ISSN 2596-0253

Artigos .COM

Relação entre os níveis de vitamina D e o risco de desenvolvimento de esclerose múltipla remitente recorrente: uma revisão de literatura

Relationship between vitamin D levels and the risk of developing relapsing-remitting: a literature review

Relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple remitente-recurrente: una revisión de la literatura

Maria Fernanda de Sousa Oliveira[1], Maria Clara da Cunha Mendes Costa[1], Renara Natália Cerqueira Silva[1], Carla Kelly Barroso Sabino[2], Eliamara Barroso Sabino Nogueira[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre os níveis de vitamina D e o risco de desenvolvimento da EMRR, além de seus efeitos imunorreguladores e sua possível contribuição terapêutica. **Revisão bibliográfica:** A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, autoimune, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central, que afeta predominantemente mulheres jovens, sendo classificada em EM remitente-recorrente (EMRR), primária progressiva e secundária progressiva. Evidências científicas sugerem uma associação entre a deficiência de vitamina D e o aumento do risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, incluindo a EMRR. Os estudos analisados indicam que a vitamina D exerce um papel imunomodulador importante, especialmente pela modulação da atividade dos linfócitos T, favorecendo um perfil anti-inflamatório e inibindo citocinas envolvidas na patogênese da EM. **Considerações finais:** Esses achados sugerem um potencial papel da vitamina D no tratamento da EMRR. Contudo, são necessários novos ensaios clínicos com amostras maiores para definir doses ideais e esclarecer de forma mais consistente a influência da vitamina D na evolução da doença.

Palavras-chave: Esclerose múltipla remitente recorrente, Vitamina D, Deficiência, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: Analyze the relationship between vitamin D levels and the risk of developing RRMS, as well as its immunoregulatory effects and its possible therapeutic contribution. **Bibliographic review:** Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, autoimmune, demyelinating, and chronic disease of the central nervous system, which predominantly affects young women, being classified into relapsing-remitting MS (RRMS), primary progressive, and secondary progressive. Scientific evidence suggests an association between vitamin D deficiency and an increased risk of developing autoimmune diseases, including RRMS. The studies analyzed indicate that vitamin D plays an important immunomodulatory role, especially through the modulation of T lymphocyte activity, favoring an anti-inflammatory profile and inhibiting cytokines involved in the pathogenesis

[1] Unifacid, Teresina - PI.
[2] UNIFACEMA, Caxias - MA.

SUBMETIDO EM: 3/2026 | **ACEITO EM: 4/2026** | **PUBLICADO EM: 5/2026**

of MS. **Final considerations:** These findings suggest a potential role for vitamin D in the treatment of RRMS. However, new clinical trials with larger samples are needed to define ideal doses and more consistently clarify the influence of vitamin D on disease progression.

Keywords: Relapsing-remitting multiple sclerosis, Vitamin D, Deficiency, Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Analice la relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar RRMS, así como sus efectos inmunorreguladores y su posible contribución terapéutica. **Revisión bibliográfica:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, desmielinizante y crónica del sistema nervioso central, que afecta predominantemente a mujeres jóvenes, siendo clasificada en EM remitente-recurrente (EMRR), primaria progresiva y secundaria progresiva. Evidencias científicas sugieren una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el aumento del riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes, incluida la EMRR. Los estudios analizados indican que la vitamina D ejerce un papel inmunomodulador importante, especialmente por la modulación de la actividad de los linfocitos T, favoreciendo un perfil antiinflamatorio e inhibiendo citoquinas involucradas en la patogénesis de la EM. **Consideraciones finales:** Estos hallazgos sugieren un papel potencial de la vitamina D en el tratamiento de la EMRR. Sin embargo, se necesitan nuevos ensayos clínicos con muestras más grandes para definir las dosis ideales y aclarar de manera más consistente la influencia de la vitamina D en la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis múltiple remitente-recurrente, Vitamina D, Deficiencia, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, autoimune, desmielinizante e crônica do Sistema Nervoso Central (SNC), que na maioria das vezes acomete mulheres jovens e pode ser classificada de acordo com o curso que adquiri em três tipos: EM Remitente Recorrente (EMRR), EM Primária Progressiva (EMPP) e EM Secundária Progressiva (EMSP). Ela é marcada por episódios de destruição da bainha de mielina provocando diversos tipos de alterações neurológicas, que afeta em graus variados as capacidades físicas e cognitivas do portador (CARDOSO E, et al., 2004).

De acordo com Hossein-Nezhad A e Holick MF (2013), a EM é considerada uma doença de clima frio ou temperado, o que explica a maior prevalência nesses países. Atrelado a isso, como nessas regiões o período de radiação solar é pequeno, há um aumento na taxa de hipovitaminose “D” na população, o que explicaria a distribuição geográfica da EM. Tem maior prevalência nos países do hemisfério norte, como Europa e América do Norte, sobretudo na população caucasiana.

Considerado um hormônio essencial para o organismo humano, a vitamina D apresenta como principal função a manutenção do metabolismo ósseo. Todavia, a presença do Receptor de Vitamina D (VDR) e da enzima de ativação da vitamina D, 1α-hidroxilase (CYP27B1) em inúmeras células do organismo, dentre elas as células imunológicas e células nervosas, têm sugerido o estabelecimento de ações não-clássicas da vitamina D (HOSSEIN-NEZHAD A e HOLICK MF, 2013). Diversos estudos recentes têm demonstrado uma clara relação entre a deficiência desse hormônio e o desenvolvimento e modulação das doenças autoimunes, dentre elas a EM, doença abordada no presente trabalho (CANTORNA MT e MAHON BD, 2004).

A busca por elucidações sobre o potencial terapêutico da vitamina D e das relações estabelecidas entre sua baixa concentração e o desenvolvimento dessas enfermidades, sobretudo da EMRR, tem aumentado os estudos sobre ela e seus pró-hormônios, numa tentativa de esclarecer essas questões.

Diante disso, o presente estudo pretende analisar as relações existentes entre os níveis de vitamina D e o risco de desenvolvimento da EMRR, bem como demonstrar seus efeitos imunorreguladores e sua contribuição terapêutica em pacientes acometidos pela EMRR.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Estrutura e Metabolismo da Vitamina D

As duas principais variantes da vitamina D são a vitamina D2 ou ergocalciferol, sintetizada a partir da irradiação ultravioleta do esteroide vegetal ergosterol e encontrada naturalmente em leveduras e cogumelos; e a vitamina D3 ou colecalciferol, sintetizada na pele, a partir da irradiação ultravioleta do 7-DHC, encontrado em animais ou no leite (ALVES M, et al., 2013; GALVÃO LO, et al., 2013).

Levando em consideração a fração de vitamina D proveniente da dieta, esta é absorvida na região do intestino delgado, sendo acoplada aos quilomícrons e levadas até o fígado, onde terá início a etapa de metabolização e ativação da vitamina D. Após a chegada das moléculas de vitamina D ao fígado, o processo metabólico ocorre de maneira similar, tanto quando obtida pela síntese endógena quanto por via dietética (PREMAOR MO e FURLANETTO TW, 2006; LEHMANN B e MEURER M, 2010).

A ativação da vitamina D ocorre em duas etapas de hidroxilação. No fígado as variantes D2 e D3 sofrem a primeira hidroxilação por intermédio da enzima 25-hidroxilase (CYP2R1), originando a 25(OH)D3 ou 25(OH)D2 (JENSEN et al., 2010). Os produtos formados nessa primeira etapa ainda não são biologicamente ativos, por isso há necessidade de uma segunda etapa de ativação que ocorre nos túbulos contorcidos proximais. As variantes da 25(OH)D são transportadas aos rins, onde sofrem a segunda hidroxilação por ação da CYP27B1, levando à formação da 1,25-diihidroxivitamina D [1,25(OH^2)D2 ou 1,25(OH^2)D3] (NORMAN AW, 2008).

Além das células renais, a CYP27B1 é encontrada em outros tecidos, dentre eles a placenta, células ósseas, células imunológicas e células β-pancreáticas (CASTRO LCG, 2011). A regulação da expressão dessa enzima é estimulada pelas concentrações séricas do paratormônio (PHT) e suprimida pelas concentrações de fósforo, do fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) e da proteína Klotho (BORST MH, et al., 2011).

Os efeitos biológicos da molécula hormonal 1,25(OH^2)D são desencadeados pela sua ligação aos seus receptores celulares específicos, denominados VDR (PREMAOR MO e FURLANETTO TW, 2006). Este é expresso na maioria das células humanas, incluindo osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, algumas células imunológicas, miócitos e neurônios. Devido à isso, diversos efeitos não calcêmicos da vitamina D estão sendo evidenciados, como a proliferação e diferenciação celular e a imunomodulação (HOSSEIN-NEZHAD A e HOLICK MF, 2013).

Vitamina D e Sistema Imunológico

A ideia de participação da vitamina D na regulação do sistema imune inato e adaptativo foi desencadeada pela expressão de VDR em quase todas as células imunológicas, englobando linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B, neutrófilos e células apresentadoras de antígenos (APCs), classe composta por monócitos, macrófagos e células dendríticas (DCs) (ALTIERI B, et al., 2017; KRIEGEL MA, et al., 2011).

A expressão do VDR nas células imunológicas é dependente do grau de ativação das mesmas. Por exemplo, os linfócitos T naive ou quiscientes apresentam expressão de VDR baixas, enquanto que quando ativados a concentração de VDR aumenta bastante, apresentando o pico de expressão em 48 horas após ativação (BAEKE F, et al*.,* 2010). Em contrapartida, os monócitos, ao se diferenciarem em macrófagos ou em DCs perdem a expressão de VDR, tornando-os menos sensíveis a ação da 1,25 (OH^2) D^3 quando eles amadurecem (HEWISON M, et al*.,* 2003).

Modulação da imunidade inata

Com relação a imunidade inata, a vitamina D exerce ação sobre monócitos, macrófagos, DCs, neutrófilos e células NK. Entre as melhorias induzidas em monócitos e macrófagos pela 1,25(OH^2)D^3 pode-se destacar o aumento na capacidade quimiotática e fagocítica em macrófagos (BAEKE F, et al., 2010), presença de efeito anti-oxidativo em monócitos através de regulação positiva da glutationa redutase (GR) e glutamato-cisteína-ligase (γGSC) que resulta na redução da produção de radicais livres e indução à produção de substâncias bactericidas, como a catelicidina (LIU PT, et al., 2007).

Além disso, Colotta F, et al., (2017) avaliam em um estudo a indução de atividade anti-inflamatória em macrófagos mediada pela 1,25(OH²)D³, que se dá por meio do aumento de interleucina-10 e pela diminuição de estímulos inflamatórios, como diminuição na quantidade de interleucina-6, fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e cicloxigenase-2 (COX-2).

Com relação as DCs, a 1,25(OH²)D³ promove uma inibição nos processos de maturação e diferenciação destas, deixando-as com um fenótipo mais imaturo e tolerogênico, sendo importante para o contexto da autoimunidade e da revogação da auto-tolerância (ARANOW C, 2011).

Segundo Smolders J, et al. (2019), no que diz respeito aos neutrófilos e células NK, a 1,25 (OH²)D³ eleva o poder destrutivo contra patógenos, pelo aumento de expressão da catelicidina e α e β-defensina (e diminui a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), reduzindo a resposta contra agentes patogênicos e o risco de autoimunidade. Baeke F, et al. (2010) demonstraram os efeitos imunorreguladores da 1,25(OH²)D³ sobre as células NK, tais efeitos eram resultantes de uma diminuição na expressão de interferon-Xgama (IFN-γ), CD107a e granzimas A e B.

Modulação da imunidade adaptativa

Na imunidade adaptativa as ações da vitamina D estão centradas sobre os linfócitos T, linfócitos B e sobre as APCs. Apesar de em sua originalidade as APCs fazerem parte da imunidade inata, elas apresentam um importante papel na mediação entre a interface da imunidade inata e adaptativa, sobretudo nas respostas das células T (BAEKE F, et al., 2010).

Dentre as APCs, as DCs parecem ser o alvo central da vitamina D na imunidade adaptativa, sofrendo inibição nos processos de maturação, que são evidenciados pela redução na expressão de marcadores do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe II, moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD86) e outros tipos de marcadores de superfícies induzidos por maturação, diminuindo assim a habilidade de apresentação de antígenos (PEDERSEN AW, et al., 2009).

A 1,25(OH²)D³ também atua regulando a expressão de citocinas e quimiocinas provenientes de DCs, essa regulação resulta em uma inibição na produção de interleucina-12 e interleucina-23, citocinas essas que atuam na diferenciação de linfócitos T- helper 1 (TH1) e T-helper 17 (TH17), conduzindo a uma mudança de fenótipo de Th1 para Th2, que secreta interleucinas relacionadas à ativação de linfócitos B e a produção de anticorpos. Além disso, ela induz a liberação de IL-10, cuja função é anti-inflamatória, e da quimiocina MIP-3, que atua recrutando células T reguladoras (BAEKE F, et al., 2010).

Com relação aos efeitos diretos sobre linfócitos, a 1,25(OH²)D³ promove modificações nos perfis de citocinas produzidas pelos linfócitos T, inibindo a produção de citocinas inflamatórias Th1, como interleucina-2 e IFN-γ, e de citocinas inflamatórias Th17, como interleucina-17 e interleucina-21 (BAEKE F, et al., 2010; CANTORNA MT, et al., 2015). Por sua vez, quando os linfócitos B se tornam alvos da 1,25(OH²)D³ há uma inibição nos processos de proliferação, diferenciação em células plasmáticas, secreção de imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) e apoptose de linfócitos B ativados. Estudos evidenciam ainda que a ação da 1,25 (OH²)D³ sobre linfócitos B auxilia na manutenção da homeostase em doenças autoimunes pela proliferação de linfócitos B (SKROBOT A, et al., 2018).

Resumidamente, a atividade da vitamina D parece intensificar a resposta imune inata e modular a resposta imune adaptativa, de forma que promova uma tolerância imune e diminua as chances de se desenvolver uma doença autoimune (ALTIERI B, et al., 2017).

Vitamina D e doenças autoimunes

As doenças autoimunes são produzidas pelo próprio sistema imunológico, que passa a atuar de maneira irregular produzindo anticorpos que atacam as próprias células, tecidos e órgãos do organismo (PRIETL B, et al., 2013).

Uma das principais características do sistema imunológico é a sua capacidade de distinguir os seus antígenos próprios de outros antígenos invasores, denominados não-próprios. Tais doenças podem ser

classificadas em: sistêmicas, quando são ocasionadas pela produção de anticorpos contra antígenos ou células de diversos tecidos, como por exemplo o Lúpus Eritematoso Sistêmico, e em órgão específicas, quando os autoanticorpos produzidos possuem distribuição tecidual restrita à determinados grupos de células, neste caso pode-se citar a EMRR (CANTORNA MT e MAHON BD, 2004).

Diversos são os mecanismos efetores que promovem as lesões teciduais nas doenças autoimunes, englobando linfócitos T autorreativos, autoanticorpos circulantes e complexos imunológicos, e são estes mecanismos que determinam o curso clínico e patológico dessas enfermidades (ABBAS AK, et al., 2012).

Neste contexto, para Prietl B, et al. (2013) a EMRR enquadra-se no grupo de doenças mediadas por células T. No caso da EM as células T autorreativas ligam-se aos antígenos proteicos na mielina promovendo uma inflamação mediadas por citocinas TH1 e TH17 que leva à destruição da mielina por meio de macrófagos ativados. Outras doenças autoimunes também são ocasionadas por este mesmo mecanismo, como Artrite Reumatoide, Diabetes Mellitus tipo 1 e Miocardite Autoimune.

Em estudos realizados por Camu W, et al. (2019) e Darwish H, et al. (2017) evidenciaram o desempenho cognitive e de qualidade mental de pacientes portadores de EMRR com deficiência de vitamina D antes e após suplementação oral de vitamina D3. Sugerindo melhora na cognição e da “qualidade de vida mental” dos portadores de EM que realizaram a suplementação.

Um estudo realizado na Argentina por Correale J, et al. (2011) com portadores de EMRR, avaliou os mecanismos regulatórios da vitamina D sobre o sistema imunológico. Este estudo evidenciou que a forma biologicamente ativa da vitamina D é capaz de inibir a proliferação de células T CD4+, além de aumentar o desenvolvimento de células secretoras de IL-10, inibir o desenvolvimento de células produtoras de IL-6 e IL-17 e induzir células T reguladoras nos pacientes acometidos por EMRR.

Tais resultados corroboram as ideias propostas por Baeke F, et al. (2010) e Cantorna MT, et al. (2015) de que a suplementação de vitamina D pode modular o perfil de atividade dos linfócitos T tornando-o com um caráter mais anti-inflamatório, o que ajudaria a suprimir o curso da EMRR, tornando, portanto, a vitamina D útil durante o tratamento da doença, promovendo inibição da proliferação de células TH1.

Adorini L e Penna G (2008) evidenciam que de maneira geral, a participação da vitamina D no sistema imune se evidencia com um aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. Ademais, diversos estudos demonstraram uma relação entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento de algumas doenças autoimunes, dentre elas a EMRR.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel da vitamina D na esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) tem sido amplamente estudado, pois baixos níveis séricos estão associados a maior risco de desenvolvimento da doença, progressão da deficiência e surgimento de lesões. Apesar dos avanços no entendimento de seus efeitos imunorregulatórios e anti-inflamatórios sobre a imunidade inata e adaptativa, as evidências quanto à sua eficácia na modulação da EM ainda precisam ser estudadas.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS AK, et al. Imunologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
2. ADORINI L, PENNA G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nature Clinical Practice Rheumatology, 2008; 4: 404–412.
3. ALTIERI B, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2017; 18 (3): 335–346.
4. ALVES M, et al. Vitamina D: importância da avaliação laboratorial. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, 2013; 8(1): 32–39.
5. ARANOW C. Vitamin D and the immune system. Journal of Investigative Medicine, 2011; 59(6): 881–886.

6. BAEKE F, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. Current Opinion in Pharmacology, 2010; 10(4): 482–496.
7. BAEKE F, et al. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. Pediatric Nephrology, 2010; 25(9): 1597–1606.
8. BORST MH, et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? Current Drug Targets, 2011; 12(1): 97–106.
9. CAMU W, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2019; 6(5): e597.
10. CANTORNA MT, et al. Vitamin D and 1,25(OH)$_2$D regulation of T cells. Nutrients, 2015; 7(4): 3011–3021.
11. CANTORNA MT, MAHON BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. Experimental Biology and Medicine, 2004; 229(11): 1136–1142, 2004.
12. CARDOSO E, et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2006; 64(3): 727–730.
13. CASTRO LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2011; 55(8): 566–575.
14. COLOTTA F, et al. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. Journal of Autoimmunity, 2017; 85: 78–97.
15. CORREALE J, et al. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences, 2011; 311(1–2): 23–31.
16. DARWISH H, et al. Effect of vitamin D replacement on cognition in multiple sclerosis patients. Scientific Reports, 2017; 7.
17. GALVÃO LO, et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. Revista Brasília Médica, 2013; 50(4): 324–332.
18. HEWISON M, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. Journal of Immunology, 2003; 170(11): 5382–5390.
19. HOSSEIN-NEZHAD A, HOLICK MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clinic Proceedings, 2013; 88(7): 720–755.
20. KRIEGEL MA, et al. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2011, 40(6): 512–531.
21. LEHMANN B e MEURER M. Vitamin D metabolism. Dermatologic Therapy, 2010; 23(1): 2–12.
22. LIU PT, et al. Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Immunology, 2007; 179(4): 2060–2063.
23. NORMAN AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system. The American Journal of Clinical Nutrition, 2008; 88(2): 491–499.
24. PEDERSEN AW, et al. Phenotypic and functional markers for vitamin D-modified regulatory dendritic cells. Clinical and Experimental Immunology, 2009; 157(1).
25. PREMAOR MO, FURLANETTO TW. Hipovitaminose D em adultos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2006; 50(1): 25–37.
26. PRIETL B, et al. Vitamin D and immune function. Nutrients, 2013; 5(7): 2502–2521.
27. SKROBOT A, et al. Immunomodulatory role of vitamin D. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2018; 1118: 13–23.
28. SMOLDERS J, et al. Vitamin D3 supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica, 2019; 141(1): 77–80.