⁸ para a análise do plasma e do sangue dos pacientes, que são considerados métodos ouro de análise. Isso demonstra que mesmo alguns artigos possuindo uma quantidade menor de pacientes, os resultados podem ser considerados confiáveis pela fidelidade e sensibilidade do método escolhido.

Ainda é importante destacar que os artigos incluíam pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 60 anos de idade. A Esclerose múltipla é uma doença autoimune, inflamatória e crônica, que atinge em geral paciente entre 20 e 40 anos, como relatado na literatura¹⁹, o que mostra que os artigos

utilizam pacientes dentro da faixa etária mais crítica para o surgimento da condição, aumentando ainda mais o impacto dos resultados encontrados nestes estudos.

O segundo ponto de destaque nos artigos selecionados nesta revisão, é o critério utilizado para iniciar o tratamento com suplementação de vitamina D, ou seja, o critério de inclusão. Na maioria dos artigos selecionados foram utilizados critérios bioquímicos para inclusão do paciente na pesquisa, como por exemplo o nível de 25(OH)D plasmático, mas apesar disso, não foi encontrado um consenso entre níveis iniciais nos estudos. Os artigos de Bhargava 2016¹³, Sotirchos 2016¹⁴ e Laursen 2016¹⁵ definiram como critério de inclusão, o nível de 25(OH)D <75nmol/L, <125nmol/L e <50nmol/L, respectivamente. Apesar de controverso, a literatura deixa claro que os níveis plasmáticos de 25(OH)D abaixo de 75nmol/L, indicam um déficit de vitamina D²⁰, portanto, com base nos parâmetros de normalidade, os artigos de Bhargava 2016¹³ e Laursen 2016¹⁵, selecionaram pacientes que apresentavam deficiência de vitamina D plasmática, enquanto que os pacientes do artigo de Sotirchos 2016¹⁴, não demonstravam uma condição de deficiência no início do protocolo de suplementação estudado. Além disso, os artigos de Riccio 2016¹⁶ e Muris 2016¹⁷, não utilizam como critério de inclusão os níveis de 25(OH)D, mas adotaram como critério, o diagnóstico prévio de EM e a Escala de Incapacidades, respectivamente.

Sabendo do número de pacientes e dos níveis de 25(OH)D utilizados para cada paciente, os artigos elegeram

diferentes dosagens de suplementação. As dosagens de vitamina D variaram grandemente, em uma faixa de 50µg, que considerada uma dosagem muito baixa, à 500 µg, considerada uma alta dosagem. Os artigos de Bhargava 2016¹³, Laursen 2016¹⁵ e Riccio 2016¹⁶ utilizaram dosagens similares, com 125ug, 100ug e 914UI, respectivamente, enquanto o artigo 5 utilizou uma abordagem mais agressiva, com alta dosagem, com 500µg de vitamina D. O artigo de Sotirchos 2016¹⁴, foi o único estudo que realizou comparações entre dosagens e, portanto, comparou os efeitos de uma alta dosagem de 10400UI com uma baixa dosagem de 800 UI de colecalciferol em indivíduos com EM remitante-recorrente.

Assim como em outros estudos da literatura, o artigo de Bhargava 2016¹³, observou que para os indivíduos com IMC mais alto, seria necessária uma maior dosagem de vitamina D, pois indivíduos com sobrepeso parecem ter uma baixa resposta em relação a suplementação oral de vitamina D²¹⁻²³.

Além da dosagem, o tempo de terapia utilizado pelo estudo se mostrou bastante importante, de acordo com os estudos selecionados, os pesquisadores definiram terapias de curto prazo, como 90 dias de terapia de suplementação de vitamina D, mas também foi possível observar estudos com 24 meses de suplementação, que é considerada uma terapia de longo prazo. O artigo de Bhargava 2016¹³, utilizou a metodologia mais curta entre os estudos selecionados, com suplementação por 3 meses, em seguida, o artigo de

Sotirchos 2016¹⁴ e Riccio 2016¹⁶, possuíam metodologias de suplementação por 6 e 7 meses, respectivamente. O artigo de Laursen 2016¹⁵ utilizou 24 meses de suplementação, enquanto o artigo de Muris 2016¹⁷, realizou a suplementação por um período de 24 semanas de suplementação, indicando uma suplementação por aproximadamente 5 meses e meio.

Por último, para verificar os efeitos dos protocolos de suplementação de vitamina D, os pesquisadores utilizaram os mesmos testes bioquímicos realizados no período pré-suplementação. Foi possível observar que os níveis de 25(OH)D, nos estudos que utilizaram períodos curtos de suplementação se mostravam sem diferença quando comparado com os níveis iniciais, como no caso do artigo de Bhargava 2016¹³, Sotirchos 2016¹⁴ e Riccio 2016¹⁶, que suplementaram por 3, 6 e 7 meses, respectivamente. Entretanto, quando observado os níveis de 25(OH)D nos artigos que utilizaram protocolo por 24 meses de suplementação, foi possível observar diferença significativa entre o período pré e pós-suplementação, como nos artigos 3 e 5.

Esses resultados indicam que a duração da suplementação parece ser mais importante que a dosagem escolhida. Um efeito protetor pode ser observado em pacientes com altos níveis de 25(OH)D plasmático que possuem a doença em curso²⁴. O mecanismo exato do fator protetor da vitamina D ainda não é completamente conhecido.

CONCLUSÕES

Esta revisão demonstrou que a suplementação da vitamina D, usada por longos períodos aumenta a quantidade de 25(OH)D plasmática, e conseqüentemente, atua como fator de proteção contra a Esclerose Múltipla. No entanto são necessários mais estudos para elucidar o mecanismo protetivo da vitamina D.

REFERÊNCIAS

1. Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994;36:S180-93. <https://doi.org/10.1002/ana.410360805>
2. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707>
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, *et al.* Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022-4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
4. Wade BJ. Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an updated prevalence scale. *Multiple sclerosis international, Mult Scler Int* 2014;2014:124578. <https://doi.org/10.1155/2014/124578>
5. Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis: a review. *JAMA Neurol* 2018;75:1013-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0611>
6. Munger KL, Zhang SM, O'reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, *et al.* Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38>
7. Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Moreira MA, Marchiori PE, Bacheschi LA, Arruda WO, *et al.* Consenso expandido do bctrims para o tratamento da esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:869-74. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000500035>
8. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause, alimentos, nutrição & dietoterapia. São Paulo: Ed Roca, 2005, p.1256.
9. Román DDL, Guerrero DB, Luna PPG. Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. Madrid: Ediciones Díaz de Santos. 2012, p.916.
10. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheumat Dis* 2007;66:1137-42. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>

11. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128-32. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00396-x](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00396-x)
12. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008;194:7-17. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.11.014>
13. Bhargava P, Steele SU, Waubant E, Revirajan NR, Marcus J, Dembele M, *et al.* Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Mul Scler J* 2016;22:753-60. <https://doi.org/10.1177/1352458515600248>
14. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, *et al.* Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology* 2016;86:382-90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002316>
15. Laursen JH, Søndergaard HB, Sørensen PS, Sellebjerg F, Oturai AB. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Rel Dis* 2016;10:169-73. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.005>
16. Riccio P, Rossano R, Larocca M, Trotta V, Mennella I, Vitaglione P, *et al.* Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp Biol Med* 2016;241:620-35. <https://doi.org/10.1177/1535370215618462>
17. Muris AH, Smolders J, Rolf L, Thewissen M, Hupperts R, Damoiseaux J, *et al.* Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFN β ; the SOLARIUM study. *J Neuroimmunol* 2016;300:47-56. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.09.018>
18. Weinberg A, Song LY, Wilkening C, Sevin A, Blais B, Louzao R, *et al.* Optimization and limitations of use of cryopreserved peripheral blood mononuclear cells for functional and phenotypic T-cell characterization. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:1176-86. <https://doi.org/10.1128/CVI.00342-08>
19. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:460-6. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000300010>
20. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:411-33. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>
21. Bryant GA, Koenigsfeld CF, Lehman NP, Smith HL, Logemann CD, Phillips KT. A retrospective evaluation of response to vitamin D supplementation in obese versus nonobese patients. *J Pharm Pract* 2015;28:543-7. <https://doi.org/10.1177/0897190014544822>

22. Singh G, Bonham AJ. A predictive equation to guide vitamin D replacement dose in patients. *J Am Board Fam Med* 2014;27:495-509. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2014.04.130306>
23. Tepper S, Shahar DR, Geva D, Ish-Shalom S. Predictors of serum 25(OH)D increase following bimonthly supplementation with 100,000 IU vitamin D in healthy, men aged 25–65 years. *J Steroid Biochemistr Mol Biol* 2014;144:163-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.12.005>
24. Anfossi N, Doisne JM, Peyrat MA, Ugolini S, Bonnaud O, Bossy D, *et al.* Coordinated expression of Ig-like inhibitory MHC class I receptors and acquisition of cytotoxic function in human CD8+ T cells. *J Immunol* 2004;173:7223-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.12.7223>